

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-526332

(P2023-526332A)

(43)公表日 令和5年6月21日(2023.6.21)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全215頁)		

(21)出願番号	特願2022-569528(P2022-569528)	(71)出願人	521555812
(86)(22)出願日	令和3年5月14日(2021.5.14)		アルゲン バイオテクノロジーズ、イン
(85)翻訳文提出日	令和5年1月16日(2023.1.16)		ク、
(86)国際出願番号	PCT/US2021/032495		アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォル
(87)国際公開番号	WO2021/231892		ニア州 サンフランシスコ サード・スト
(87)国際公開日	令和3年11月18日(2021.11.18)		リート 6 6 5 ナンバー 2 8 0
(31)優先権主張番号	63/025,474	(74)代理人	110003797
(32)優先日	令和2年5月15日(2020.5.15)		弁理士法人清原国際特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	コンラーディ、アンドレイ ダブリュー・
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォル
		(72)発明者	ヒュアン、チューン・ハオ
			アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォル
			ニア州 サンフランシスコ 3番 ストリ
			ート 6 6 5 スイート 2 8 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 特定の化学組成物およびその使用方法

(57)【要約】

本開示は、CDK9阻害剤を提供する。また、疾患または障害を治療する方法であって、本明細書において開示されるCDK9阻害剤のうちの1種を、治療を必要とする対象に投与することを含む、方法も提供される。いくつかの実施形態では、治療されるべき疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、肝臓がんである。

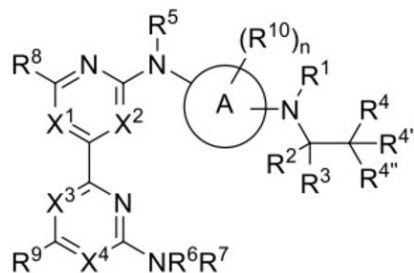
【選択図】 図なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



式(I)、

10

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、
式中、

環 A は、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、

X¹ は、N および C R^{1 1} から選択され、

20

X² は、N および C R^{1 2} から選択され、

X³ は、N および C R^{1 3} から選択され、

X⁴ は、N および C R^{1 4} から選択され、

R¹ は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、-OR^{1 8}、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、-CN、および-NR^{2 0}R^{2 1}から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

30

R² は、ハロ、-CN、-OR^{1 8}、-SOR^{1 5}、-SO₂R^{1 5}、-NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)R^{1 8}、-C(O)OR^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)R^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-NR^{1 9}SO₂R^{1 5}、-NR^{1 9}SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、-OR^{1 8}、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、-CN、および-NR^{2 0}R^{2 1}から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

40

R³ は、H、ハロ、-CN、-OR^{1 8}、-SOR^{1 5}、-SO₂R^{1 5}、-NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)R^{1 8}、-C(O)OR^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)R^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-NR^{1 9}SO₂R^{1 5}、-NR^{1 9}SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、-OR^{1 8}、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁

50

−4ハロアルキル、−CN、および−NR²⁰R²¹から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3〜10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、6〜10員ヘテロアリール、−O(C₀₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、−O(C₀₋₄アルキル)(3〜10員ヘテロシクロアルキル)、−O(C₀₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、−O(C₀₋₄アルキル)(6〜10員ヘテロアリール)、−O(C₀₋₄アルキル)C(O)OR¹⁸、−O(C₀₋₄アルキル)C(O)NR¹⁹SO₂R¹⁵、−O(C₀₋₄アルキル)SO₂NR¹⁹C(O)R¹⁸、−O(C₃₋₆シクロアルキル)C₃₋₆シクロアルキル、−O(C₃₋₆シクロアルキル)(3〜10員ヘテロシクロアルキル)、−O(C₃₋₆シクロアルキル)C₆₋₁₀アリール、−O(C₃₋₆シクロアルキル)(6〜10員ヘテロアリール)、−O(C₃₋₆シクロアルキル)C(O)OR¹⁸、−(C₁₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、−(C₁₋₄アルキル)(3〜10員ヘテロシクロアルキル)、−(C₁₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、−(C₁₋₄アルキル)(6〜10員ヘテロアリール)、および−(C₁₋₄アルキル)C(O)OR¹⁸から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、C₁₋₄アルキル、オキソ、ハロ、−OR¹⁸、−CN、−NR¹⁶R¹⁷、−C(O)NR¹⁶R¹⁷、−SO₂NR¹⁶R¹⁷、−C(O)R¹⁸、−C(O)OR¹⁸、−(C₁₋₄アルキル)OC(O)(C₁₋₄アルキル)、−(C₁₋₄アルキル)OC(O)OR¹⁸、−NR¹⁹C(O)R¹⁸、−NR¹⁹C(O)NR¹⁶R¹⁷、−NR¹⁹SO₂R¹⁵、および−NR¹⁹SO₂NR¹⁶R¹⁷から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R⁴およびR⁴′は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3〜10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、6〜10員ヘテロアリール、−O(C₀₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、−O(C₀₋₄アルキル)(3〜10員ヘテロシクロアルキル)、−O(C₀₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、−O(C₀₋₄アルキル)(6〜10員ヘテロアリール)、−O(C₀₋₄アルキル)C(O)OR¹⁸、−O(C₀₋₄アルキル)C(O)NR¹⁹SO₂R¹⁵、−O(C₀₋₄アルキル)SO₂NR¹⁹C(O)R¹⁸、−O(C₃₋₆シクロアルキル)C₃₋₆シクロアルキル、−O(C₃₋₆シクロアルキル)(3〜10員ヘテロシクロアルキル)、−O(C₃₋₆シクロアルキル)C₆₋₁₀アリール、−O(C₃₋₆シクロアルキル)(6〜10員ヘテロアリール)、−O(C₃₋₆シクロアルキル)C(O)OR¹⁸、−(C₁₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、−(C₁₋₄アルキル)(3〜10員ヘテロシクロアルキル)、−(C₁₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、および−(C₁₋₄アルキル)(6〜10員ヘテロアリール)から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、−OR¹⁸、−CN、−NR¹⁶R¹⁷、−C(O)NR¹⁶R¹⁷、−SO₂NR¹⁶R¹⁷、−C(O)R¹⁸、−C(O)OR¹⁸、−(C₁₋₄アルキル)OC(O)(C₁₋₄アルキル)、−(C₁₋₄アルキル)OC(O)OR¹⁸、−NR¹⁹C(O)R¹⁸、−NR¹⁹C(O)NR¹⁶R¹⁷、−NR¹⁹SO₂R¹⁵、および−NR¹⁹SO₂NR¹⁶R¹⁷から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R³は、Hであり、

R⁴、R⁴′、およびR⁴″は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、−C(O)R¹⁸または6〜10員ヘテロアリールを形成しており、

R⁵は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3〜10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および6〜10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、−OR¹⁸、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ヘテロアルキル、C₁₋₄ハロアル

キル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、6～10員ヘテロアリール、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、および $-(C_{1-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SOR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{10} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{15} は、独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および6～10員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{16} および R^{17} は、独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、6～10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{16} および R^{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3～10員ヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

各 R^{18} は、独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロ

10

20

30

40

50

アルキル、および $C_3 - 6$ シクロアルキルから選択され、

各 R^{19} は、独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ヘテロアルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、および $C_3 - 6$ シクロアルキルから選択され、

各 R^{20} および R^{21} は、独立して、 H 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ヘテロアルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 - 10$ アリール、 $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

n は、 0 、 1 、 2 、 3 、または 4 である]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2】

環 A が、 $C_3 - 6$ シクロアルキルおよび $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

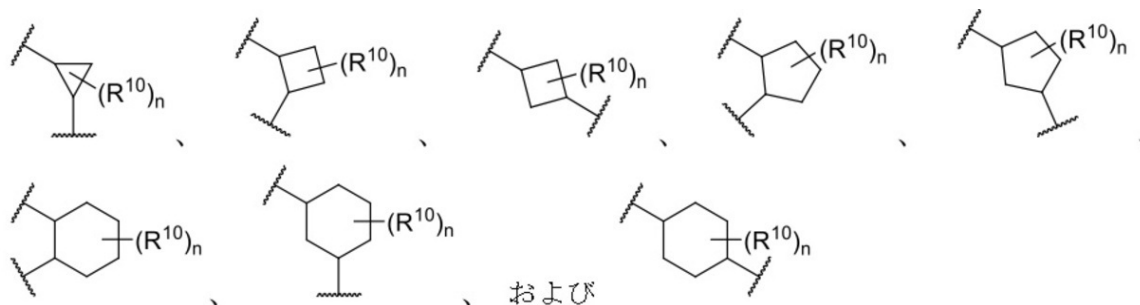
【請求項 3】

環 A が、 $C_3 - 6$ シクロアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A が、

【化 2】



20

からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

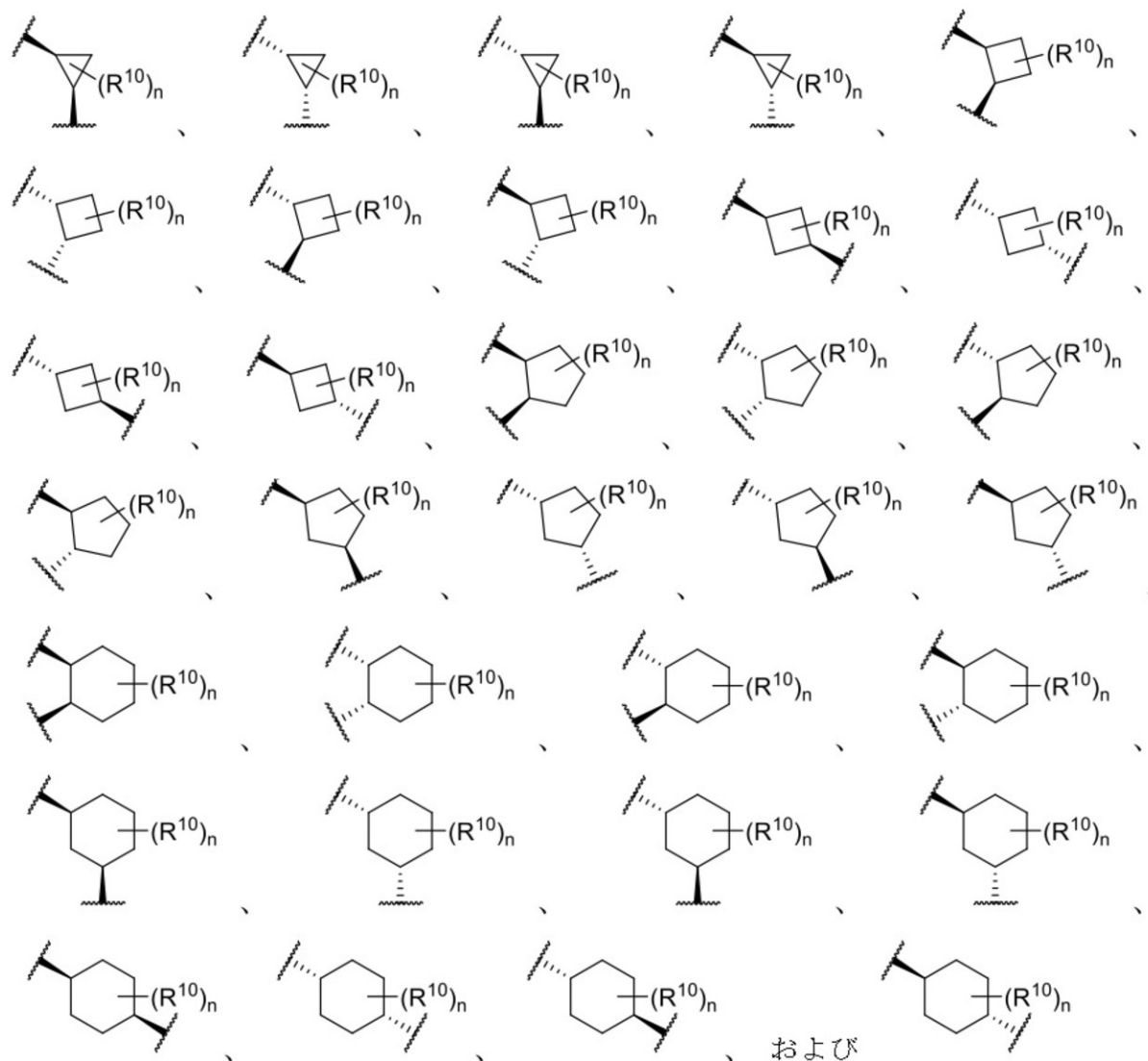
環 A が、

30

40

50

【化 3】

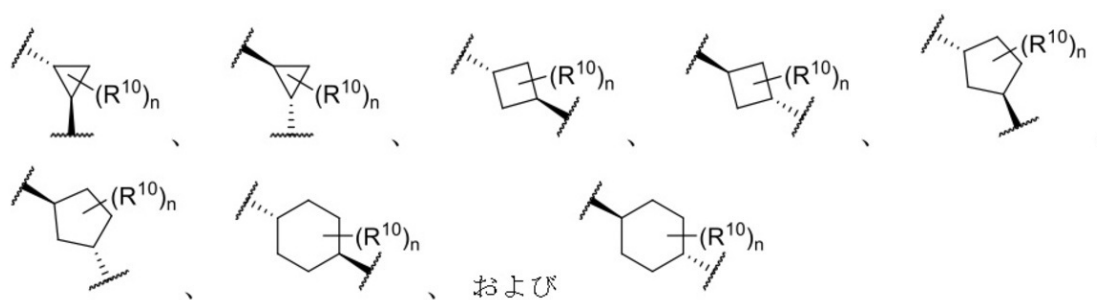


からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A が、

【化 4】

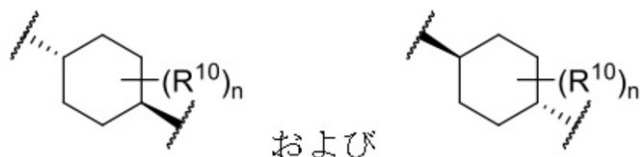


からなる群から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

環 A が、

【化 5】



からなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 1 つが N である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のいずれも N ではない、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} が、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1 から 7、または 9 の、いずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} が、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、および $-NR^{19}C(O)R^{18}$ から選択される、請求項 1 から 7、9、または 10 の、いずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} が、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される、請求項 1 から 7、または 9 から 11 の、いずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{11} がクロロであり、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} がそれぞれ H である、請求項 1 から 7、または 9 から 12 の、いずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^1 が、Me である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 が、H である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SOR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 18】

R^2 が、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、Me、Et、n-Pr、i-Pr、 $-CF_3$ 、およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 19】

R² が、Me である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R³ が、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、および 3 から 10 員ヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R³ が、H、Me、Et、-CF₃、およびシクロプロピルから選択される、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R³ が、H である、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R² が Me であり、R³ が H である、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R⁴ が、C₆₋₁₀ アリール、6～10 員ヘテロアリール、-O (C₀₋₄ アルキル) C₃₋₆ シクロアルキル、-O (C₀₋₄ アルキル) (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、-O (C₀₋₄ アルキル) C₆₋₁₀ アリール、-O (C₀₋₄ アルキル) (6～10 員ヘテロアリール)、-O (C₀₋₄ アルキル) C(O) OR¹⁸、-O (C₀₋₄ アルキル) C(O) NR¹⁹ SO₂ R¹⁵、-O (C₀₋₄ アルキル) SO₂ NR¹⁹ C(O) R¹⁸、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) C₃₋₆ シクロアルキル、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) C₆₋₁₀ アリール、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) (6～10 員ヘテロアリール)、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) C(O) OR¹⁸、-(C₁₋₄ アルキル) C₃₋₆ シクロアルキル、-(C₁₋₄ アルキル) (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、-(C₁₋₄ アルキル) C₆₋₁₀ アリール、-(C₁₋₄ アルキル) (6～10 員ヘテロアリール)、および -(C₁₋₄ アルキル) C(O) OR¹⁸ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、C₁₋₄ アルキル、オキソ、ハロ、-OR¹⁸、-CN、-NR¹⁶ R¹⁷、-C(O) NR¹⁶ R¹⁷、-SO₂ NR¹⁶ R¹⁷、-C(O) R¹⁸、-C(O) OR¹⁸、-(C₁₋₄ アルキル) OC(O) (C₁₋₄ アルキル)、-(C₁₋₄ アルキル) OC(O) OR¹⁸、-NR¹⁹ C(O) R¹⁸、-NR¹⁹ C(O) NR¹⁶ R¹⁷、-NR¹⁹ SO₂ R¹⁵、および -NR¹⁹ SO₂ NR¹⁶ R¹⁷ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R⁴ 'および R⁴ 'が、それぞれ独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、および C₃₋₆ シクロアルキルから選択され、ここで、各アルキルおよびシクロアルキルが、独立して、ハロ、-OR¹⁸、-CN、および -NR¹⁶ R¹⁷ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R³ が、H であり、

R⁴、R⁴ '、および R⁴ 'が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、-C(O) R¹⁸ または 6～10 員ヘテロアリールを形成している、

請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R⁴ が、6～10 員ヘテロアリール、-O (C₀₋₄ アルキル) (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、-O (C₀₋₄ アルキル) C₆₋₁₀ アリール、-O (C₀₋₄ アルキル) (6～10 員ヘテロアリール)、-O (C₀₋₄ アルキル) C(O) OR¹⁸、-O (C₀₋₄ アルキル) C(O) NR¹⁹ SO₂ R¹⁵、-O (C₀₋₄ アルキル) SO₂ NR¹⁹ C(O) R¹⁸、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) (6～10 員ヘテロアリール)、-O (C₃₋₆ シクロアルキル) C(O) OR¹⁸、-(C₁₋₄ アルキル) (6～10 員ヘテロアリール)、および -(C₁₋₄ アルキル) C(O) OR¹⁸ から選択され、ここ

10

20

30

40

50

で、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^4 および R^4 が、両方とも H であり、あるいは

R^3 が、H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または 6～10 員ヘテロアリールを形成している、

請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 26】

R^4 が、6～10 員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}アルキル)C_{6-10}アリール$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ (6～10 員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}アルキル)C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}シクロアルキル)$ (6～10 員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}シクロアルキル)C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)$ (6～10 員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}アルキル)C(O)OR^{18}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

20

R^4 および R^4 が、両方とも H である、

請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 27】

R^3 が、H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または 6～10 員ヘテロアリールを形成している、

請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R^5 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される、請求項 1 から 27 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R^5 が、Me である、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R^5 が、H である、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 31】

R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、H、 $-(C_{1-4}アルキル)C_{3-6}シクロアルキル$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)$ (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}アルキル)C_{6-10}アリール$ 、および $-(C_{1-4}アルキル)$ (6～10 員ヘテロアリール) から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

50

R^6 および R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される 3 ～ 10 員ヘテロシクロアルキルを形成している、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

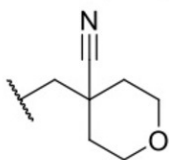
R^6 および R^7 が、それぞれ独立して、 H および $(C_{1-4}$ アルキル) (3 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル) から選択され、ここで、各アルキルおよびヘテロシクロアルキルが、独立して、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 33】

R^6 および R^7 のうち的一方が H であり、他方が

【化 6】



20

である、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R^8 および R^9 が、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ から選択される、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^8 および R^9 が、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

R^8 および R^9 が、両方とも H である、請求項 1 から 35 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 37】

n が、0、1、または 2 である、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

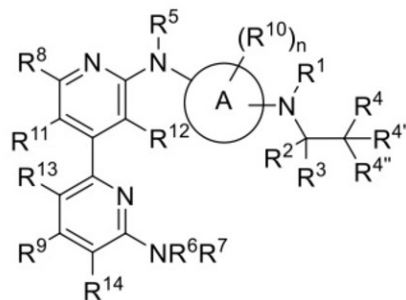
【請求項 38】

n が、0 である、請求項 1 から 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

前記式 (I) の化合物が、式 (I-A) :

【化 7】



式(I-A)

40

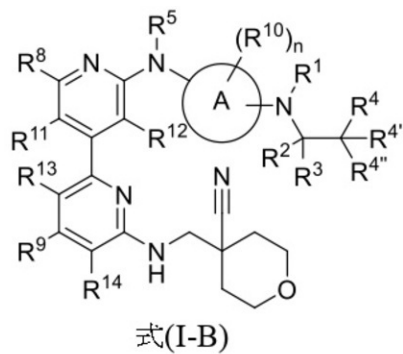
50

によって表される、請求項 1 から 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

前記式 (I) の化合物が、式 (I-B)：

【化 8】



10

によって表される、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

前記式 (I) の化合物が、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I-E)、または式 (I-F)：

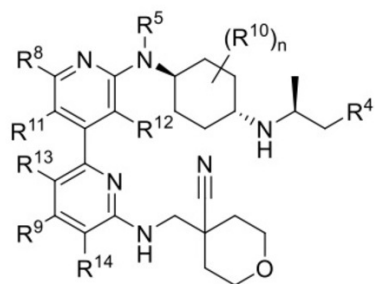
20

30

40

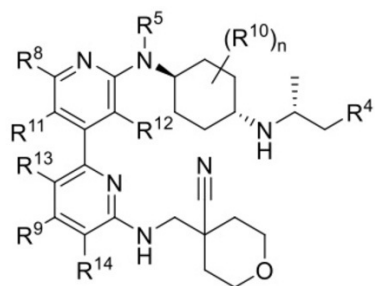
50

【化 9】



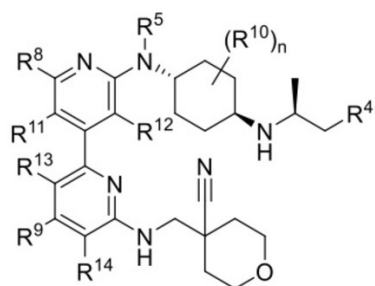
式(I-C)、

10



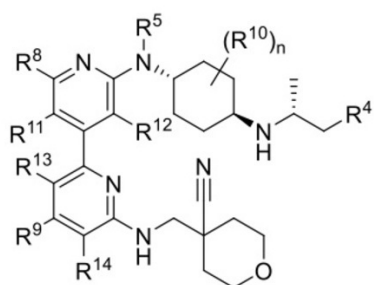
式(I-D)、

20



式(I-E)、

30



式(I-F)

40

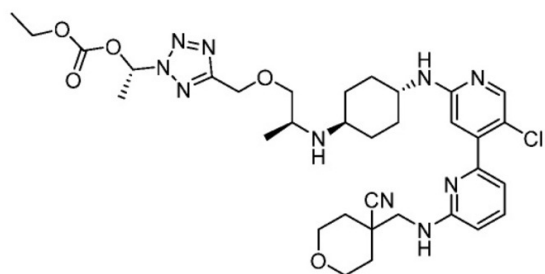
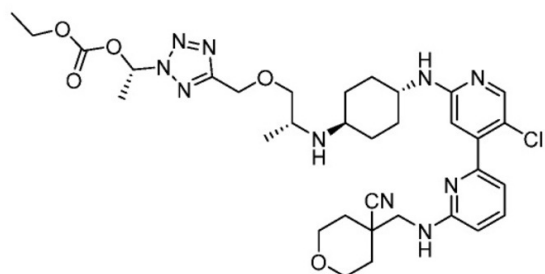
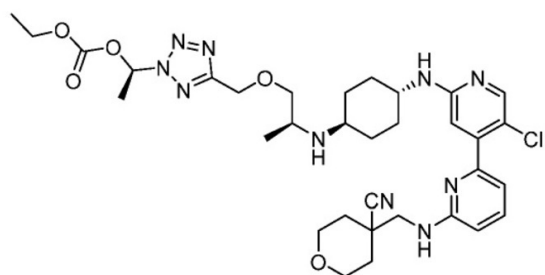
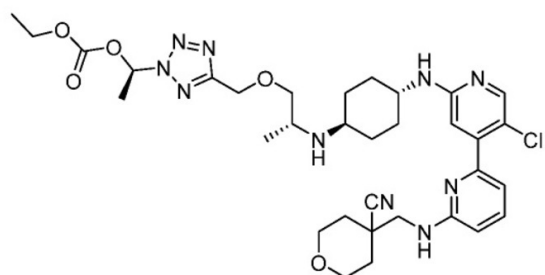
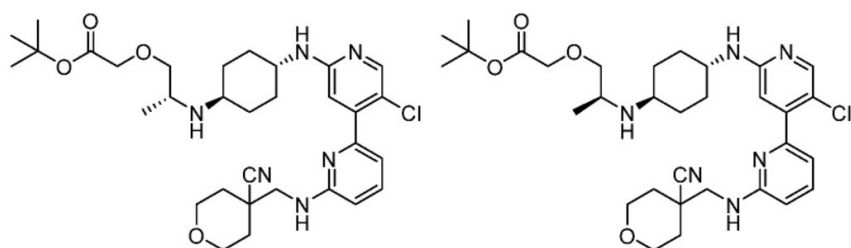
によって表される、請求項 1 から 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

The figure displays ten enantiomeric pairs of compounds, labeled 1 through 10, arranged in a 5x2 grid. Each pair consists of a left and a right structure, which are mirror images of each other. The structures are complex organic molecules featuring a central cyclohexane ring. One side of the cyclohexane ring is substituted with a 4-chloro-2-pyridyl group and a 4-((4-cyanophenyl)amino)morpholin-2-yl group. The other side is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydro-2H-1,2,4-triazol-5-yl group and a 2-methoxyethyl group. The stereochemistry at the chiral centers is indicated by wedged and dashed bonds. The substituents vary between the pairs: (1) 1,2,3,4-tetrahydro-2H-1,2,4-triazol-5-yl and 2-methoxyethyl; (2) 1,2,3,4-tetrahydro-2H-1,2,4-triazol-5-yl and 2-methoxyethyl; (3) 1,2,3,4-tetrahydro-2H-1,2,4-triazol-5-yl and 2-methoxyethyl; (4) 1,2,3,4-tetrahydro-2H-1,2,4-triazol-5-yl and 2-methoxyethyl; (5) 1,2,3,4-tetrahydro-2H-1,2,4-triazol-5-yl and 2-methoxyethyl.

40

【化 10 - 2】



10

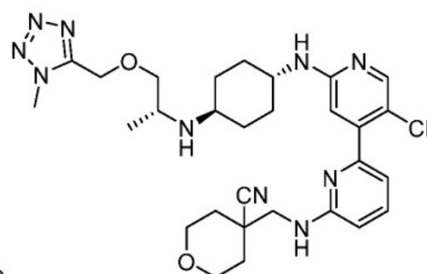
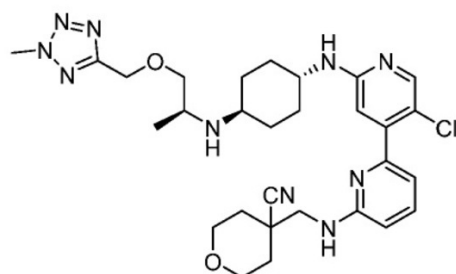
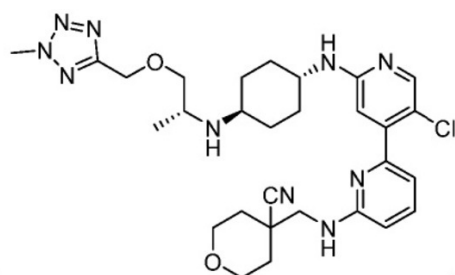
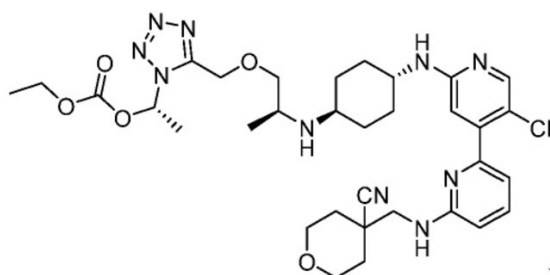
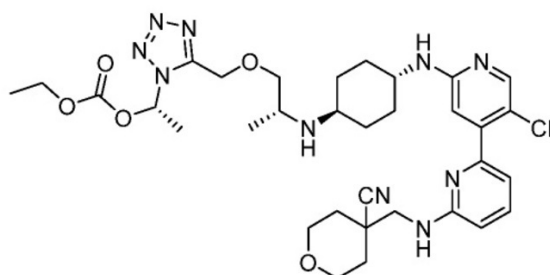
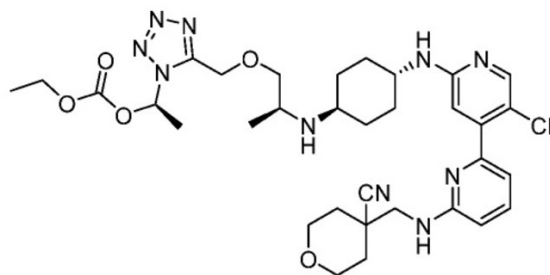
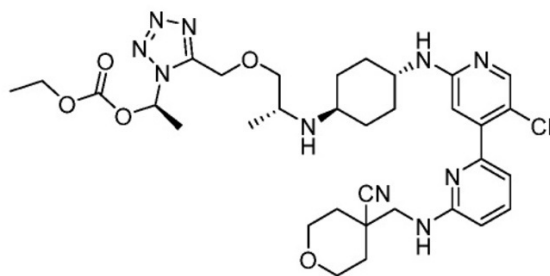
20

30

40

50

【化 10 - 3】



10

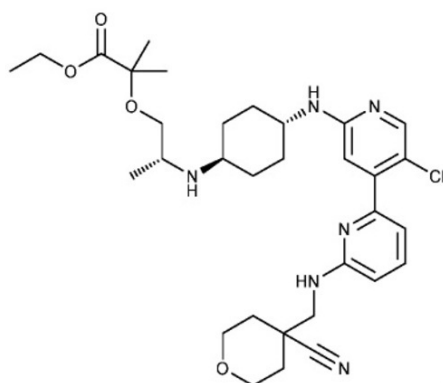
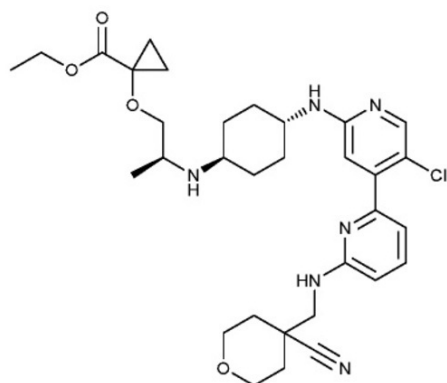
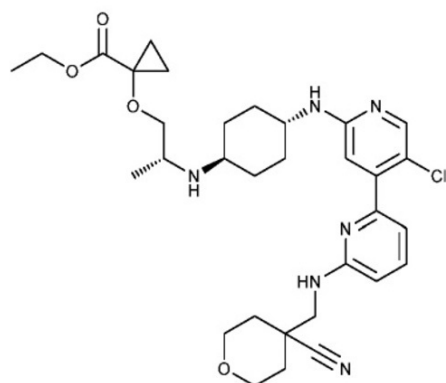
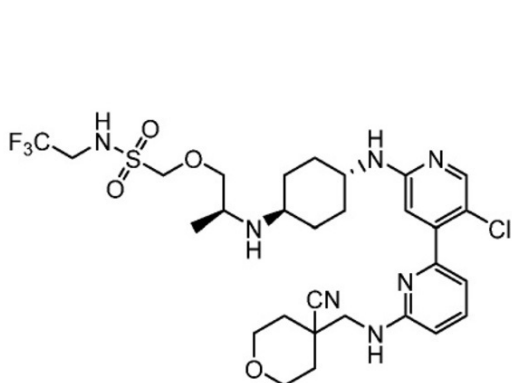
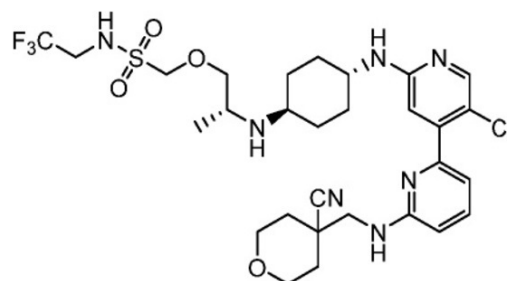
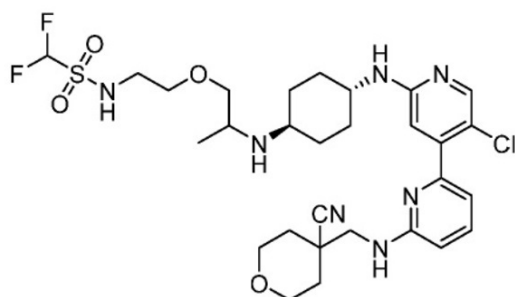
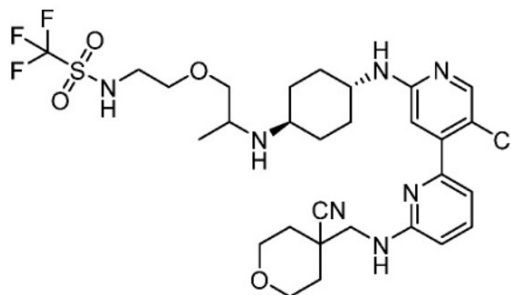
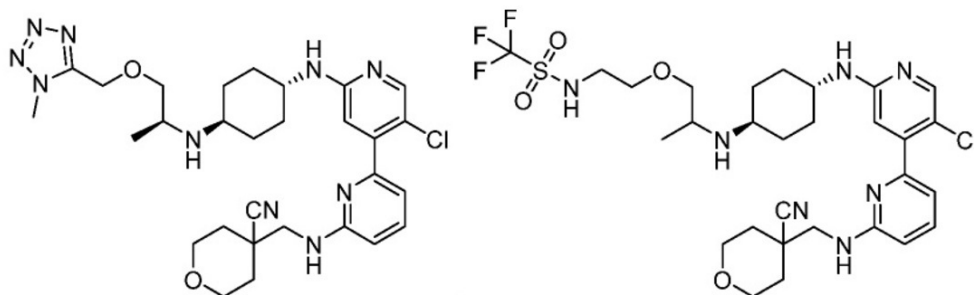
20

30

40

50

【化 10 - 4】



10

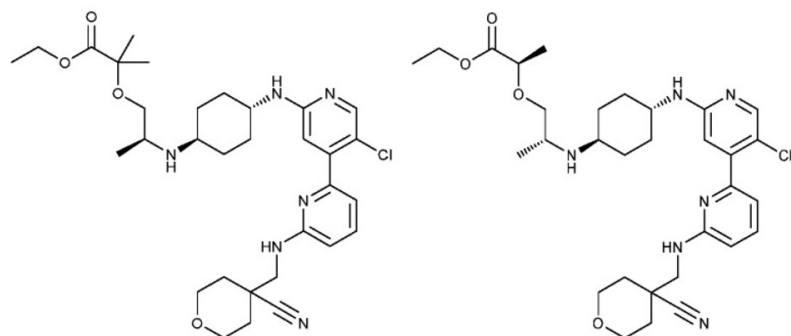
20

30

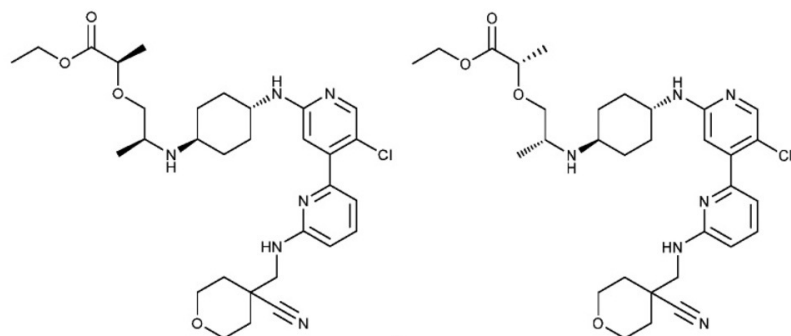
40

50

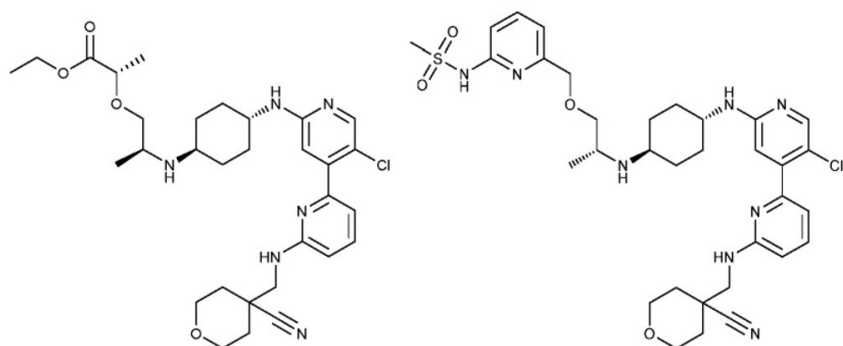
【化 10 - 5】



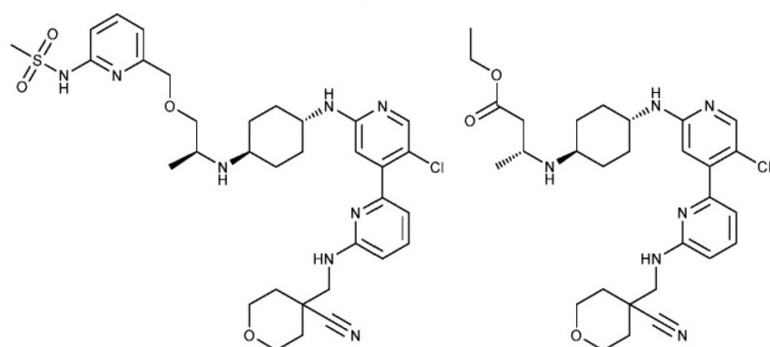
10



20



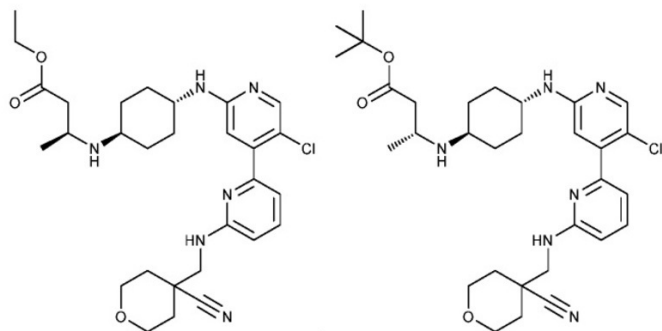
30



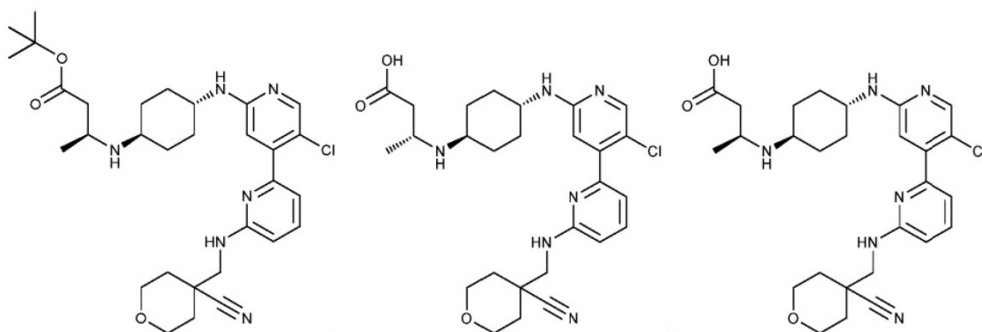
40

50

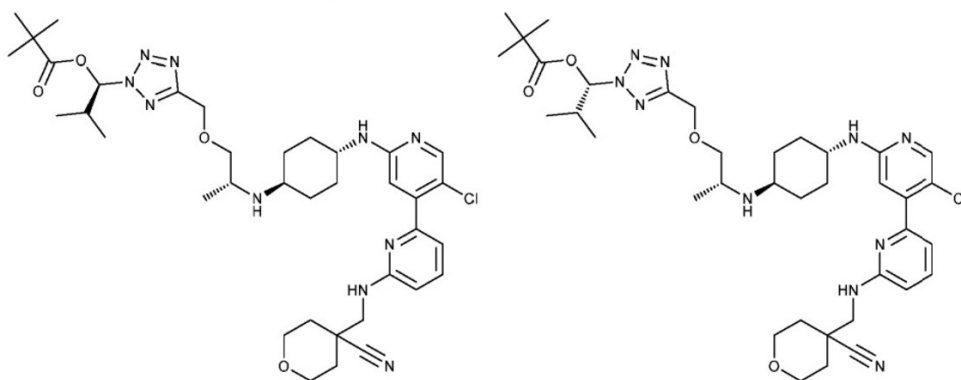
【化 10 - 6】



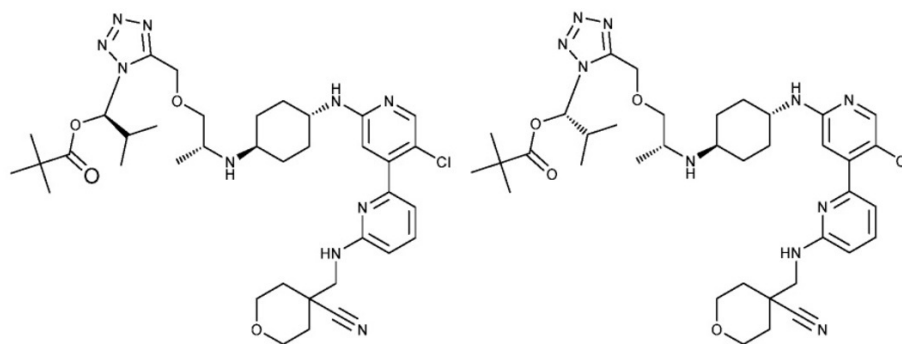
10



20



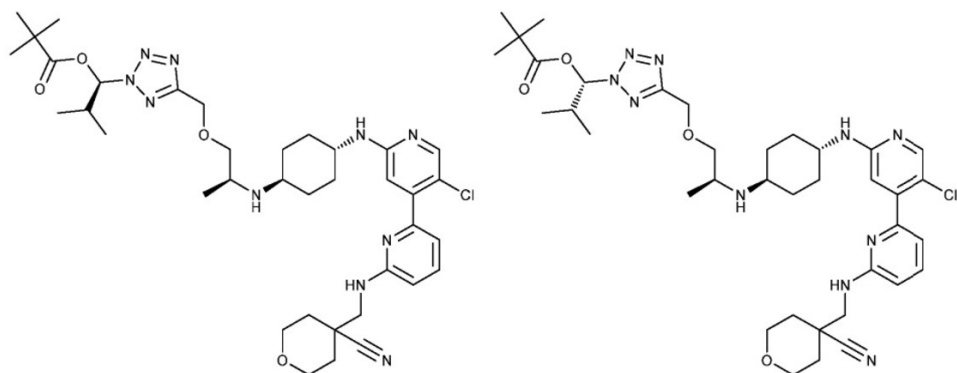
30



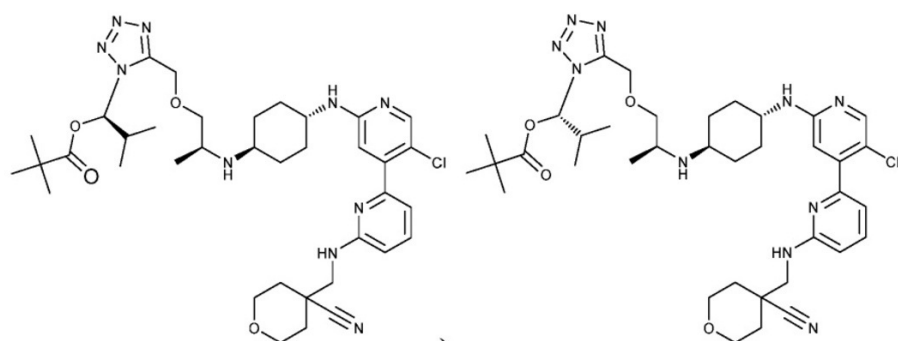
40

50

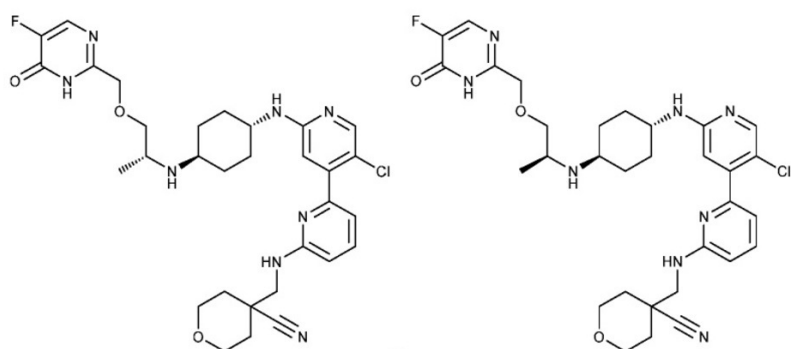
【化 10 - 7】



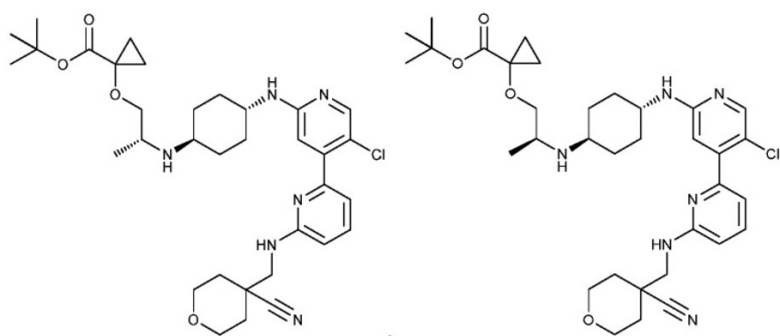
10



20



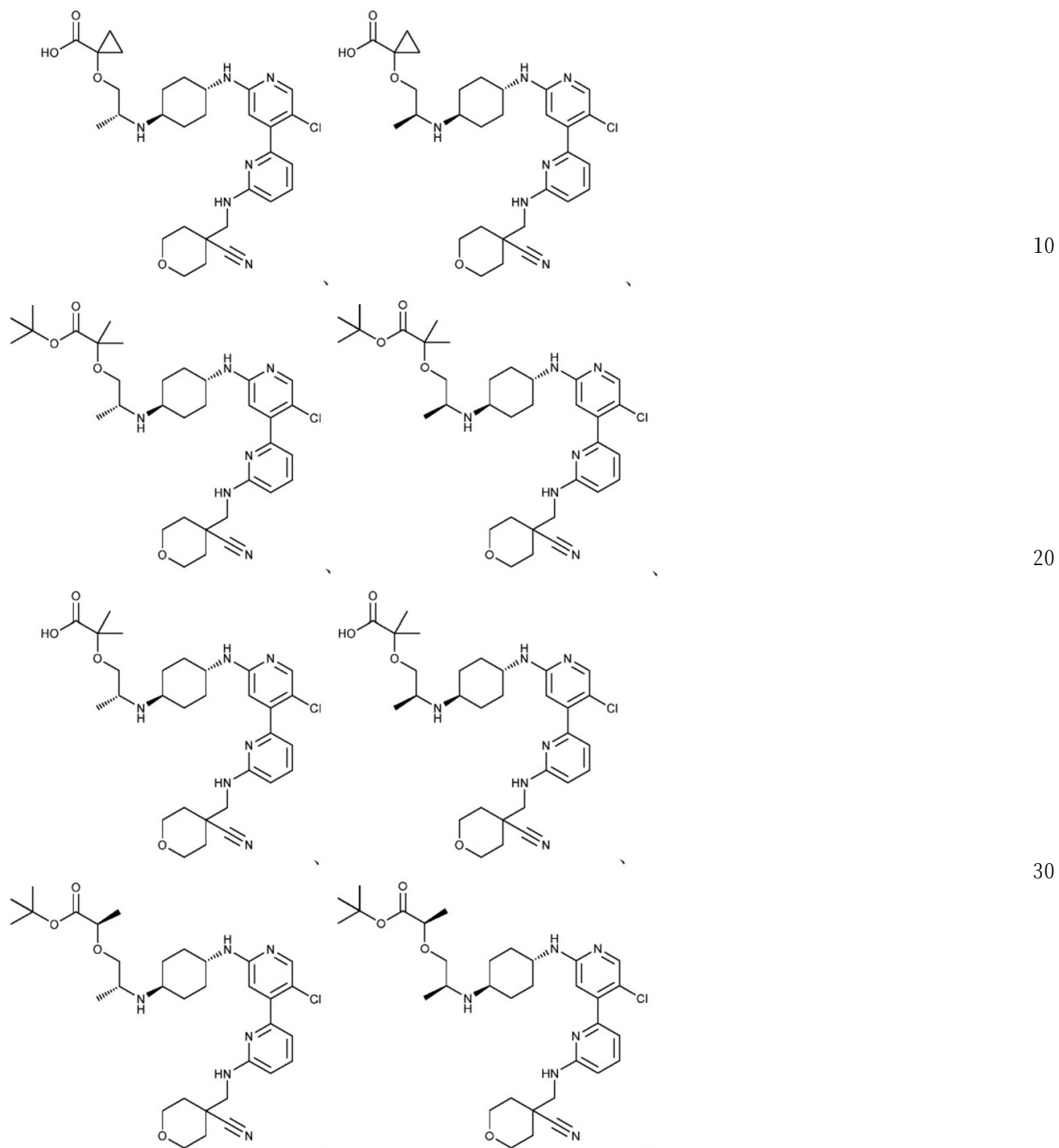
30

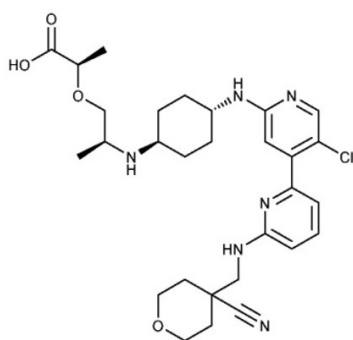


40

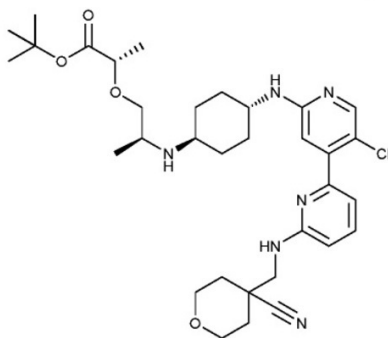
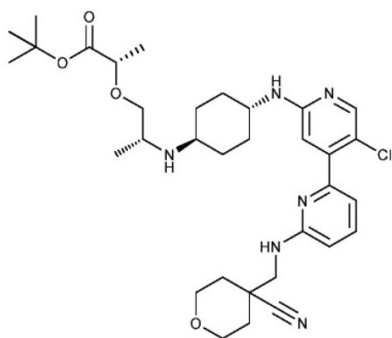
50

【化 10 - 8】

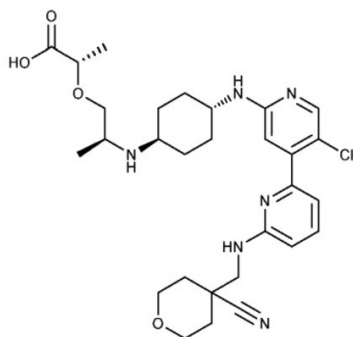
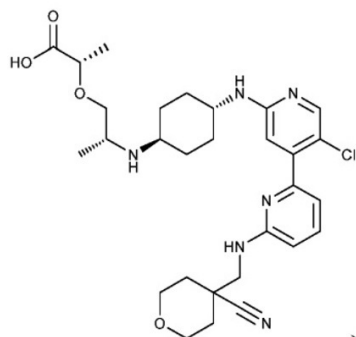


C[C@H](O)OC[C@H](N)C1CCCCC1Nc2cc(Cl)c(C3=CC=CC=C3NC4C#NCC5OCCCO5)cn2

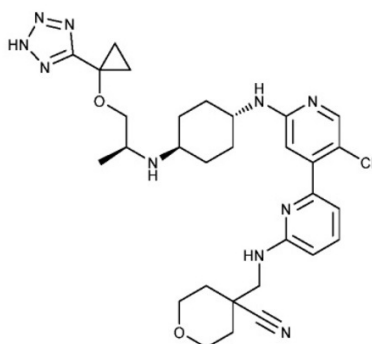
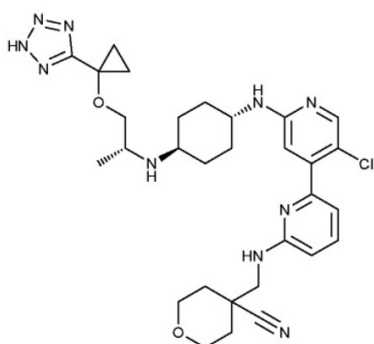
10



20



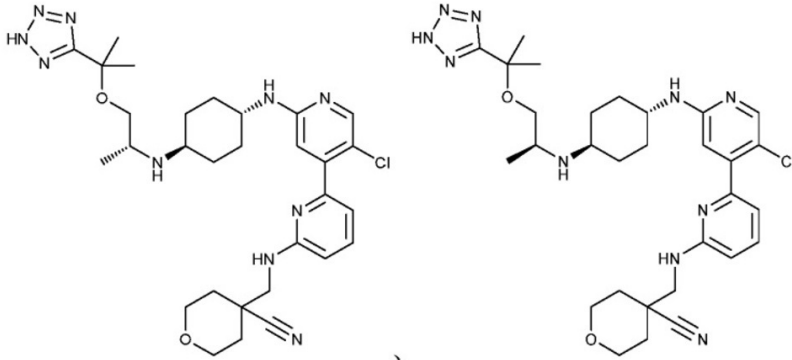
30



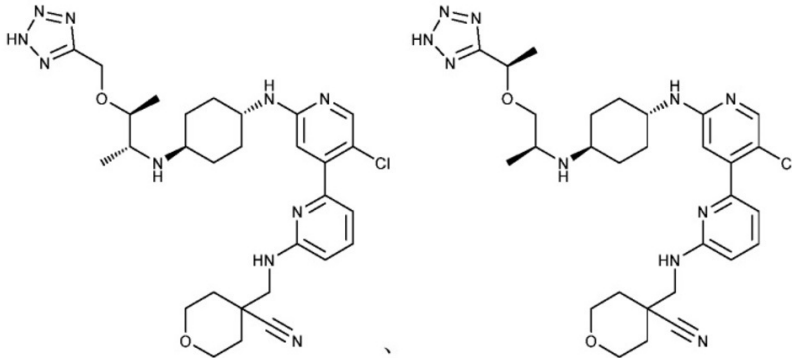
40

50

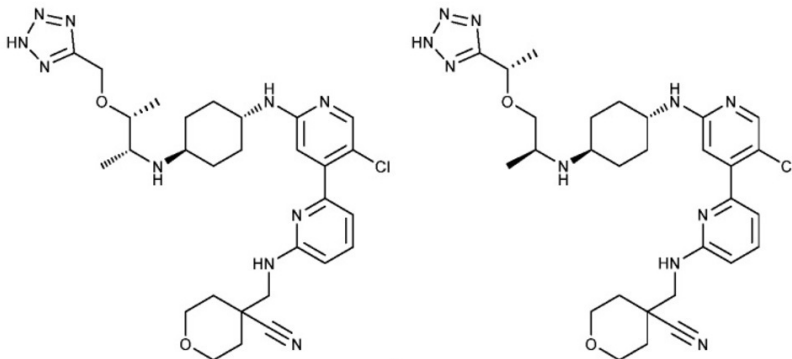
【化 10 - 10】



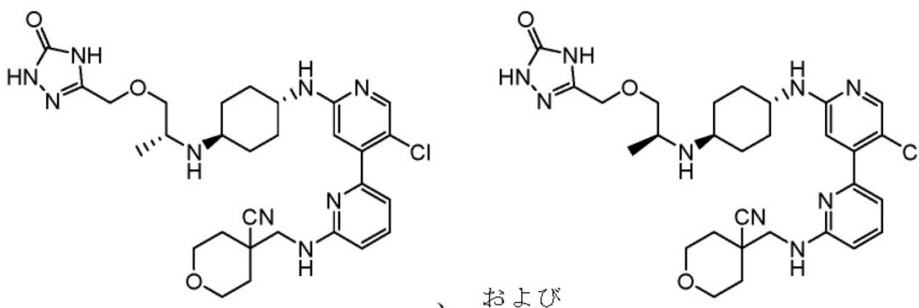
10



20



30



、 および

40

からなる群から選択される、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

請求項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 4】

それを必要とする患者において疾患または障害を治療する方法であって、請求項 1 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 4 3 に記載の医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、方法。

【請求項 4 5】

50

前記疾患または障害が、がんである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記がんが、白血病、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、肺がん、リンパ腫、および肝臓がんから選択される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記がんが、肝臓がんである、請求項 4 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

10

本出願は、2020年5月15日に出願された米国仮特許出願第63／025,474号の利益を主張し、この仮出願は参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

進歩したとはいえ、がんの治療は依然として比較的困難なままである。化学療法などの全身的治療は、毒性があり、患者に有害な副作用をもたらす場合がある。CDK9阻害剤は、低分子がん治療薬として有望視されているが、がん組織への標的化が不十分であり、結果として周辺曝露をもたらすため、それらの潜在的有用性は限定されてきた。

【発明の概要】

【0003】

20

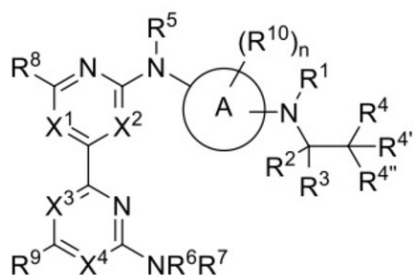
したがって、標的化が改善された低分子がん治療薬としてのCDK9阻害剤の開発に対するニーズが存在する。

【0004】

一態様において、式(I)：

【0005】

【化1】



式(I)、

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供され、式中、

環Aは、C₃–6シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆–10アリール、および6～10員ヘテロアリールから選択され、

40

X¹は、NおよびCR¹¹から選択され、

X²は、NおよびCR¹²から選択され、

X³は、NおよびCR¹³から選択され、

X⁴は、NおよびCR¹⁴から選択され、

R¹は、H、C₁–6アルキル、C₁–6ヘテロアルキル、C₁–6ハロアルキル、C₃–6シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、C₆–10アリール、6～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、–OR¹⁸、C₁–4アルキル、C₁–4アルコキシ、C₁–4ヘテロアルキル、C₁–4ハロアルキル、

50

—CN、および—NR²⁰R²¹から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R²は、ハロ、—CN、—OR¹⁸、—SOR¹⁵、—SO₂R¹⁵、—NR¹⁶R¹⁷、—C(O)NR¹⁶R¹⁷、—SO₂NR¹⁶R¹⁷、—C(O)R¹⁸、—C(O)OR¹⁸、—NR¹⁹C(O)R¹⁸、—NR¹⁹C(O)NR¹⁶R¹⁷、—NR¹⁹SO₂R¹⁵、—NR¹⁹SO₂NR¹⁶R¹⁷、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および6~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、—OR¹⁸、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ヘテロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、—CN、および—NR²⁰R²¹から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

10

R³は、H、ハロ、—CN、—OR¹⁸、—SOR¹⁵、—SO₂R¹⁵、—NR¹⁶R¹⁷、—C(O)NR¹⁶R¹⁷、—SO₂NR¹⁶R¹⁷、—C(O)R¹⁸、—C(O)OR¹⁸、—NR¹⁹C(O)R¹⁸、—NR¹⁹C(O)NR¹⁶R¹⁷、—NR¹⁹SO₂R¹⁵、—NR¹⁹SO₂NR¹⁶R¹⁷、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、および6~10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、—OR¹⁸、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ヘテロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、—CN、および—NR²⁰R²¹から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

20

R⁴は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、6~10員ヘテロアリール、—O(C₀₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、—O(C₀₋₄アルキル)(3~10員ヘテロシクロアルキル)、—O(C₀₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、—O(C₀₋₄アルキル)(6~10員ヘテロアリール)、—O(C₀₋₄アルキル)C(O)OR¹⁸、—O(C₀₋₄アルキル)C(O)NR¹⁹SO₂R¹⁵、—O(C₀₋₄アルキル)SO₂NR¹⁹C(O)R¹⁸、—O(C₃₋₆シクロアルキル)C₃₋₆シクロアルキル、—O(C₃₋₆シクロアルキル)(3~10員ヘテロシクロアルキル)、—O(C₃₋₆シクロアルキル)C₆₋₁₀アリール、—O(C₃₋₆シクロアルキル)(6~10員ヘテロアリール)、—O(C₃₋₆シクロアルキル)C(O)OR¹⁸、—(C₁₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、—(C₁₋₄アルキル)(3~10員ヘテロシクロアルキル)、—(C₁₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、—(C₁₋₄アルキル)(6~10員ヘテロアリール)、および—(C₁₋₄アルキル)C(O)OR¹⁸から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、C₁₋₄アルキル、オキソ、ハロ、—OR¹⁸、—CN、—NR¹⁶R¹⁷、—C(O)NR¹⁶R¹⁷、—SO₂NR¹⁶R¹⁷、—C(O)R¹⁸、—C(O)OR¹⁸、—(C₁₋₄アルキル)OC(O)(C₁₋₄アルキル)、—(C₁₋₄アルキル)OC(O)OR¹⁸、—NR¹⁹C(O)R¹⁸、—NR¹⁹C(O)NR¹⁶R¹⁷、—NR¹⁹SO₂R¹⁵、および—NR¹⁹SO₂NR¹⁶R¹⁷から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

30

40

R⁴およびR⁴’は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、6~10員ヘテロアリール、—O(C₀₋₄アルキル)C₃₋₆シクロアルキル、—O(C₀₋₄アルキル)(3~10員ヘテロシクロアルキル)、—O(C₀₋₄アルキル)C₆₋₁₀アリール、—O(C₀₋₄アルキル)(6~10員ヘテロアリール)、—O(C₀₋₄アルキル)C(O)OR¹⁸、—O(C₀₋₄アルキル)C(O)

50

) $\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{0-4}\text{アルキル})\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})(3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})(6\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})(3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、および $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})(6\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、および $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^3 は、Hであり、

R^4 、 $\text{R}^{4'}$ 、および $\text{R}^{4''}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ または $6\sim 10\text{員ヘテロアリール}$ を形成しており、

R^5 は、H、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、および $6\sim 10\text{員ヘテロアリール}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、 $6\sim 10\text{員ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})(3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、および $-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})(6\sim 10\text{員ヘテロアリール})$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される $3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル}$ を形成しており、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SOR}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ヘテロアルキル}$ 、および $\text{C}_{1-6}\text{ハロアルキル}$ から選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{10} は、独立して、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ハロアルキル}$ 、 C

10

20

30

40

50

3-6シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、独立して、オキソ、ハロ、-OR¹⁸、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、C₁-4ヘテロアルキル、C₁-4ハロアルキル、-CN、および-NR²⁰R²¹から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R¹¹、R¹²、R¹³、およびR¹⁴は、それぞれ独立して、H、ハロ、-CN、-OR¹⁸、-NR¹⁶R¹⁷、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-SO₂NR¹⁶R¹⁷、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、-NR¹⁹C(O)R¹⁸、C₁-6アルキル、C₁-6ヘテロアルキル、C₁-6ハロアルキル、C₃-6シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、独立して、オキソ、ハロ、-OR¹⁸、C₁-4アルキル、C₁-4アルコキシ、C₁-4ヘテロアルキル、C₁-4ハロアルキル、-CN、および-NR²⁰R²¹から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

各R¹⁵は、独立して、C₁-4アルキル、C₁-4ハロアルキル、C₃-6シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、および6~10員ヘテロアリールから選択され、

各R¹⁶およびR¹⁷は、独立して、H、C₁-4アルキル、C₁-4ヘテロアルキル、C₁-4ハロアルキル、C₃-6シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、6~10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

R¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~10員ヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

各R¹⁸は、独立して、H、C₁-4アルキル、C₁-4ヘテロアルキル、C₁-4ハロアルキル、およびC₃-6シクロアルキルから選択され、

各R¹⁹は、独立して、H、C₁-4アルキル、C₁-4ヘテロアルキル、C₁-4ハロアルキル、およびC₃-6シクロアルキルから選択され、

各R²⁰およびR²¹は、独立して、H、C₁-4アルキル、C₁-4ヘテロアルキル、C₁-4ハロアルキル、C₃-6シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、C₆-10アリール、6~10員ヘテロアリールから選択され、あるいは

R²⁰およびR²¹は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、3~10員ヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

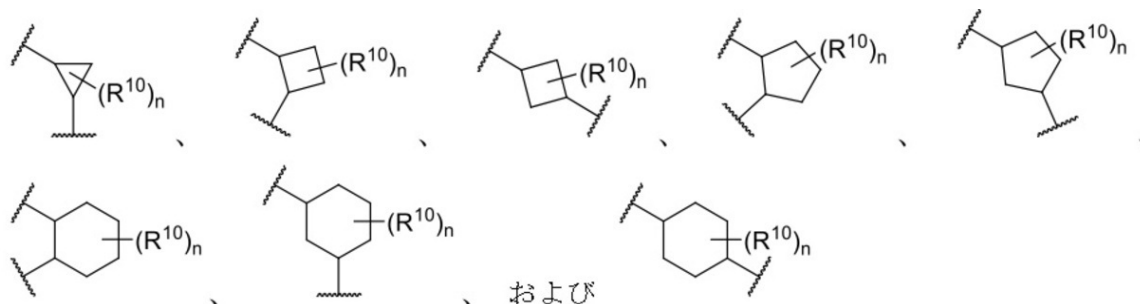
nは、0、1、2、3、または4である。

【0006】

いくつかの実施形態では、環Aは、C₃-6シクロアルキルおよび3~10員ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環Aは、C₃-6シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環Aは、

【0007】

【化2】



からなる群から選択される。

【0008】

いくつかの実施形態では、環Aは、

【0009】

10

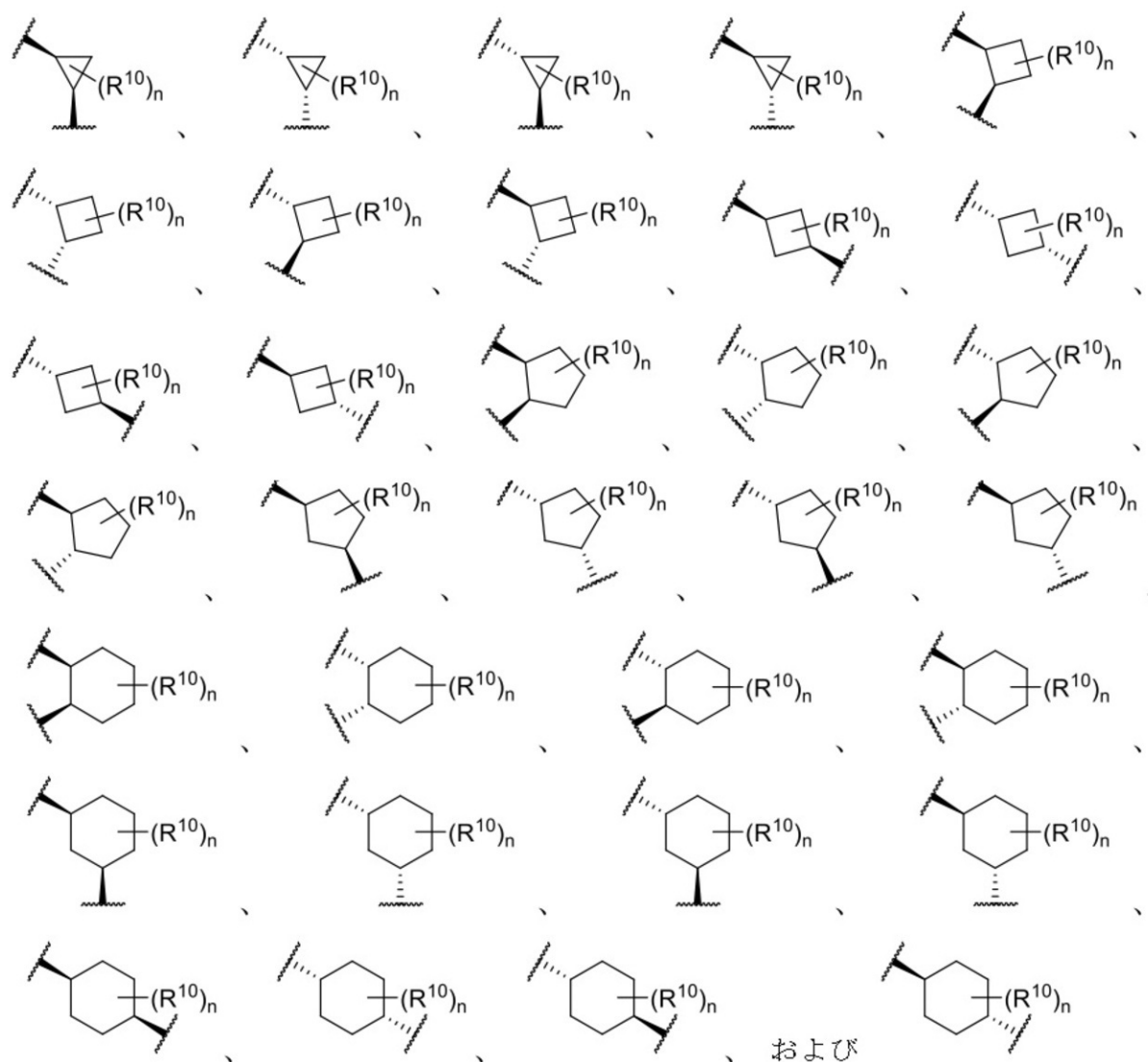
20

30

40

50

【化 3】



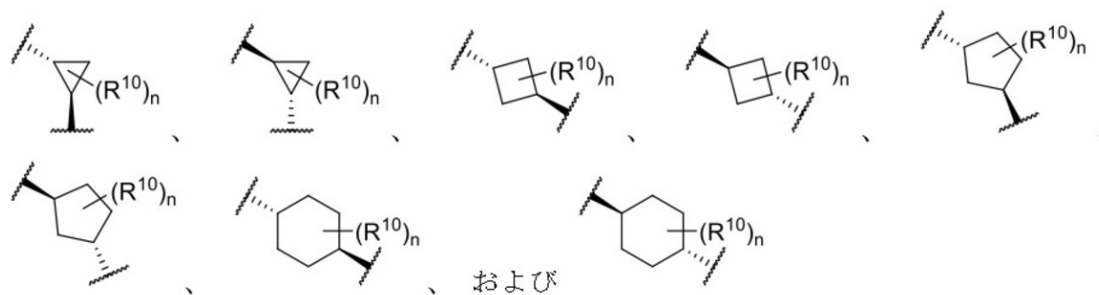
からなる群から選択される。

【0 0 1 0】

いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 1 1】

【化 4】



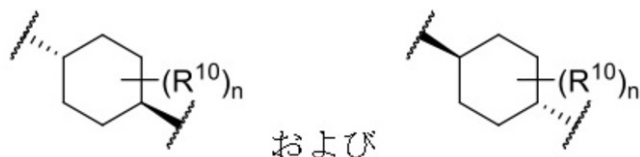
からなる群から選択される。

【0 0 1 2】

いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 1 3】

【化 5】



からなる群から選択される。

【0014】

いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの1つは、Nである。
いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のいずれもNではない。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_1-6 ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、および $-NR^{19}C(O)R^{18}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} はクロロであり、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれHである。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Meである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hである。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SOR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、Me、Et、 $n-Pr$ 、 $i-Pr$ 、 $-CF_3$ 、およびシクロプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Meである。

30

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、および3～10員ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、Me、Et、 $-CF_3$ 、およびシクロプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。

40

【0019】

いくつかの実施形態では、 R^2 はMeであり、 R^3 はHである。

【0020】

いくつかの実施形態では、

R^4 は、 C_6-10 アリール、6～10員ヘテロアリール、 $-O(C_0-4$ アルキル) C_3-6 シクロアルキル、 $-O(C_0-4$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_0-4$ アルキル) C_6-10 アリール、 $-O(C_0-4$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_0-4$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_0-4$ アルキル) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_0-4$ アルキル) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_3-6$ シクロアルキル) C_3-6 シクロアルキル、 $-O(C_3-6$ シクロアル

50

キル) (3~10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) (6~10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキル) (3~10員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-(C_{1-4}$ アルキル) (6~10員ヘテロアリール)、および
 $-(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ から選択され、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および
 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

10

R^4 'および R^4 'は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、各アルキルおよびシクロアルキルは、独立して、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^3 は、 H であり、

R^4 、 R^4 '、および R^4 'は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または6~10員ヘテロアリールを形成している。

20

[0021]

いくつかの実施形態では、

R^4 は、6~10員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) (3~10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) (6~10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) (6~10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) (6~10員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

30

R^4 'および R^4 'は、両方とも H であり、あるいは

R^3 は、 H であり、

R^4 、 R^4 '、および R^4 'は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または6~10員ヘテロアリールを形成している。

40

[0022]

いくつかの実施形態では、

R^4 は、6~10員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) (3~10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) (6~10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) (6~10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) (6~10員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリ

50

ールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^4 および R^4 は、両方とも H である。

【0023】

いくつかの実施形態では、

R^3 は、H であり、

10

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または 6~10 員ヘテロアリールを形成している。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Me である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、H である。

【0025】

いくつかの実施形態では、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、 $-(C_{1-4}アルキル)C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(C_{1-4}アルキル)(3~10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}アルキル)C_{6-10}$ アリール、および $-(C_{1-4}アルキル)(6~10$ 員ヘテロアリール)から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

20

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される3~10員ヘテロシクロアルキルを形成している。

30

【0026】

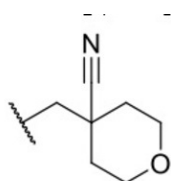
いくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H および $-(C_{1-4}アルキル)(3~10$ 員ヘテロシクロアルキル)から選択され、ここで、各アルキルおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

【0027】

いくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 のうちの一方は H であり、他方は

【0028】

【化6】



40

である。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$

50

から選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 および R^9 は、両方とも H である。

【0030】

いくつかの実施形態では、 n は、0、1、または 2 である。いくつかの実施形態では、 n は、0 である。

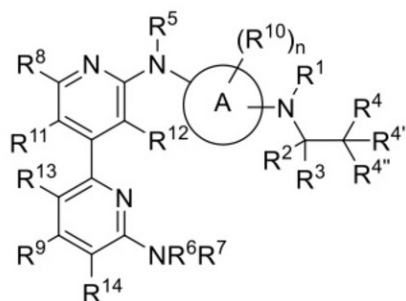
【0031】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-A) :

【0032】

【化 7】

10



式(I-A)

20

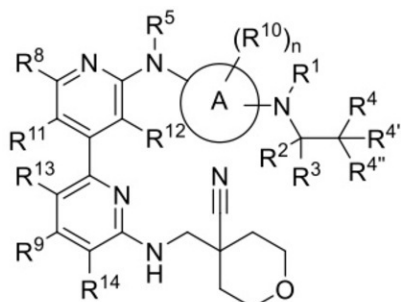
によって表される。

【0033】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-B) :

【0034】

【化 8】



式(I-B)

30

によって表される。

【0035】

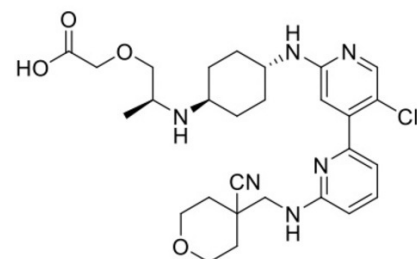
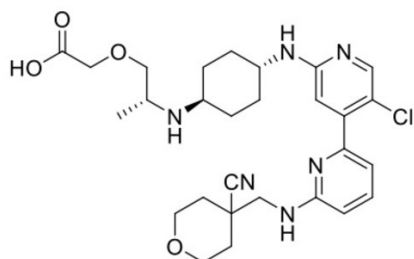
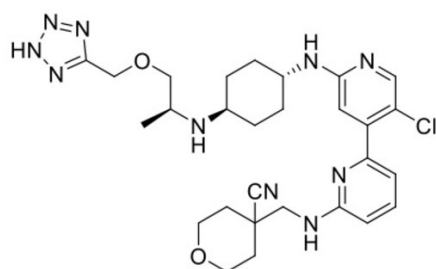
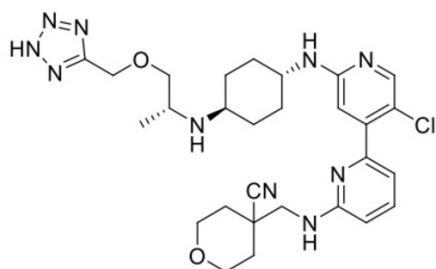
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I-E)、または式 (I-F) :

40

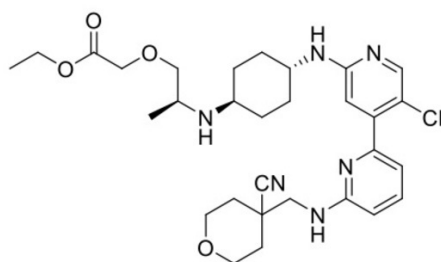
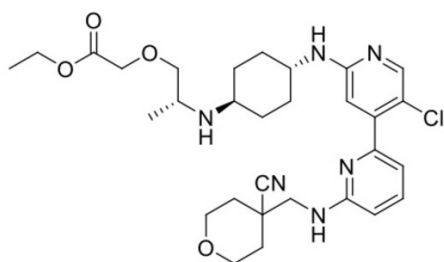
【0036】

50

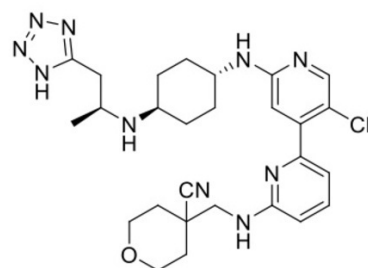
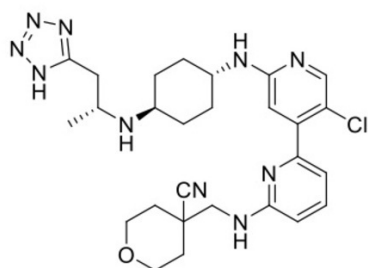
【化 10 - 1】



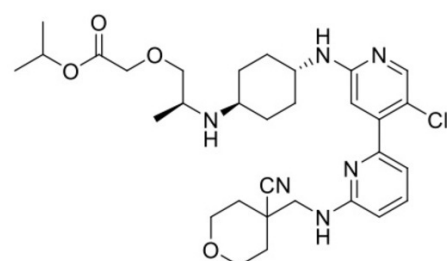
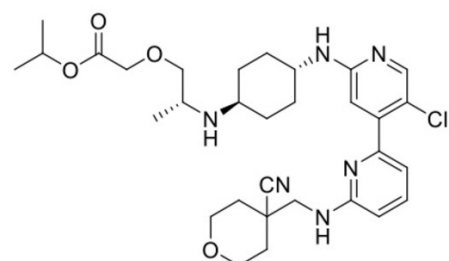
10



20



30

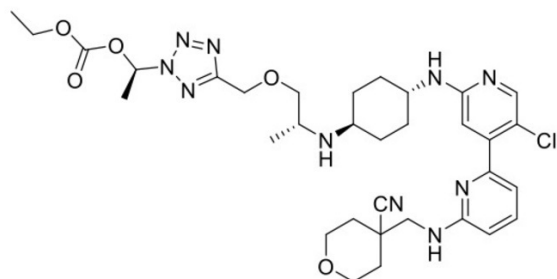
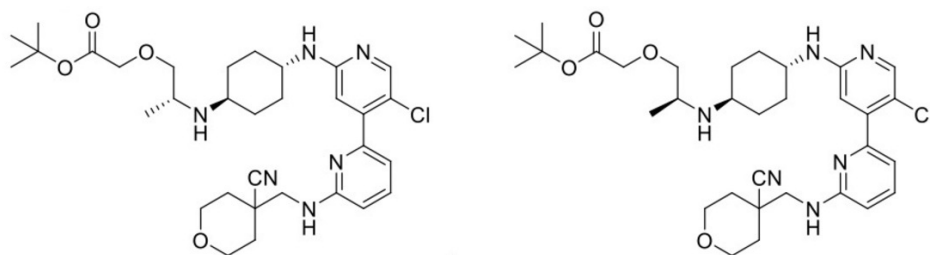


40

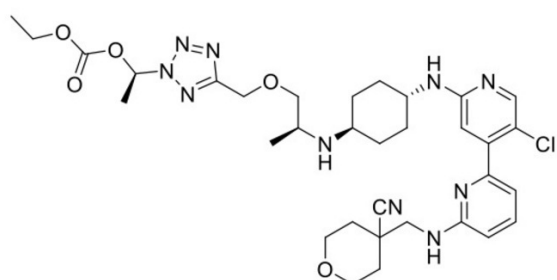
【0038】

50

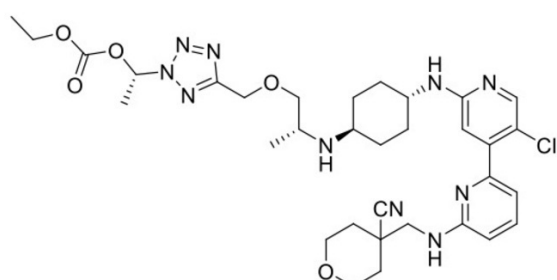
【化 1 0 - 2】



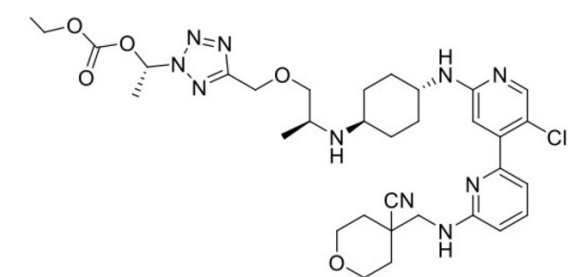
10



20



30

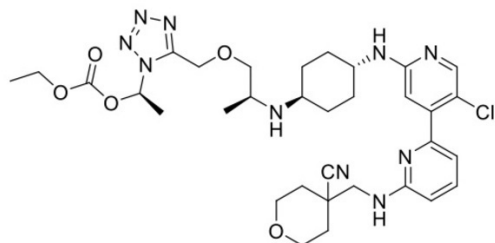
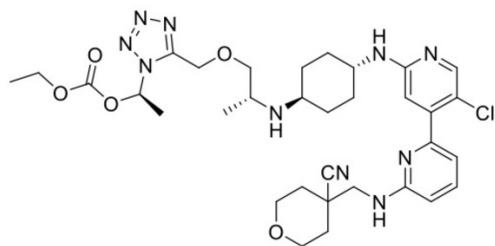


40

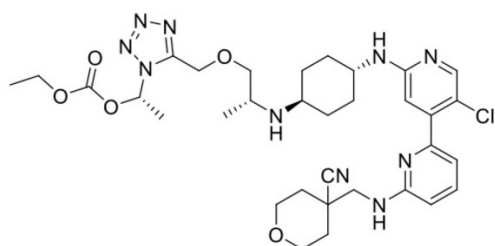
【 0 0 3 9】

50

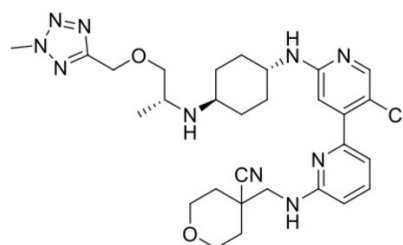
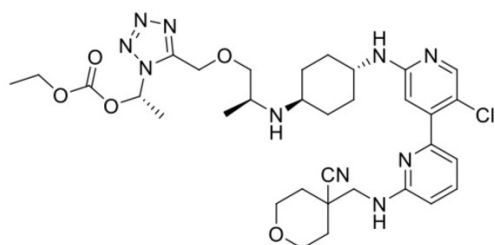
【化 1 0 - 3】



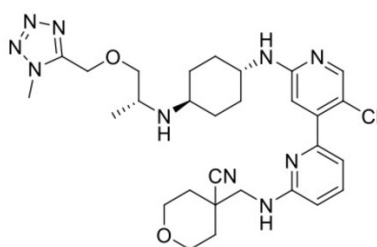
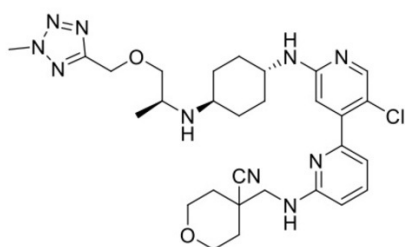
10



20



30

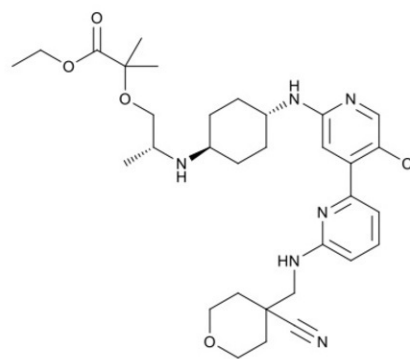
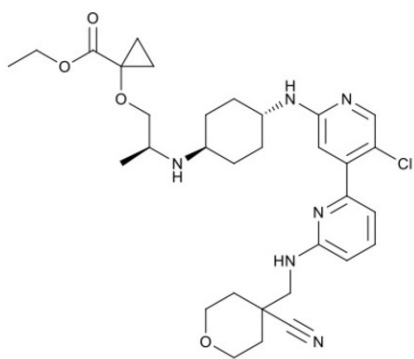
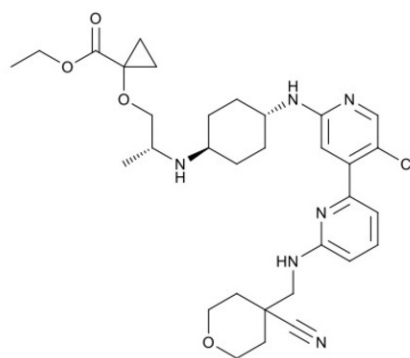
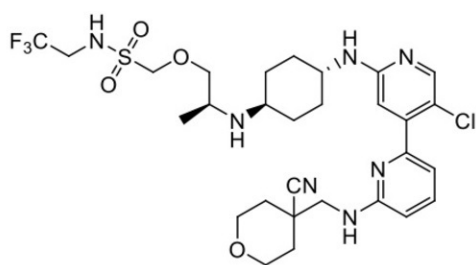
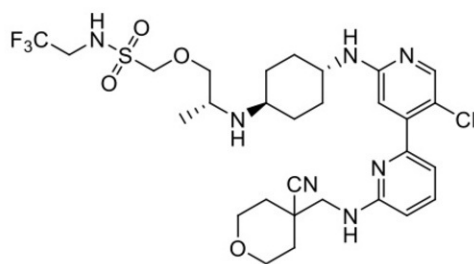
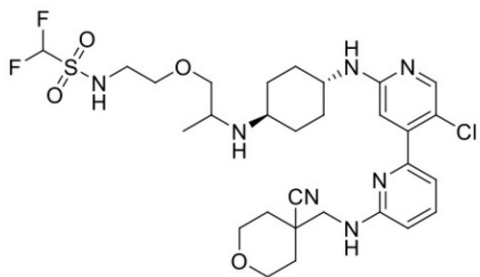
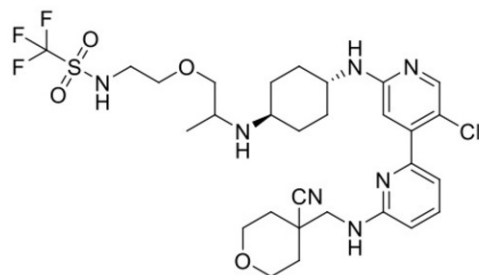
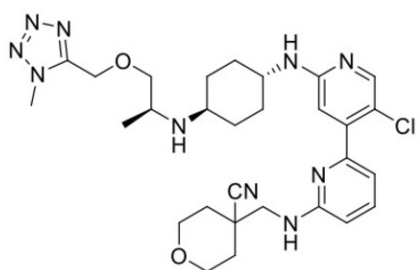


40

【 0 0 4 0】

50

【化 1 0 - 4】



【 0 0 4 1】

10

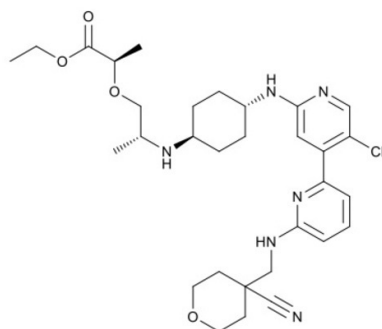
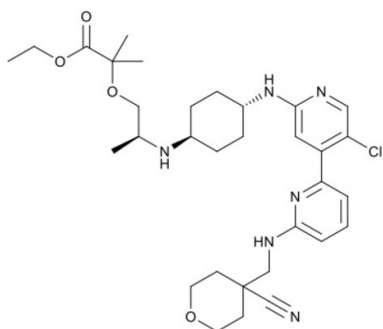
20

30

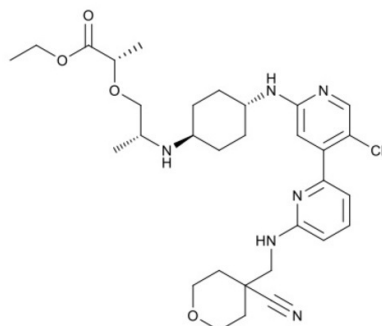
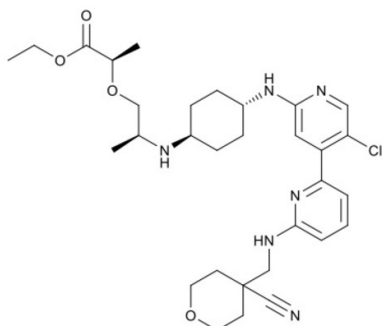
40

50

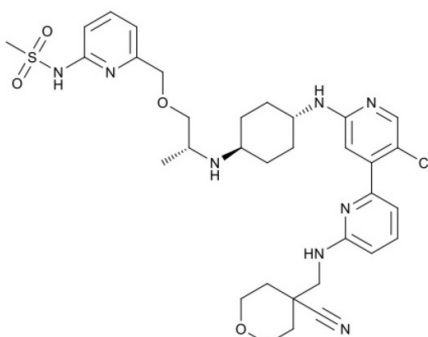
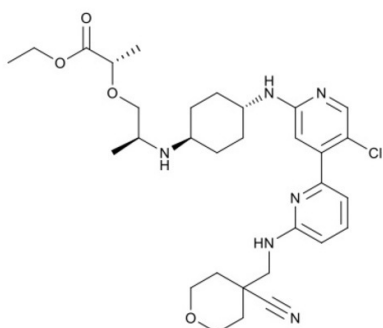
【化 10 - 5】



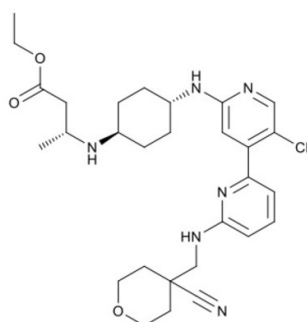
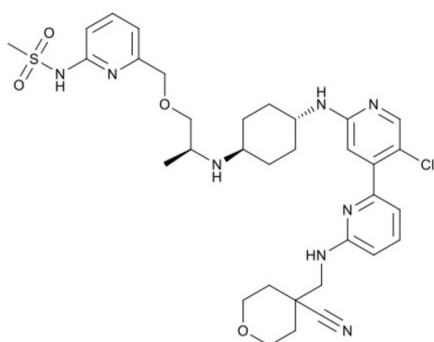
10



20



30

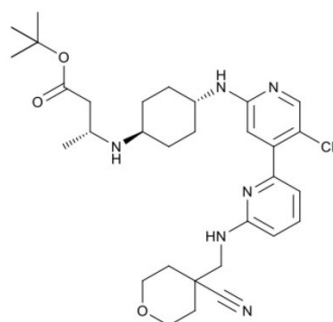
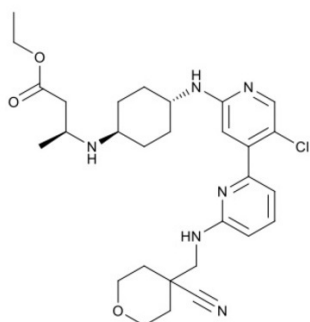


40

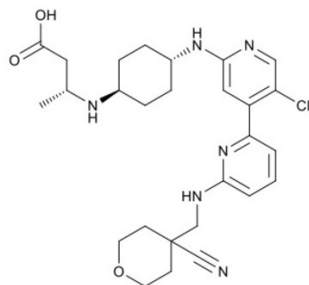
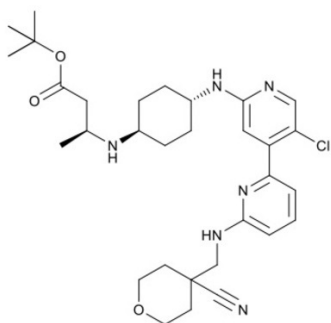
【0042】

50

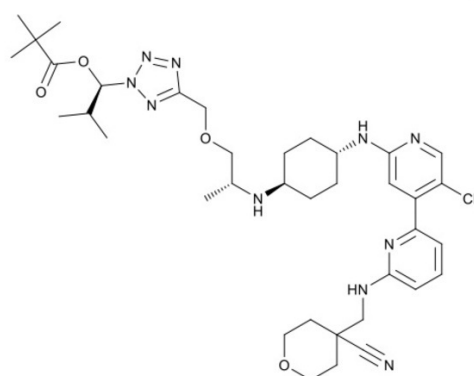
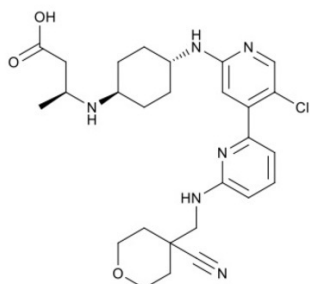
【化 10 - 6】



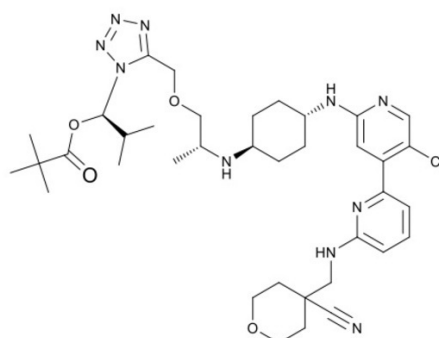
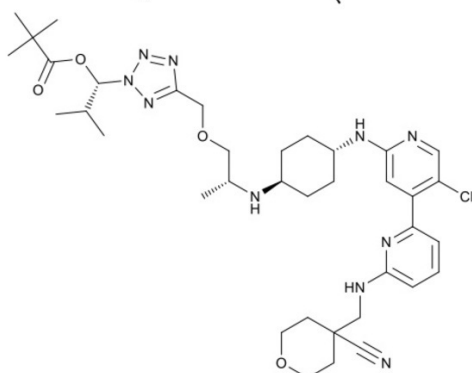
10



20



30

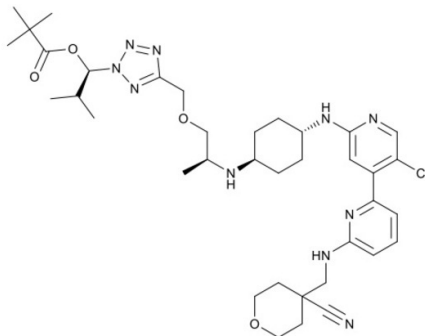
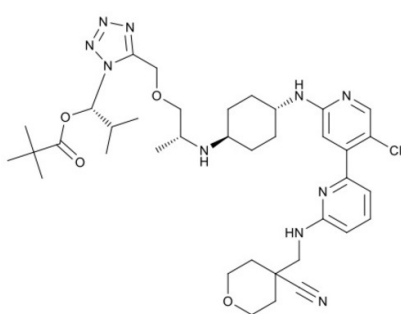


40

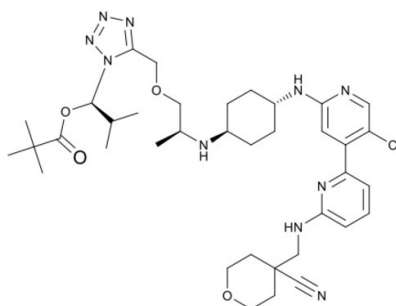
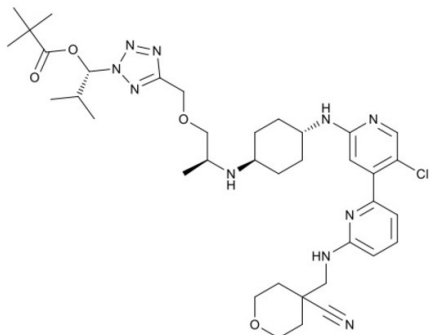
【0043】

50

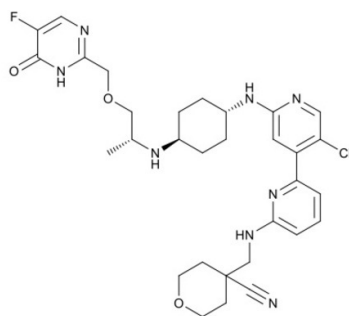
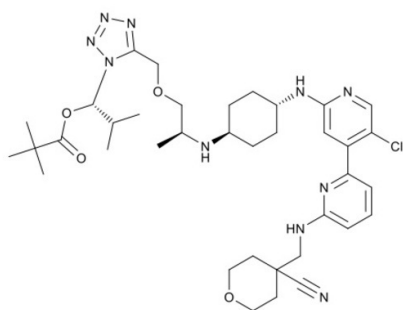
【化 10 - 7】



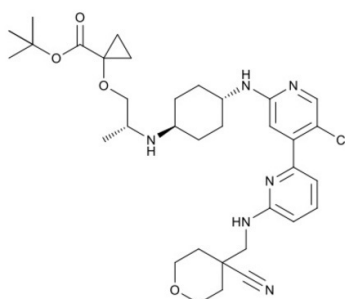
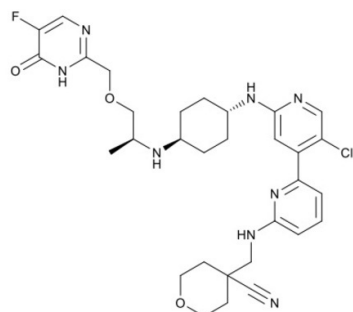
10



20



30

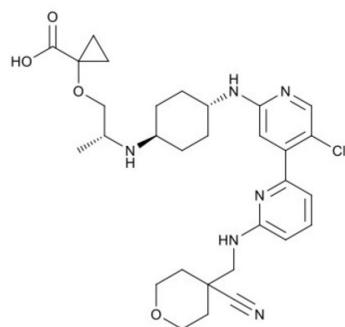
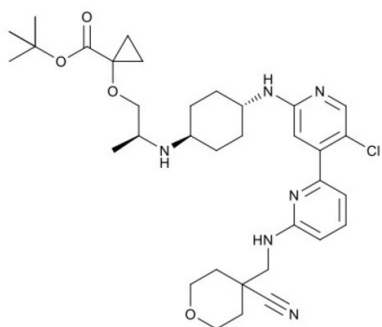


40

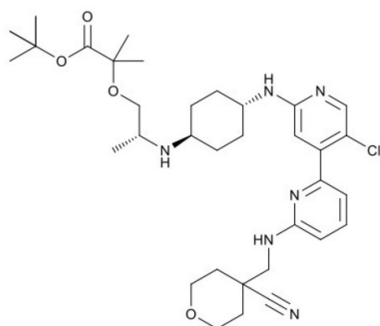
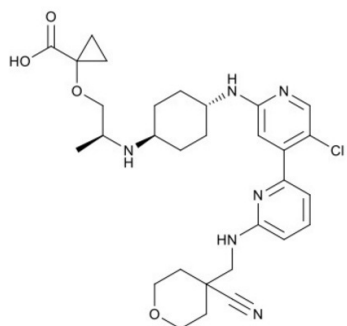
【0044】

50

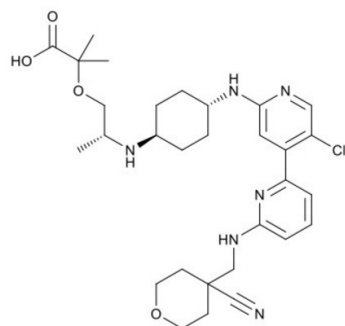
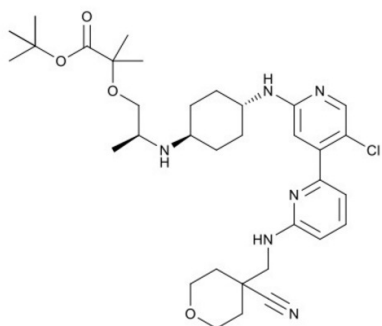
【化 10 - 8】



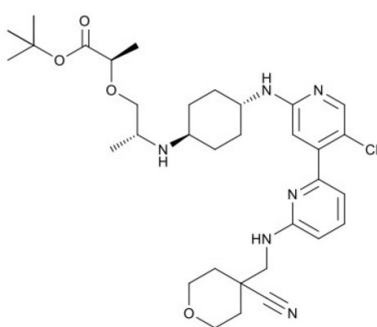
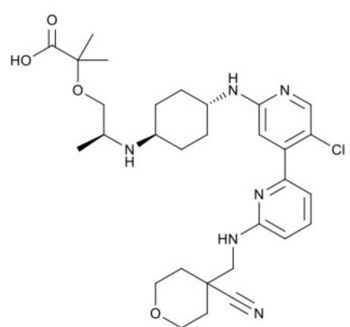
10



20



30

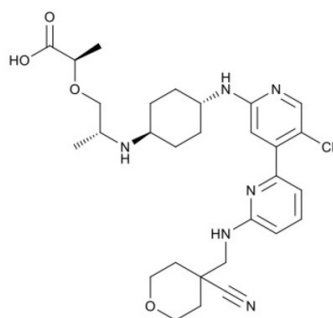
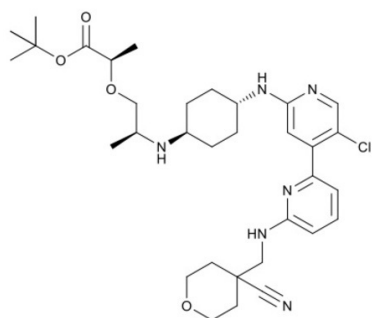


40

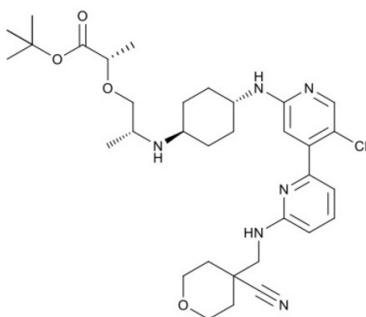
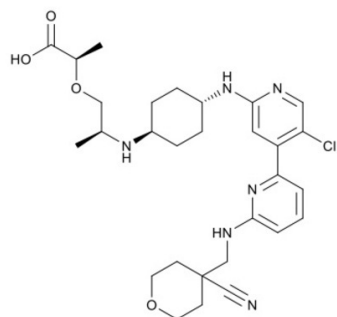
【0045】

50

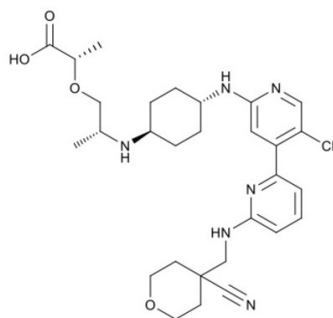
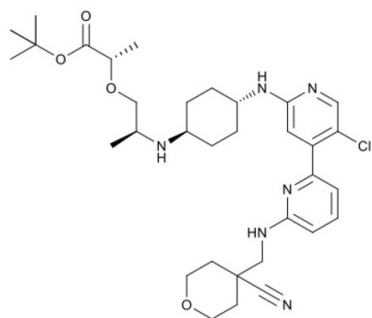
【化 10 - 9】



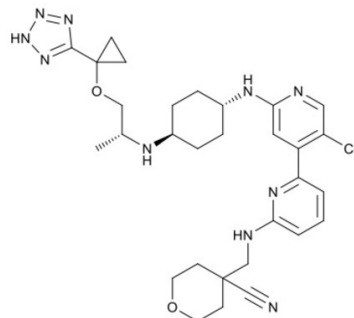
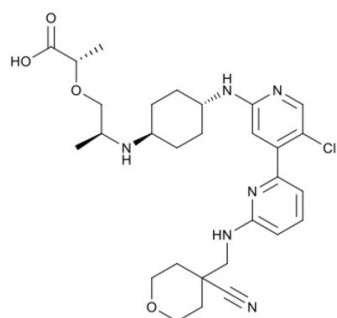
10



20



30

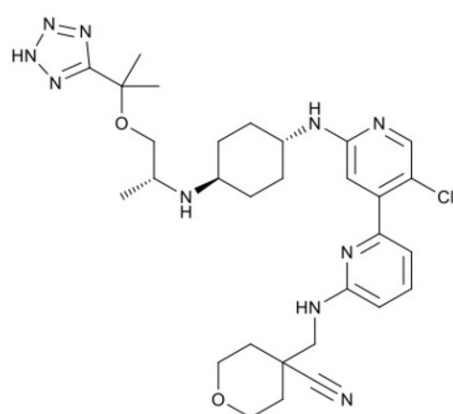
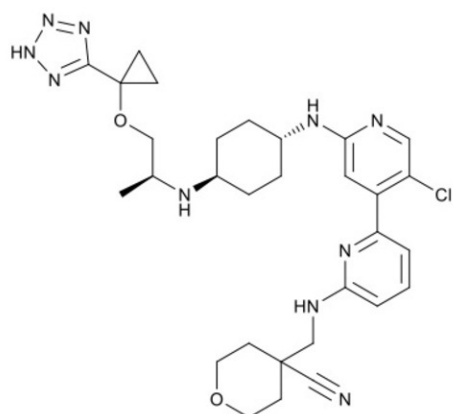


40

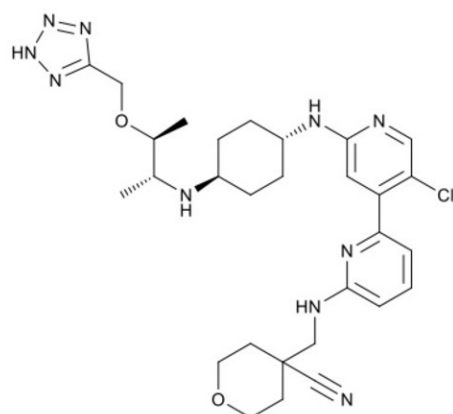
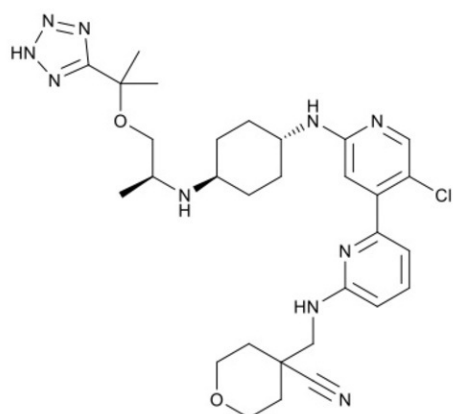
【0046】

50

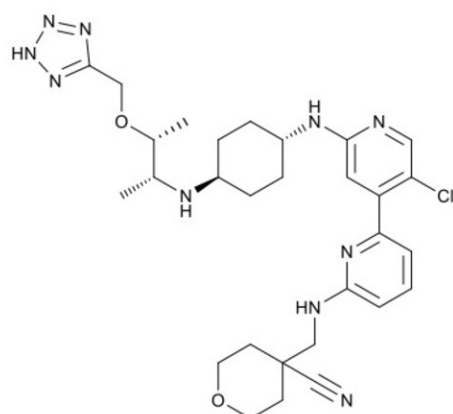
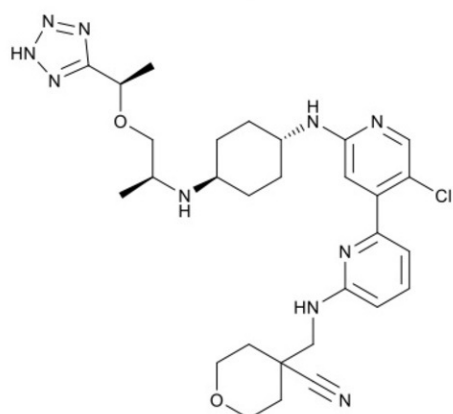
【化 10 - 10】



10



20



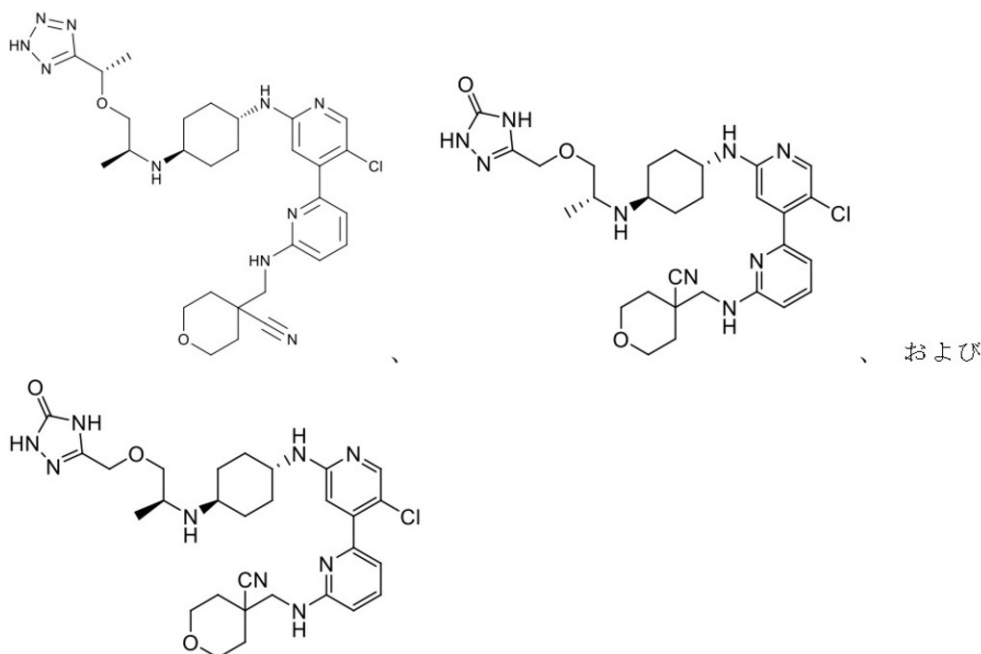
30

【0047】

40

50

【化 10 - 11】



10

からなる群から選択される。

20

【0048】

別の態様において、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0049】

別の態様において、それを必要とする患者において疾患または障害を治療する方法であって、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載される医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、方法が、本明細書において提供される。

【0050】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、白血病、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、肺がん、リンパ腫、および肝臓がんから選択される。いくつかの実施形態では、がんは、肝臓がんである。

30

【0051】

参照による援用

本明細書において言及されたすべての刊行物、特許、および特許出願は、それぞれ個別の刊行物、特許、または特許出願について参照により援用されるように具体的かつ個別に示したのと同じ程度に、参照により本明細書に援用される。

【0052】

本発明の新規な特色は、添付の特許請求の範囲において詳細に示されている。本発明の特色および利点は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明および添付の図面を参照することによって、よりよく理解されるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】 5 mg / kg の化合物懸濁液を単回経口投与した後の C D - 1 マウスにおける肝臓および血液中の化合物濃度の比率を示すグラフである。

【図2】 5 mg / kg の化合物懸濁液を単回経口投与した後の S p r a g u e - D a w l e y (S D) ラットにおける頸静脈および門脈から採取した血液中の化合物濃度の比率を示すグラフである。

【図3】 ビヒクルおよび化合物で処置した B A L B / c ノードマウスの平均体重変化 (1

50

日目に対する相対値)を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0054】

定義

別途定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者が一般的に理解するものと同じ意味を有する。

【0055】

本明細書において使用される場合、文脈が別途明確に規定しない限り、「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」という単数形は、複数の指示対象を包含する。

10

【0056】

アルキル、アルケニル、またはアルキニルなどの化学部分と組み合わせて使用される場合の「 C_{x-y} 」という用語は、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を包含することが意図される。たとえば、「 C_{1-6} アルキル」という用語は、1～6個の炭素を含有する直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。 $-C_{x-y}$ アルキレン-という用語は、アルキレン鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を有する置換または非置換のアルキレン鎖を指す。たとえば、 $-C_{1-6}$ アルキレン-は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンから選択されてもよく、これらのうちのいずれもが、置換されていてもよい。

20

【0057】

「アルキル」は、直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。アルキル基は、1～12個の炭素原子（たとえば、 C_{1-12} アルキル）、たとえば、1～8個の炭素原子（ C_{1-8} アルキル）または1～6個の炭素原子（ C_{1-6} アルキル）を含有してもよい。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、セプチル、オクチル、ノニル、およびデシルが挙げられる。アルキル基は、分子の残りの部分と単結合によって結合している。本明細書において別途具体的に言及されない限り、アルキル基は、本明細書に記載される置換基などの1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい。

30

【0058】

「ハロアルキル」は、1つまたは複数のハロゲンによって置換されているアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、および1,2-ジブromoエチルが挙げられる。

【0059】

「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖または分岐鎖アルケニル基を含む、置換または非置換の炭化水素基を指す。アルケニル基は、2～12個の炭素原子を含有してもよい（たとえば、 C_{2-12} アルケニル）。例示的なアルケニル基としては、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパー-1-エニル、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1,4-ジエニル、および同類のものが挙げられる。本明細書において別途具体的に言及されない限り、アルケニル基は、本明細書に記載される置換基などの1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい。

40

【0060】

「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含有する直鎖または分岐鎖アルキニル基を含む、置換または非置換の炭化水素基を指す。アルキニル基は、2～12個の炭素原子を含有してもよい（たとえば、 C_{2-12} アルキニル）。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、および同類のものが挙げられる。本明細書において別途具体的に言及されない限り、アルキニル基は、本明細書に記載される置換基などの1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい。

50

10

20

30

40

50

「ヘテロアリアル」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む3～12員芳香環を指し、ここで、各ヘテロ原子は独立して、N、O、およびSから選択されてもよい。本明細書において使用される場合、ヘテロアリアル環は、単環式または二環式の、縮合または橋かけ環系から選択されてもよく、ここで、環系中の環の少なくとも1つは、芳香族、すなわち、ヒュッケル理論に従って、環状の、非局在的な $(4n+2)$ 個の π 電子系を含有する。ヘテロアリアル中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。存在する場合、1つまたは複数の窒素原子は、四級化されていてもよい。ヘテロアリアルは、価数の許す限り、ヘテロアリアルの炭素原子または窒素原子など、ヘテロアリアルの任意の原子を通じて分子の残りの部分に結合していてもよい。ヘテロアリアルの例としては、限定されるものではないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、フロ[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5,8-メタノー-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1,6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5,

6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-c]プリジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書において別途具体的に言及されない限り、ヘテロアリールは、本明細書に記載される置換基などの1つまたは複数の置換基によって置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0064】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）のそれぞれが炭素原子である、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、飽和または部分不飽和である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または橋かけ化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、芳香環と縮合している（この場合、シクロアルキルは、非芳香環炭素原子を通じて結合している）。シクロアルキル基としては、3～10個の環原子を有する基が挙げられる。代表的なシクロアルキルとしては、限定されるものではないが、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または3～5個の炭素原子を有するシクロアルキルが挙げられる。単環式シクロアルキルラジカルとしては、たとえば、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挙げられる。多環式ラジカルとしては、たとえば、アダマンチル、1, 2-ジヒドロナフタレニル、1, 4-ジヒドロナフタレニル、テトラリニル、デカリニル、3, 4-ジヒドロナフタレニル-1(2H)-オン、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、およびビシクロ[1.1.1]ペンチルが挙げられる。本明細書において別途具体的に言及されない限り、シクロアルキル基は、任意に置換されていてもよい。

【0065】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。本明細書において別途具体的に言及されない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式または二環式環系であってもよく、これは縮合環系（アリールもしくはヘテロアリール環と縮合している場合、ヘテロシクロアルキルは、非芳香環原子を通じて結合している）または橋掛け環系を包含し得る。ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄原子は、任意選択的に酸化されていてもよい。窒素原子は、任意に四級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分飽和であっても完全飽和であってもよい。ヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定されるものではないが、ジオキサラニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。また、ヘテロシクロアルキルという用語は、すべての環形の炭水化物も包含し、限定されるものではないが、単糖、二糖、および

オリゴ糖が挙げられる。別途注記されない限り、ヘテロシクロアルキルは、環中に 2 ～ 12 個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）の総数（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）と同じではないことが理解される。本明細書において別途具体的に言及されない限り、ヘテロシクロアルキル基は、任意に置換されていてもよい。

【0066】

「置換されている」という用語は、構造の 1 つまたは複数の炭素またはヘテロ原子上の水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換されている」は、そのような置換が、置換された原子および置換基の許容される価数に従っていること、ならびにその置換が、たとえば転位、環化、脱離などによって自発的に変形しない安定な化合物をもたらすことを暗黙の前提として含むことが理解されるであろう。本明細書において使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を包含することが企図される。広い側面において、許容される置換基としては、有機化合物の非環状および環状、分岐および非分岐、炭素環状および複素環状、芳香族および非芳香族の置換基が挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、1 つまたは複数であってもよく、同一または異なってもよい。本開示の目的のため、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／またはヘテロ原子の価数を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有していてもよい。置換基としては、本明細書に記載される任意の置換基、たとえばハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（たとえばカルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（たとえばチオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、炭素環、複素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、芳香族および複素芳香族部分を挙げることができる。

【0067】

当業者であれば、置換基は、適切であれば、それら自体が置換されてもよいことが理解されるであろう。具体的に「非置換」と言及されない限り、本明細書における化学部分に対する言及は、置換されている変形体を包含すると理解される。たとえば、「ヘテロアリール」基または部分に対する言及は、置換および非置換の変形体を暗黙のうちに含む。

【0068】

置換基がそれらの従来の化学式によって明記され、左から右に書かれている場合、それらは、右から左に構造を書くことによって生じる化学的に同一の置換基を同等に包含し、たとえば $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と同等である。

【0069】

「任意の」または「任意に」は、その後に記載される状況の事象が発生してもしなくてもよく、その記載は事象または状況が発生する事例とそれが発生しない事例とを包含することを意味する。たとえば、「任意に置換されているアリール」は、アリール基が置換されていてもいなくてもよく、その記載は置換されているアリール基および置換を有しないアリール基を両方とも包含することを意味する。

【0070】

本開示の化合物はまた、それらの化合物の結晶形態および非晶質形態、薬学的に許容される塩、ならびに同じ種類の活性を有するそれらの化合物の活性代謝物も包含し、たとえば化合物の多形体、擬多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水和物を含む）、立体配座多形体、および非晶質形態、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0071】

本明細書に記載される化合物は、それらの天然の同位体存在度を示してもよく、あるいは原子のうちの 1 つまたは複数が、同じ原子番号を有するが、天然で主として見られる原

10

20

30

40

50

子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体で人為的に富化されていてもよい。本開示の化合物のすべての同位体的変形形態が、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。たとえば、水素は、 ^1H （プロチウム）、 ^2H （重水素）、および ^3H （トリチウム）と呼ばれる3つの天然に存在する同位体を有する。プロチウムが、天然で最も豊富な水素の同位体である。重水素について富化することで、インビボでの半減期および／または曝露の増加といった、ある特定の治療上の利点を得られる場合があり、あるいはインビボでの薬物の排泄および代謝経路の調査にとって有用な化合物を提供し得る。同位体的に富化された化合物は、当業者に周知の従来技術によって調製され得る。

【0072】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間的にどのように配置されているかだけが異なる異性体である。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一対の立体異性体である。一対のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合、ラセミ混合物を示すために使用される。「ジアステレオ異性体」または「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、互いに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R-Sシステムに従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーの場合、各キラル炭素の立体化学は、RまたはSのいずれかで特定することができる。絶対配置が不明である分割された化合物は、ナトリウムD線の波長の平面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(-)として示すことができる。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を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体をもたらす、これらの不斉中心は、絶対立体化学の点から、(R)-または(S)-として定義することができる。本化学成分、医薬組成物、および方法は、すべてのそのような可能な立体異性体を包含することが意図され、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、ジアステレオマーの混合物、および中間体の混合物が含まれる。光学活性の(R)-および(S)-異性体は、キラルシントーンまたはキラル試薬を使用して調製することができ、あるいは従来技術を使用して分割することができる。化合物の光学活性は、限定されるものではないが、キラルクロマトグラフィーおよび偏光分析を含む任意の好適な方法で分析することができ、一方の立体異性体の他方の異性体に対する優位性の度合いを判定することができる。

【0073】

炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合を有する化学成分は、Z体またはE体（あるいはシス型またはトランス型）で存在する場合がある。さらに、いくつかの化学成分は、様々な互変異性型で存在する場合がある。別途特定されない限り、本明細書に記載される化学成分は、すべてのZ体、E体、および互変異性型も包含することが意図される。

【0074】

本明細書に記載される化学成分および中間体の単離および精製は、所望される場合、たとえば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、もしくは厚層クロマトグラフィー、またはこれらの手順の組み合わせなどの任意の好適な分離または精製手順によって成し遂げることができる。好適な分離および単離手順の具体的な例示は、本明細書後述の実施例を参照することによってもたらされ得る。しかしながら、他の同等の分離または単離手順を使用することもできる。

【0075】

立体化学が特定されていない場合、本明細書に記載されるある特定の小分子は、可能である場合、当業者が通常の実験によって作製できる範囲で、限定されるものではないが、エナンチオマーおよびジアステレオマーなどのそれらの異性体、ラセミ体を含む、エナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、ならびにそれらの他の混合物を包含する。それらの状況において、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち光学活性体は、不斉合成によって、あるいはラセミ体またはジアステレオマーの混合物の分割

によって得ることができる。ラセミ体またはジアステレオマーの混合物の分割は、可能である場合、たとえば分割剤の存在下での結晶化などの従来の方法、またはたとえばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを使用するクロマトグラフィーによって達成することができる。さらに、2種のうちの一方が富化された、該2種のエナンチオマーの混合物を精製して、再結晶および／またはトリチュレーションによって主要なエナンチオマーのさらに光学的に富化された形態を提供することができる。加えて、そのようなある特定の小分子は、炭素－炭素二重結合または炭素－窒素二重結合を有するある特定の小分子のZ体およびE体（またはシス型およびトランス型）も包含する。本明細書に記載されるある特定の小分子が様々な互変異性型で存在する場合、「ある特定の小分子」という用語は、ある特定の小分子のすべての互変異性型を包含することが意図される。

10

【0076】

「塩」または「薬学的に許容される塩」という用語は、当該技術分野において周知の様々な有機および無機対イオンに由来する塩を指す。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸で形成することができる。塩を誘導することができる無機酸としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、および同類のものが挙げられる。塩を誘導することができる有機酸としては、たとえば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、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、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、および同類のものが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基で形成することができる。塩を誘導することができる無機塩基としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム、および同類のものが挙げられる。塩を誘導することができる有機塩基としては、たとえば一級、二級、および三級アミン、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、ならびに同類のもの、具体的にはたとえばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩から選ばれる。

20

【0077】

本明細書において使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」という語句は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、たとえば液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料など意味する。各担体は、製剤のその他の成分と適合し、かつ患者に対して有害ではないという意味において、「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として働くことができる材料のいくつかの例としては、（1）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；（2）コーンスターチおよびバレイショデンプンなどのデンプン；（3）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；（4）トラガカント末；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；（9）ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、およびダイズ油などの油；（10）プロピレングリコールなどのグリコール；（11）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などのポリオール；（12）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（13）寒天；（14）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（15）アルギン酸；（16）パイロジェンフリー水；（17）等張食塩水；（18）リンゲル液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸緩衝液；ならびに（21）医薬製剤において採用される、他の無毒性の適合性物質が挙げられる。

30

40

【0078】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、下に定義されるように、意図される用途（疾患の治療を含むがこれに限定されない）に影響を及ぼすのに十分な、本明細書に記

50

載される化合物の量を意味する。治療有効量は、意図される治療用途（インビボ）、または治療される対象および疾患状態、たとえば対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与の様式、ならびに同類のものに応じて変わり得るが、これは当業者によって容易に決定され得る。この用語はまた、標的細胞において特定の応答、たとえば血小板の接着および／または細胞移動の低減を誘発する用量にも当てはまる。具体的な用量は、選ばれた特定の化合物、従うべき投与レジメン、他の化合物との併用投与であるかどうか、投与のタイミング、投与される組織、および運搬される物理的送達システムに応じて変わることになる。

【0079】

本明細書において使用される場合、「治療」または「治療する」は、限定されるものではないが、治療的な利益および／または予防的な利益などの、疾患、障害、または医学的状态に関して有益なまたは所望される結果を得るための手法を指す。治療的な利益としては、たとえば治療される基礎障害の根絶または寛解を挙げることができる。また、治療的な利益としては、たとえば対象が依然として基礎障害を患っていたとしても、対象において改善が観察されるような、基礎障害と関連する生理学的症状のうちの1つまたは複数の根絶または寛解も挙げることができる。ある特定の実施形態において、予防的な利益のため、本組成物は、特定の疾患を発症する危険性のある対象、または疾患の診断がなされていない場合であっても、この疾患の生理学的症状のうちの1つまたは複数を経験している対象に投与される。

10

【0080】

「治療効果」は、本明細書においてこの用語が使用される場合、上に記載されたような治療的な利益および／または予防的な利益を包含する。予防効果としては、疾患もしくは状態の出現を遅延もしくは除去すること、疾患もしくは状態の症状の発現を遅延もしくは除去すること、疾患もしくは状態の進行を遅延、停止、もしくは逆行させること、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

20

【0081】

本明細書において使用される場合、「共投与」という用語、「と併用投与する」、およびそれらの文法的同等物は、2つ以上の薬剤をヒトを含む動物に投与することで、両方の薬剤および／またはそれらの代謝物が対象中に同時に存在することを包含する。共投与は、別々の組成物としての同時投与、別々の組成物としての異なる時間での投与、または両方の薬剤が存在する組成物としての投与を包含する。

30

【0082】

「拮抗薬」および「阻害剤」という用語は交換可能に使用され、それらは標的タンパク質または酵素の生物学的機能（たとえば活性、発現、結合、タンパク質-タンパク質相互作用）を阻害する能力を有する化合物を指す。したがって、「拮抗薬」および「阻害剤」という用語は、標的タンパク質の生物学的役割の文脈において定義される。本明細書における好ましい拮抗薬は、標的と特異的に相互作用（たとえば結合）するが、標的タンパク質がメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することによって標的タンパク質の生物学的活性を阻害する化合物も、この定義に具体的に包含される。拮抗薬によって阻害される好ましい生物学的活性は、腫瘍の発生、成長、または拡散と関連する。

40

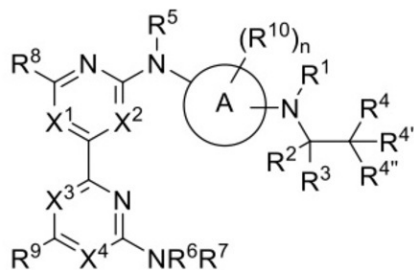
【0083】

化合物

一態様において、式（I）：

【0084】

【化 1 1】



式(I)、

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩が、本明細書において提供され、
式中、

環 A は、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、

X¹ は、N および C R^{1 1} から選択され、

X² は、N および C R^{1 2} から選択され、

X³ は、N および C R^{1 3} から選択され、

X⁴ は、N および C R^{1 4} から選択され、

20

R¹ は、H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、-OR^{1 8}、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、-CN、および -NR^{2 0}R^{2 1} から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R² は、ハロ、-CN、-OR^{1 8}、-SOR^{1 5}、-SO₂R^{1 5}、-NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)R^{1 8}、-C(O)OR^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)R^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-NR^{1 9}SO₂R^{1 5}、-NR^{1 9}SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、-OR^{1 8}、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、-CN、および -NR^{2 0}R^{2 1} から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

30

R³ は、H、ハロ、-CN、-OR^{1 8}、-SOR^{1 5}、-SO₂R^{1 5}、-NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、-C(O)R^{1 8}、-C(O)OR^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)R^{1 8}、-NR^{1 9}C(O)NR^{1 6}R^{1 7}、-NR^{1 9}SO₂R^{1 5}、-NR^{1 9}SO₂NR^{1 6}R^{1 7}、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、C₆ - 10 アリール、および 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、-OR^{1 8}、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 ヘテロアルキル、C₁ - 4 ハロアルキル、-CN、および -NR^{2 0}R^{2 1} から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

40

R⁴ は、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6

50

シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、6～10員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-O(C_{0-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-(C_{1-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^4 および R^4 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、6～10員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-O(C_{0-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、および $-(C_{1-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^3 は、 H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または 6～10員ヘテロアリールを形成しており、

R^5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および 6～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキ

ル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール、 $6\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-(C_1-4$ アルキル) C_3-6 シクロアルキル、 $-(C_1-4$ アルキル) $(3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_1-4$ アルキル) C_6-10 アリール、および $-(C_1-4$ アルキル) $(6\sim 10$ 員ヘテロアリール)から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルを形成しており、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SOR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ヘテロアルキル、および C_1-6 ハロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{10} は、独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

各 R^{15} は、独立して、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール、および $6\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{16} および R^{17} は、独立して、 H 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_6-10 アリール、 $6\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{16} および R^{17} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

各 R^{18} は、独立して、 H 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択され、

各 R^{19} は、独立して、 H 、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、 C_1-4 ハロアルキル、および C_3-6 シクロアルキルから選択され、

10

20

30

40

50

各 R^{20} および R^{21} は、独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{20} および R^{21} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルを形成していてもよく、

n は、 0 、 1 、 2 、 3 、または 4 である。

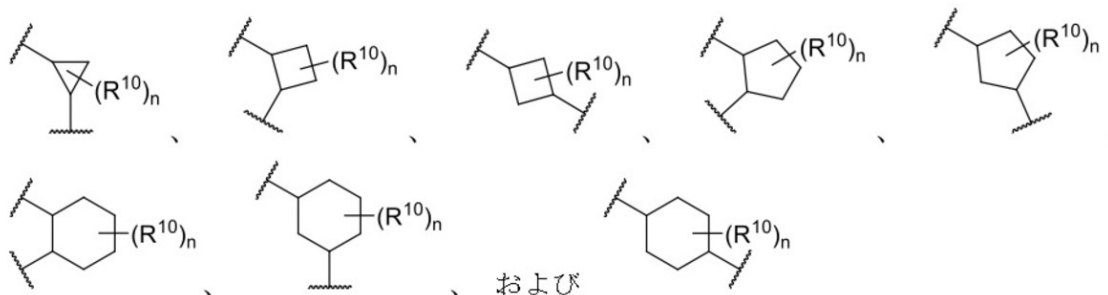
【0085】

いくつかの実施形態では、環 A は、 C_{3-6} シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、および $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、 C_{3-6} シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、および C_{6-10} アリールから選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、環 A は、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環 A は、 C_{6-10} アリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、 $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、 C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環 A は、

10

【0086】

【化12】



20

からなる群から選択される。

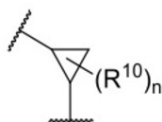
【0087】

いくつかの実施形態では、環 A は、

30

【0088】

【化13】

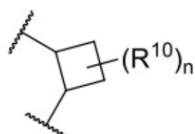


である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0089】

【化14】

40

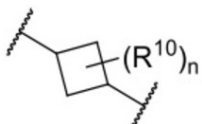


である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0090】

50

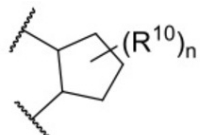
【化 1 5】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 9 1】

【化 1 6】

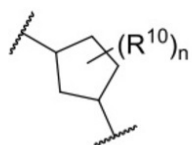


10

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 9 2】

【化 1 7】

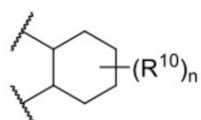


20

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 9 3】

【化 1 8】

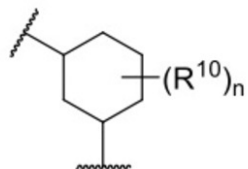


30

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 9 4】

【化 1 9】

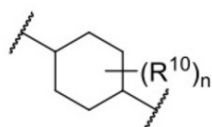


40

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 0 9 5】

【化 2 0】



である。

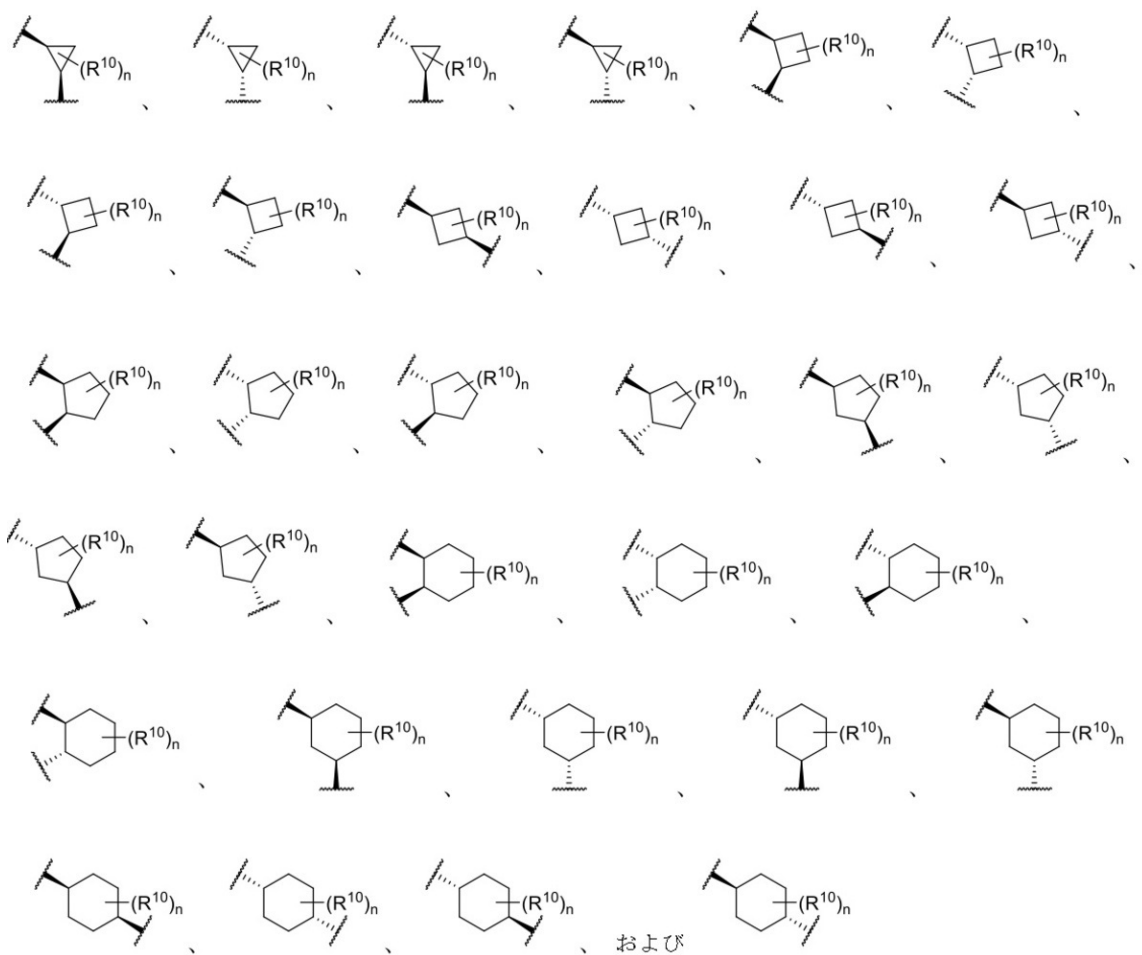
【0 0 9 6】

50

いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 9 7 】

【 化 2 1 】



10

20

30

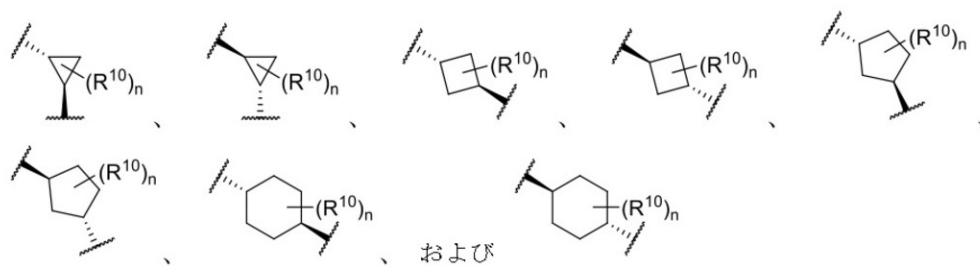
からなる群から選択される。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 0 9 9 】

【 化 2 2 】



40

からなる群から選択される。

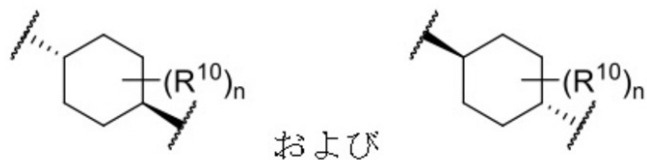
【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 0 1 】

50

【化 2 3】



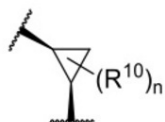
からなる群から選択される。

【0 1 0 2】

いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 0 3】

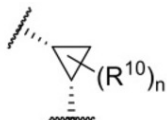
【化 2 4】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 0 4】

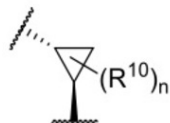
【化 2 5】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 0 5】

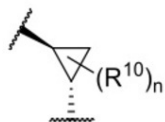
【化 2 6】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 0 6】

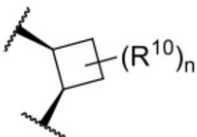
【化 2 7】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 0 7】

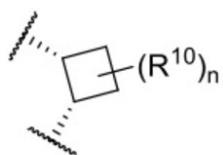
【化 2 8】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 0 8 】

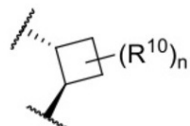
【 化 2 9 】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 0 9 】

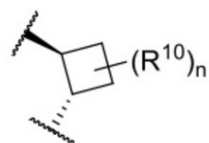
【 化 3 0 】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 1 0 】

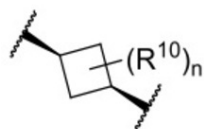
【 化 3 1 】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 1 1 】

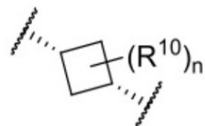
【 化 3 2 】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 1 2 】

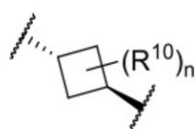
【 化 3 3 】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 1 3 】

【 化 3 4 】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 1 4 】

10

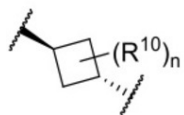
20

30

40

50

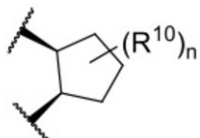
【化 3 5】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 1 5】

【化 3 6】

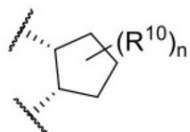


10

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 1 6】

【化 3 7】

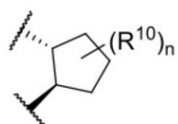


20

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 1 7】

【化 3 8】

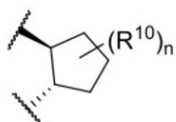


30

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 1 8】

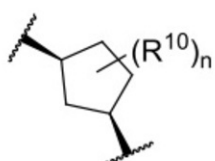
【化 3 9】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 1 9】

【化 4 0】



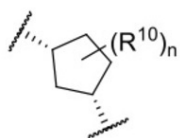
40

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 2 0】

50

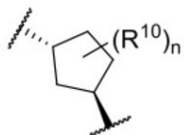
【化 4 1】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 2 1】

【化 4 2】

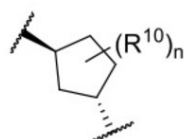


10

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 2 2】

【化 4 3】

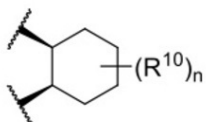


20

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 2 3】

【化 4 4】

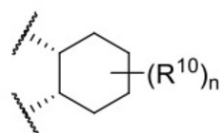


30

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 2 4】

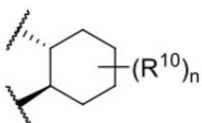
【化 4 5】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 2 5】

【化 4 6】



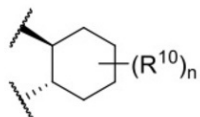
40

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【 0 1 2 6】

50

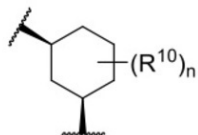
【化 4 7】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 2 7】

【化 4 8】

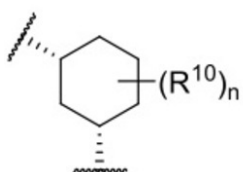


10

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 2 8】

【化 4 9】

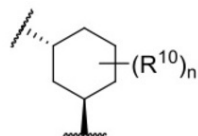


20

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 2 9】

【化 5 0】

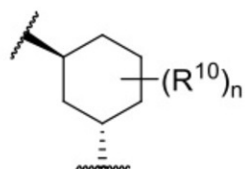


30

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 3 0】

【化 5 1】

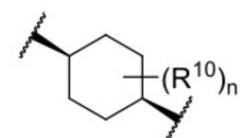


40

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 3 1】

【化 5 2】

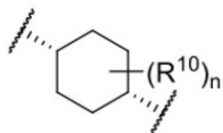


である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 3 2】

50

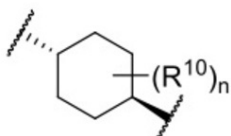
【化 5 3】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 3 3】

【化 5 4】

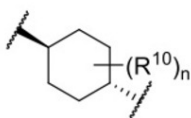


10

である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【0 1 3 4】

【化 5 5】



20

である。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のいずれも N ではない。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 1 つが N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 2 つが N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 のうちの 3 つが N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 はすべて N である。いくつかの実施形態では、 X^1 が N である。いくつかの実施形態では、 X^2 が N である。いくつかの実施形態では、 X^3 が N である。いくつかの実施形態では、 X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 および X^3 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 および X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^2 および X^3 が N である。いくつかの実施形態では、 X^2 および X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^3 および X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、および X^3 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、および X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^3 、および X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^2 、 X^3 、および X^4 が N である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が N である。

30

【0 1 3 6】

いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 C_1-6 アルキル、および C_1-6 ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、および $-NR^{19}C(O)R^{18}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} のうちの 1 つはハロであり、その他は H

40

50

である。いくつかの実施形態では、 R^{11} はクロロであり、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれHである。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、Me、Et、n-Pr、i-Pr、 $-CF_3$ 、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から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、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から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Me、Et、n-Pr、およびi-Prから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Meである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hである。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SOR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、Me、Et、n-Pr、i-Pr、 $-CF_3$ 、およびシクロプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Me、Et、n-Pr、およびi-Prから選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Meである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、シクロプロピルである。

20

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、および3～10員ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、3～10員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、Me、Et、 $-CF_3$ 、およびシクロプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Meである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CF_3$ である。

30

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^2 はMeであり、 R^3 はHである。

【0141】

いくつかの実施形態では、

R^4 は、 C_{6-10} アリール、6～10員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-O(C_{0-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{0-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}$ アルキル) $SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) C_{6-10} アリール、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)(6～10員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル) $C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキル)(3～10員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、 $-(C_{1-4}$ アルキル)(6～10員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)OR^{18}$ から選択され、各アルキル、シクロアルキル、

40

50

ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^4 および R^4 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、各アルキルおよびシクロアルキルは、独立して、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

R^3 は、 H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールを形成している。

【0142】

いくつかの実施形態では、

R^4 は、 $6 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ ($3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}アルキル)C_{6-10}$ アリール、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ ($6 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}アルキル)C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}シクロアルキル)$ ($6 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}シクロアルキル)C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)$ ($6 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}アルキル)C(O)OR^{18}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^4 および R^4 は、両方とも H であり、あるいは

R^3 は、 H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または $6 \sim 10$ 員ヘテロアリールを形成している。

【0143】

いくつかの実施形態では、

R^4 は、 $6 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ ($3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-O(C_{0-4}アルキル)C_{6-10}$ アリール、 $-O(C_{0-4}アルキル)$ ($6 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O(C_{0-4}アルキル)C(O)OR^{18}$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)C(O)NR^{19}SO_2R^{15}$ 、 $-O(C_{0-4}アルキル)SO_2NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-O(C_{3-6}シクロアルキル)$ ($6 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、 $-O(C_{3-6}シクロアルキル)C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)$ ($6 \sim 10$ 員ヘテロアリール)、および $-(C_{1-4}アルキル)C(O)OR^{18}$ から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 C_{1-4} アルキル、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-(C_{1-4}アルキル)OC(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ 、および $-NR^{19}SO_2NR^{16}R^{17}$ から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、

R^4 および R^4 は、両方とも H である。

【0144】

いくつかの実施形態では、

R^3 は、H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または 6～10 員ヘテロアリールを形成している。

【0145】

いくつかの実施形態では、

R^3 は、H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C(O)R^{18}$ または 6～10 員ヘテロアリールを形成している。

10

【0146】

いくつかの実施形態では、

R^3 は、H であり、

R^4 、 R^4 、および R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、6～10 員ヘテロアリールを形成している。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{3-6} シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_{1-6} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_{3-6} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Me、Et、n-Pr、または i-Pr である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Me である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、H である。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{3-6} シクロアルキル、 $-(C_{1-4}$ アルキル) (3～10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_{1-4}$ アルキル) C_{6-10} アリール、および $-(C_{1-4}$ アルキル) (6～10 員ヘテロアリール) から選択され、ここで、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換され、あるいは

30

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、オキソ、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される 3～10 員ヘテロシクロアルキルを形成している。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H および $-(C_{1-4}$ アルキル) (3～10 員ヘテロシクロアルキル) から選択され、ここで、各アルキルおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロ、 $-OR^{18}$ 、 $-CN$ 、および $-NR^{20}R^{21}$ から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換される。

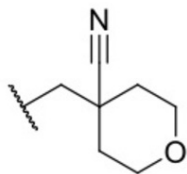
40

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^6 および R^7 のうちの一方は H であり、他方は

【0151】

【化 5 6】

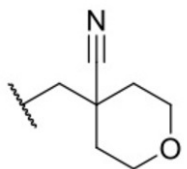


である。いくつかの実施形態では、 R^6 は H であり、 R^7 は

【0 1 5 2】

【化 5 7】

10

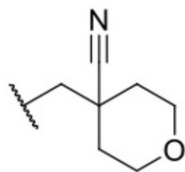


である。いくつかの実施形態では、 R^7 は H であり、 R^6 は

【0 1 5 3】

【化 5 8】

20



である。

【0 1 5 4】

いくつかの実施形態では、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{19}C(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}SO_2R^{15}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{18}$ 、および $-NR^{16}R^{17}$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 および R^9 は、両方とも H である。

30

【0 1 5 5】

いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 n は、0、1、または 2 である。いくつかの実施形態では、 n は、0 または 1 である。いくつかの実施形態では、 n は、0 である。いくつかの実施形態では、 n は、1 である。いくつかの実施形態では、 n は、2 である。いくつかの実施形態では、 n は、3 である。いくつかの実施形態では、 n は、4 である。

40

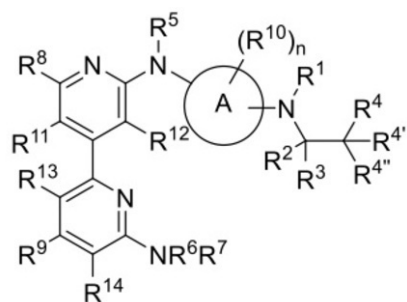
【0 1 5 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-A) :

【0 1 5 7】

50

【化 5 9】



式(I-A)

10

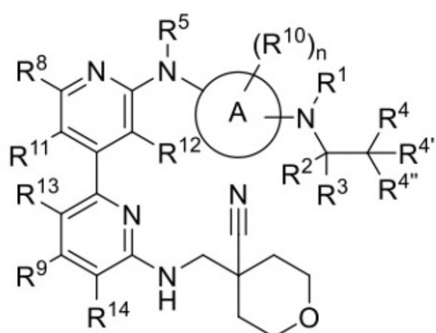
によって表される。

【 0 1 5 8】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-B) :

【 0 1 5 9】

【化 6 0】



式(I-B)

20

によって表される。

30

【 0 1 6 0】

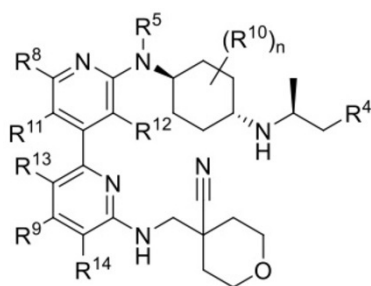
いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-C)、式 (I-D)、式 (I-E)、または式 (I-F) :

【 0 1 6 1】

40

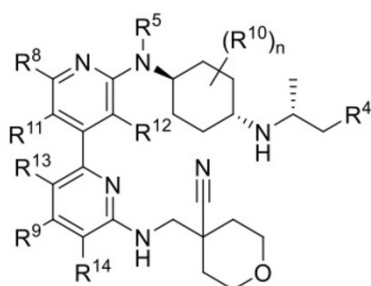
50

【化 6 1】



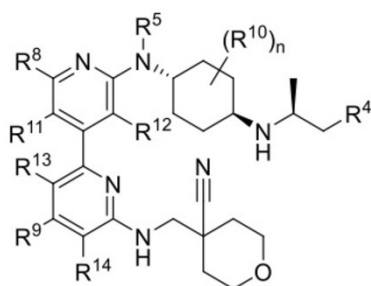
式(I-C)、

10



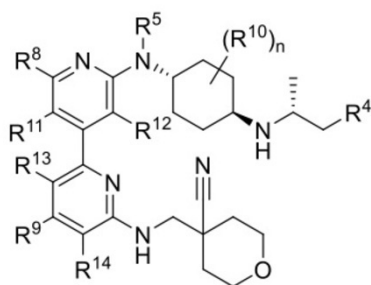
式(I-D)、

20



式(I-E)、

30



式(I-F)

40

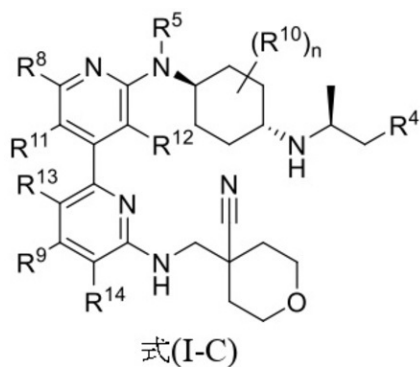
によって表される。

【0162】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-C) :

【0163】

【化 6 2】



10

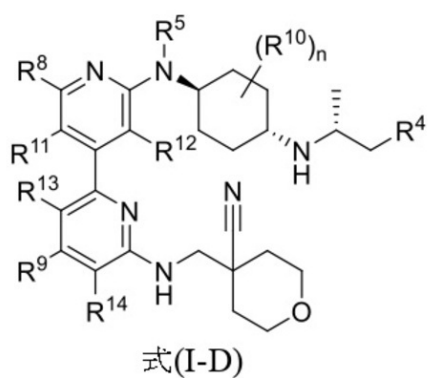
によって表される。

【 0 1 6 4】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I-D）：

【 0 1 6 5】

【化 6 3】



20

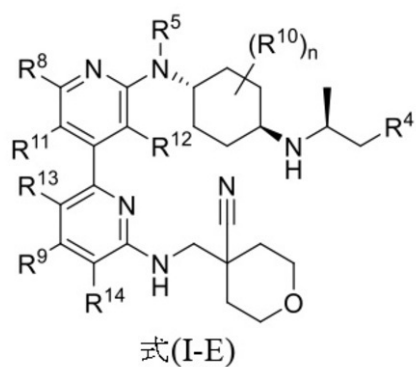
によって表される。

【 0 1 6 6】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I-E）：

【 0 1 6 7】

【化 6 4】



40

によって表される。

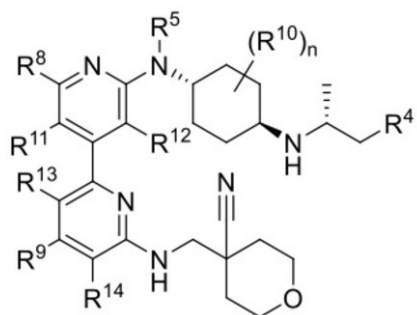
【 0 1 6 8】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、式（I-F）：

【 0 1 6 9】

50

【化 6 5】



式(I-F)

10

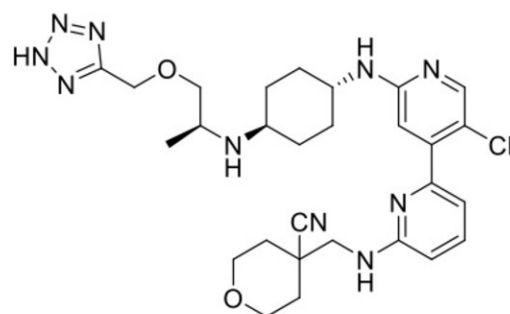
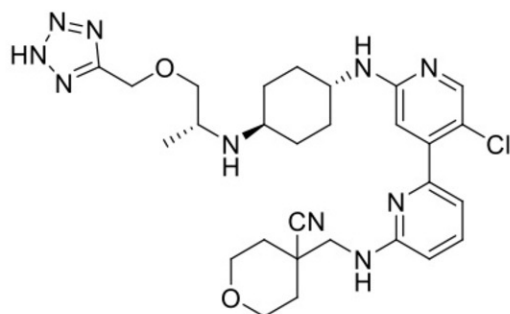
によって表される。

【 0 1 7 0】

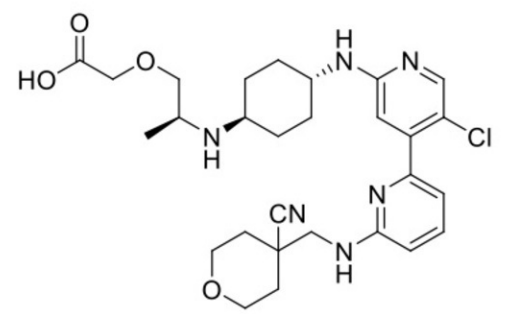
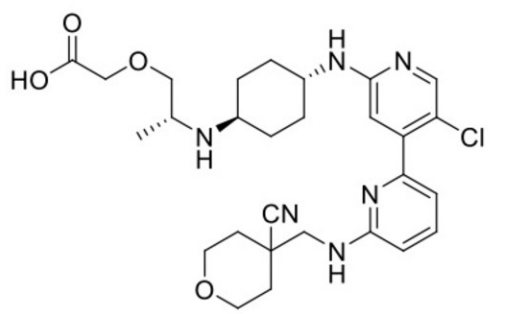
いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 7 1】

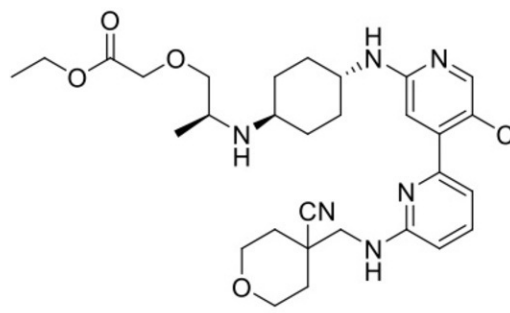
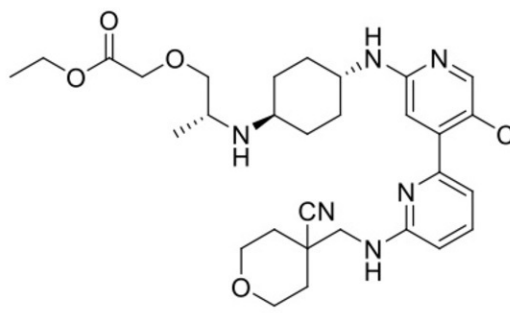
【化 6 6 - 1】



20



30

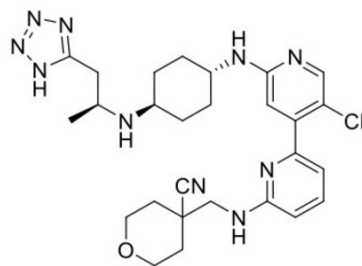
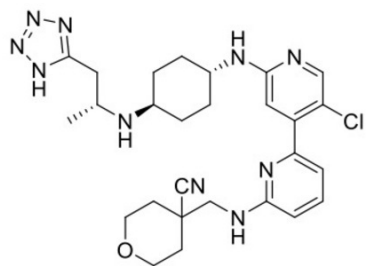


40

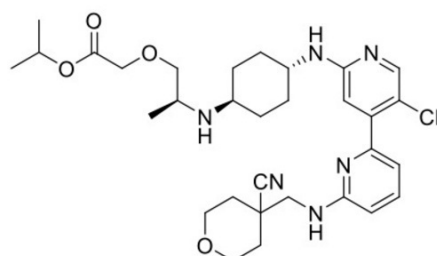
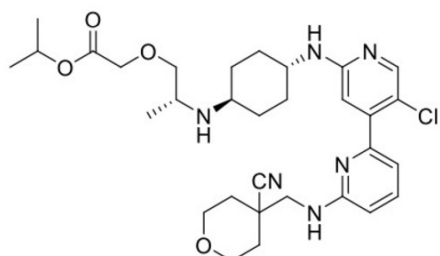
【 0 1 7 2】

50

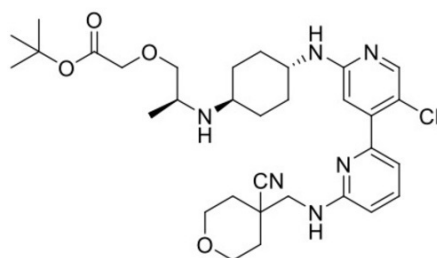
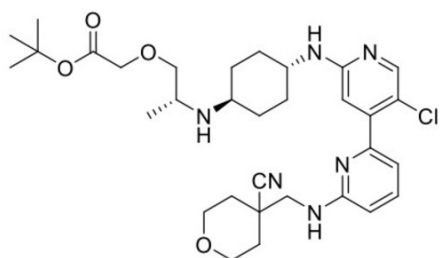
【化 6 6 - 2】



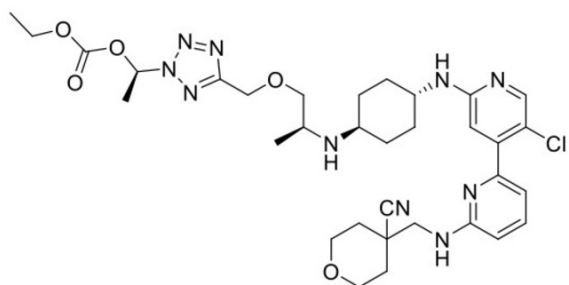
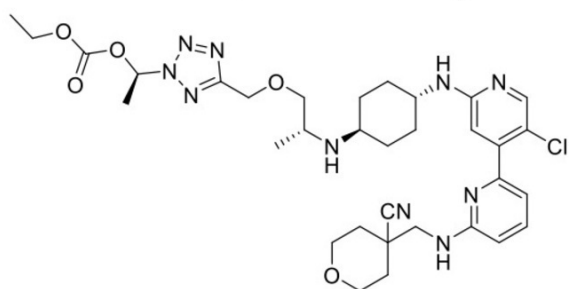
10



20



30

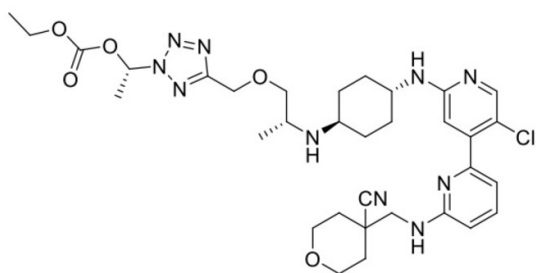


40

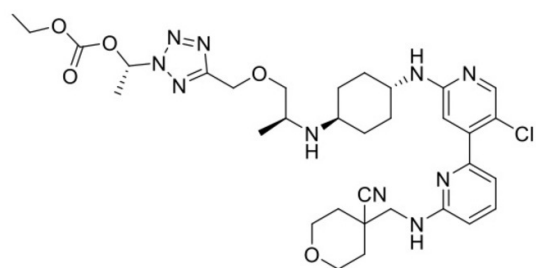
【 0 1 7 3】

50

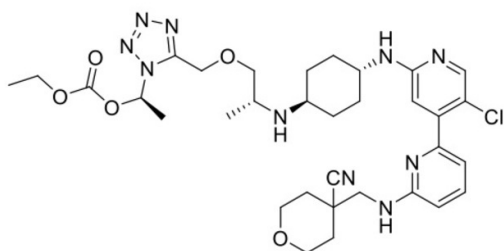
【化 6 6 - 3】



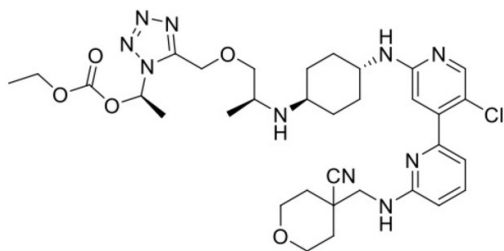
10



20



30

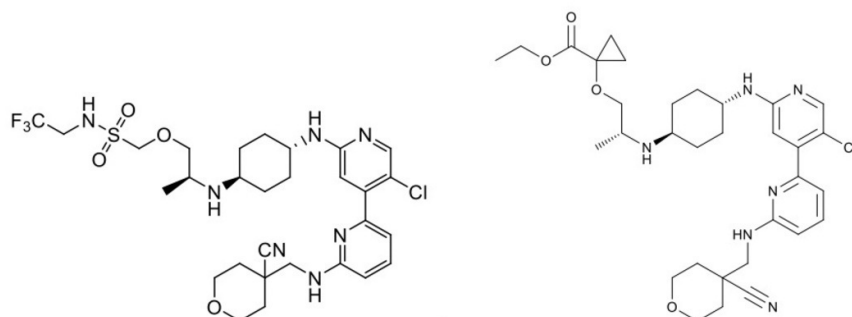
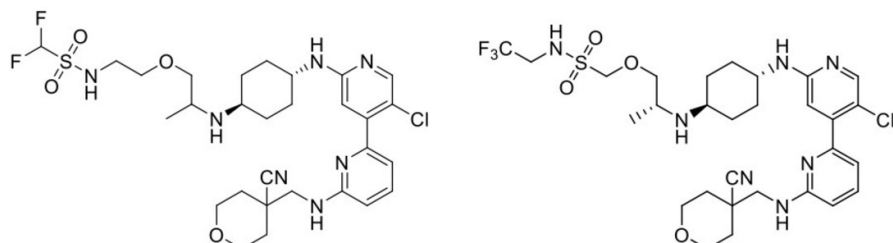
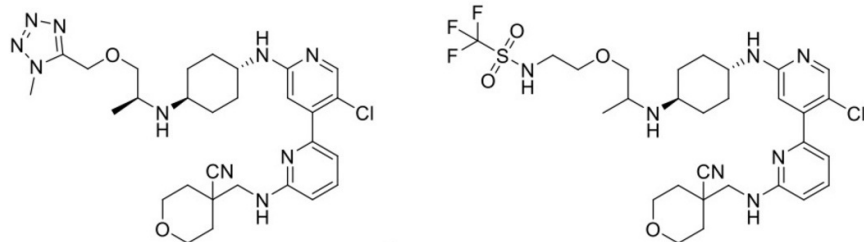
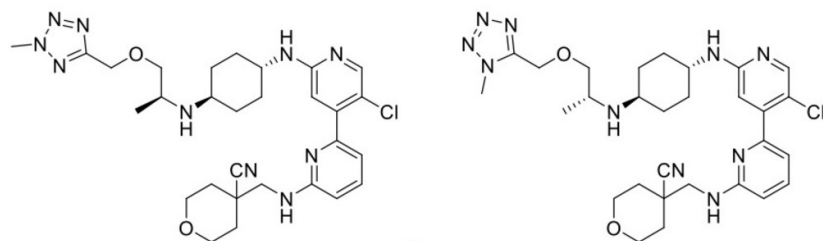
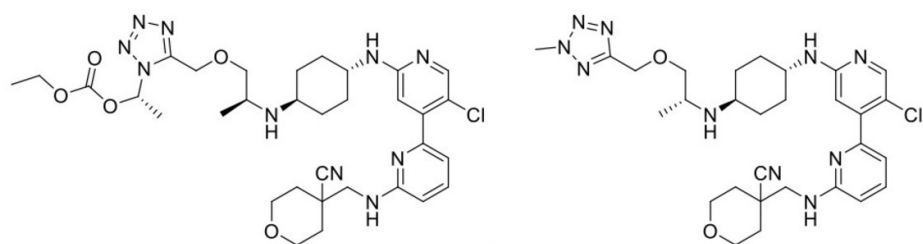


40

【 0 1 7 4】

50

【化 6 6 - 4】



10

20

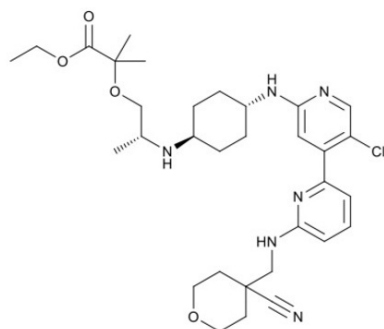
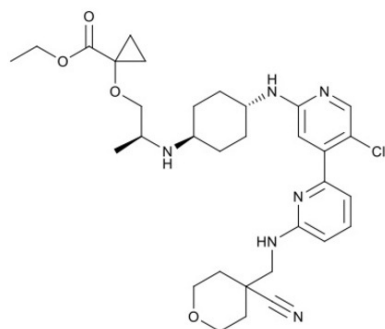
30

40

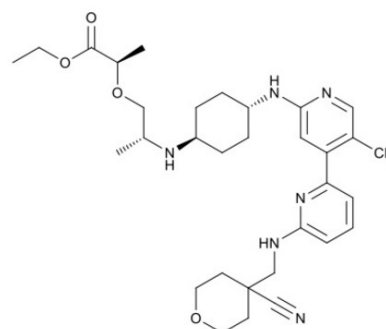
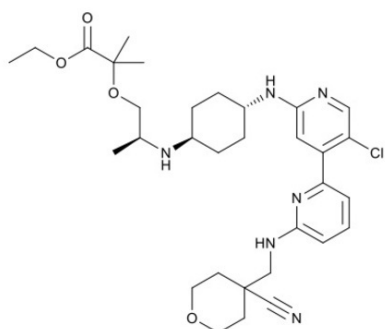
【 0 1 7 5】

50

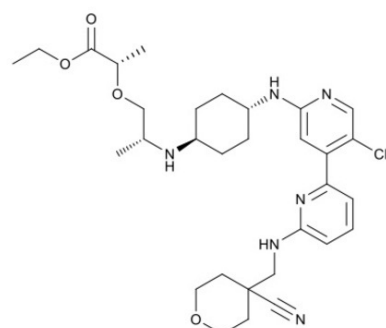
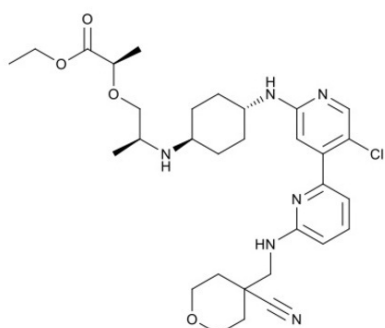
【化 6 6 - 5】



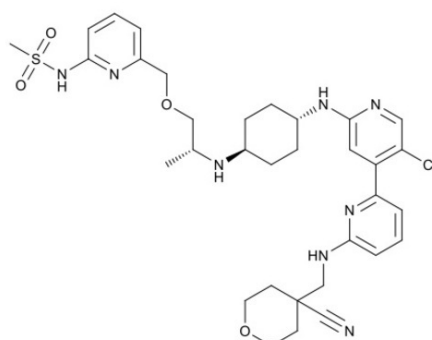
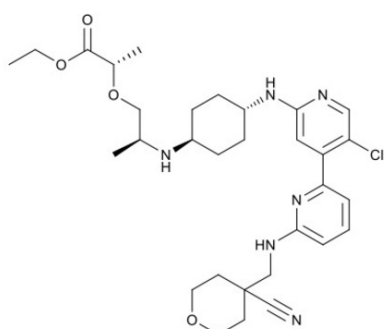
10



20



30

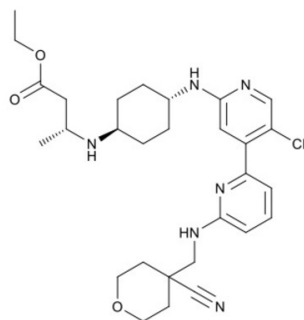
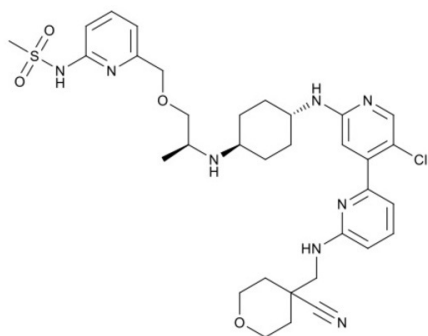


40

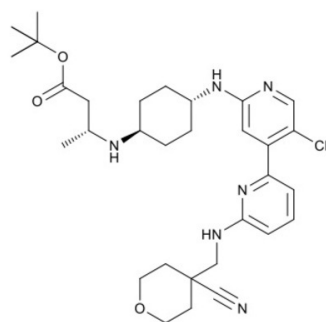
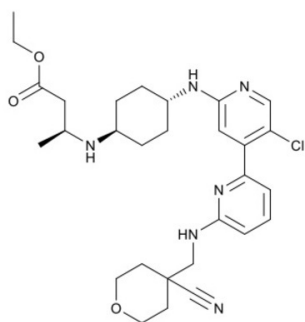
【 0 1 7 6】

50

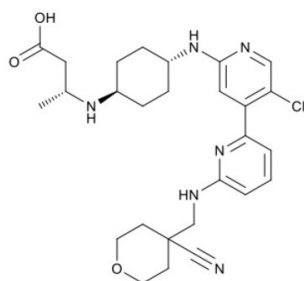
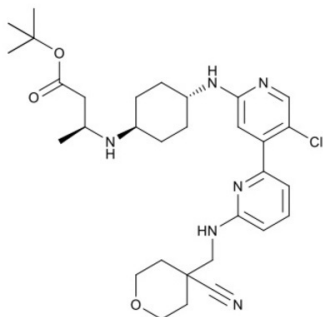
【化 6 6 - 6】



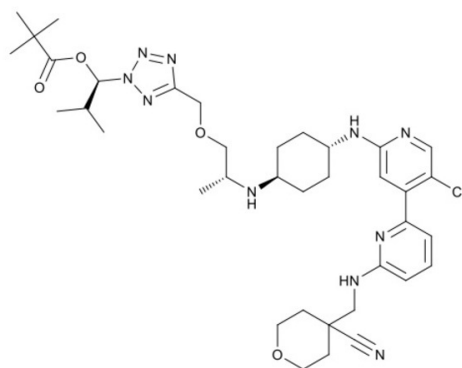
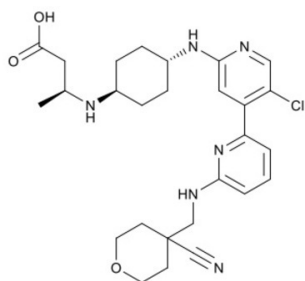
10



20



30



40

【 0 1 7 7】

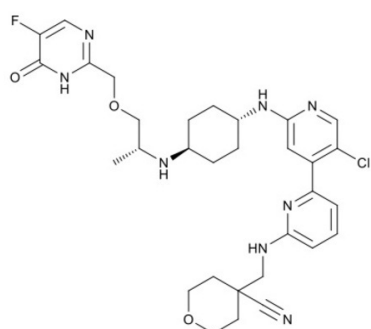
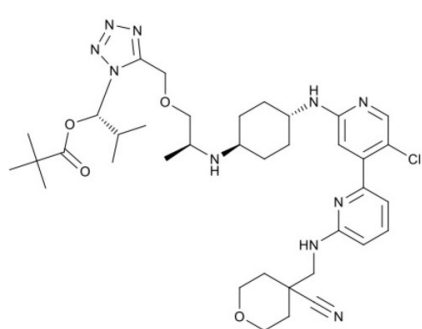
50

CC(C)(C)C(=O)OC[C@H](C1=NC=NC=N1)COCC[C@H](N)C2=CC=CC=C2N[C@@H]3C=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC(C)(C)OC(=O)N1C=NC2=C1N=CN2COCC[C@H](C)[C@H](N)C1CCCCC1Nc2cc(Cl)cnc2-c3ccc(NC4C#NCC5(CCCCOC5)C4)nc3CC(C)OC(=O)C[C@H](C)COCN1C=NC=N1C[C@H](C)N[C@@H](C)C[C@H]2CCCC[C@H]2Nc3ccc(Cl)nc3-c4ccc5nc(NCC6(C#N)CCOCC6)nc5CC(C)C(C)OC(=O)C[C@H](C)[C@H](COCC[C@H](C)N[C@@H]1CCCC[C@H]1Nc2ccc(C3=CC=CC=C3N4C(=CC=C4)N5C(=CC=C5)N6C(=CC=C6)N7C(=CC=C7)N8C(=CC=C8)N9C(=CC=C9)N10C(=CC=C10)N11C(=CC=C11)N12C(=CC=C12)N13C(=CC=C13)N14C(=CC=C14)N15C(=CC=C15)N16C(=CC=C16)N17C(=CC=C17)N18C(=CC=C18)N19C(=CC=C19)N20C(=CC=C20)N21C(=CC=C21)N22C(=CC=C22)N23C(=CC=C23)N24C(=CC=C24)N25C(=CC=C25)N26C(=CC=C26)N27C(=CC=C27)N28C(=CC=C28)N29C(=CC=C29)N30C(=CC=C30)N31C(=CC=C31)N32C(=CC=C32)N33C(=CC=C33)N34C(=CC=C34)N35C(=CC=C35)N36C(=CC=C36)N37C(=CC=C37)N38C(=CC=C38)N39C(=CC=C39)N40C(=CC=C40)N41C(=CC=C41)N42C(=CC=C42)N43C(=CC=C43)N44C(=CC=C44)N45C(=CC=C45)N46C(=CC=C46)N47C(=CC=C47)N48C(=CC=C48)N49C(=CC=C49)N50C(=CC=C50)N51C(=CC=C51)N52C(=CC=C52)N53C(=CC=C53)N54C(=CC=C54)N55C(=CC=C55)N56C(=CC=C56)N57C(=CC=C57)N58C(=CC=C58)N59C(=CC=C59)N60C(=CC=C60)N61C(=CC=C61)N62C(=CC=C62)N63C(=CC=C63)N64C(=CC=C64)N65C(=CC=C65)N66C(=CC=C66)N67C(=CC=C67)N68C(=CC=C68)N69C(=CC=C69)N70C(=CC=C70)N71C(=CC=C71)N72C(=CC=C72)N73C(=CC=C73)N74C(=CC=C74)N75C(=CC=C75)N76C(=CC=C76)N77C(=CC=C77)N78C(=CC=C78)N79C(=CC=C79)N80C(=CC=C80)N81C(=CC=C81)N82C(=CC=C82)N83C(=CC=C83)N84C(=CC=C84)N85C(=CC=C85)N86C(=CC=C86)N87C(=CC=C87)N88C(=CC=C88)N89C(=CC=C89)N90C(=CC=C90)N91C(=CC=C91)N92C(=CC=C92)N93C(=CC=C93)N94C(=CC=C94)N95C(=CC=C95)N96C(=CC=C96)N97C(=CC=C97)N98C(=CC=C98)N99C(=CC=C99)N100C(=CC=C100)N101C(=CC=C101)N102C(=CC=C102)N103C(=CC=C103)N104C(=CC=C104)N105C(=CC=C105)N106C(=CC=C106)N107C(=CC=C107)N108C(=CC=C108)N109C(=CC=C109)N110C(=CC=C110)N111C(=CC=C111)N112C(=CC=C112)N113C(=CC=C113)N114C(=CC=C114)N115C(=CC=C115)N116C(=CC=C116)N117C(=CC=C117)N118C(=CC=C118)N119C(=CC=C119)N120C(=CC=C120)N121C(=CC=C121)N122C(=CC=C122)N123C(=CC=C123)N124C(=CC=C124)N125C(=CC=C125)N126C(=CC=C126)N127C(=CC=C127)N128C(=CC=C128)N129C(=CC=C129)N130C(=CC=C130)N131C(=CC=C131)N132C(=CC=C132)N133C(=CC=C133)N134C(=CC=C134)N135C(=CC=C135)N136C(=CC=C136)N137C(=CC=C137)N138C(=CC=C138)N139C(=CC=C139)N140C(=CC=C140)N141C(=CC=C141)N142C(=CC=C142)N143C(=CC=C143)N144C(=CC=C144)N145C(=CC=C145)N146C(=CC=C146)N147C(=CC=C147)N148C(=CC=C148)N149C(=CC=C149)N150C(=CC=C150)N151C(=CC=C151)N152C(=CC=C152)N153C(=CC=C153)N154C(=CC=C154)N155C(=CC=C155)N156C(=CC=C156)N157C(=CC=C157)N158C(=CC=C158)N159C(=CC=C159)N160C(=CC=C160)N161C(=CC=C161)N162C(=CC=C162)N163C(=CC=C163)N164C(=CC=C164)N165C(=CC=C165)N166C(=CC=C166)N167C(=CC=C167)N168C(=CC=C168)N169C(=CC=C169)N170C(=CC=C170)N171C(=CC=C171)N172C(=CC=C172)N173C(=CC=C173)N174C(=CC=C174)N175C(=CC=C175)N176C(=CC=C176)N177C(=CC=C177)N178C(=CC=C178)N179C(=CC=C179)N180C(=CC=C180)N181C(=CC=C181)N182C(=CC=C182)N183C(=CC=C183)N184C(=CC=C184)N185C(=CC=C185)N186C(=CC=C186)N187C(=CC=C187)N188C(=CC=C188)N189C(=CC=C189)N190C(=CC=C190)N191C(=CC=C191)N192C(=CC=C192)N193C(=CC=C193)N194C(=CC=C194)N195C(=CC=C195)N196C(=CC=C196)N197C(=CC=C197)N198C(=CC=C198)N199C(=CC=C199)N200C(=CC=C200)N201C(=CC=C201)N202C(=CC=C202)N203C(=CC=C203)N204C(=CC=C204)N205C(=CC=C205)N206C(=CC=C206)N207C(=CC=C207)N208C(=CC=C208)N209C(=CC=C209)N210C(=CC=C210)N211C(=CC=C211)N212C(=CC=C212)N213C(=CC=C213)N214C(=CC=C214)N215C(=CC=C215)N216C(=CC=C216)N217C(=CC=C217)N218C(=CC=C218)N219C(=CC=C219)N220C(=CC=C220)N221C(=CC=C221)N222C(=CC=C222)N223C(=CC=C223)N224C(=CC=C224)N225C(=CC=C225)N226C(=CC=C226)N227C(=CC=C227)N228C(=CC=C228)N229C(=CC=C229)N230C(=CC=C230)N231C(=CC=C231)N232C(=CC=C232)N233C(=CC=C233)N234C(=CC=C234)N235C(=CC=C235)N236C(=CC=C236)N237C(=CC=C237)N238C(=CC=C238)N239C(=CC=C239)N240C(=CC=C240)N241C(=CC=C241)N242C(=CC=C242)N243C(=CC=C243)N244C(=CC=C244)N245C(=CC=C245)N246C(=CC=C246)N247C(=CC=C247)N248C(=CC=C248)N249C(=CC=C249)N250C(=CC=C250)N251C(=CC=C251)N252C(=CC=C252)N253C(=CC=C253)N254C(=CC=C254)N255C(=CC=C255)N256C(=CC=C256)N257C(=CC=C257)N258C(=CC=C258)N259C(=CC=C259)N260C(=CC=C260)N261C(=CC=C261)N262C(=CC=C262)N263C(=CC=C263)N264C(=CC=C264)N265C(=CC=C265)N266C(=CC=C266)N267C(=CC=C267)N268C(=CC=C268)N269C(=CC=C269)N270C(=CC=C270)N271C(=CC=C271)N272C(=CC=C272)N273C(=CC=C273)N274C(=CC=C274)N275C(=CC=C275)N276C(=CC=C276)N277C(=CC=C277)N278C(=CC=C278)N279C(=CC=C279)N280C(=CC=C280)N281C(=CC=C281)N282C(=CC=C282)N283C(=CC=C283)N284C(=CC=C284)N285C(=CC=C285)N286C(=CC=C286)N287C(=CC=C287)N288C(=CC=C288)N289C(=CC=C289)N290C(=CC=C290)N291C(=CC=C291)N292C(=CC=C292)N293C(=CC=C293)N294C(=CC=C294)N295C(=CC=C295)N296C(=CC=C296)N297C(=CC=C297)N298C(=CC=C298)N299C(=CC=C299)N300C(=CC=C300)N301C(=CC=C301)N302C(=CC=C302)N303C(=CC=C303)N304C(=CC=C304)N305C(=CC=C305)N306C(=CC=C306)N307C(=CC=C307)N308C(=CC=C308)N309C(=CC=C309)N310C(=CC=C310)N311C(=CC=C311)N312C(=CC=C312)N313C(=CC=C313)N314C(=CC=C314)N315C(=CC=C315)N316C(=CC=C316)N317C(=CC=C317)N318C(=CC=C318)N319C(=CC=C319)N320C(=CC=C320)N321C(=CC=C321)N322C(=CC=C322)N323C(=CC=C323)N324C(=CC=C324)N325C(=CC=C325)N326C(=CC=C326)N327C(=CC=C327)N328C(=CC=C328)N329C(=CC=C329)N330CCC(C)(C)C(=O)OC[C@H](C)[C@@H](COCC[C@H](N[C@@H](C)C1CCCC[C@H]1Nc2cc(Cl)ncn2)c3ncnc3CNC4CCCCC4C#NCC(C)[C@H](OC(=O)C(C)(C)C)[C@H](C)N1C=NC2=C1N=CN2COCC[C@H](N)C[C@H]1CCCC[C@H]1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N(C#N)CC4(C)CCOCC4

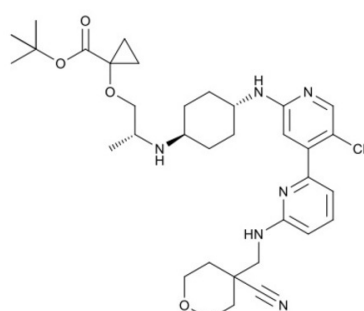
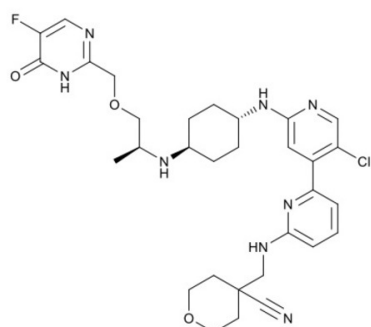
【 0 1 7 8 】

40

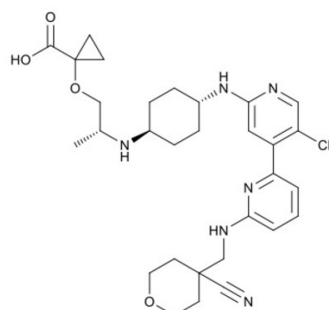
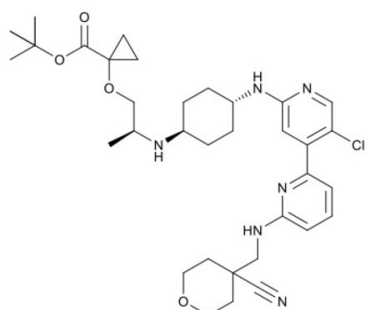
【化 6 6 - 8】



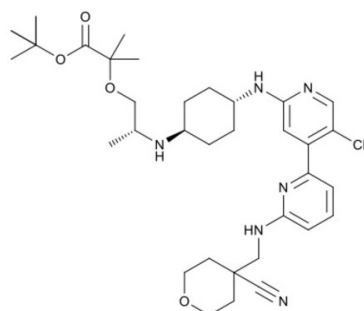
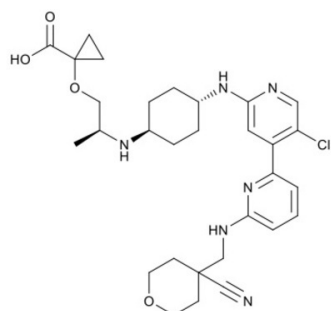
10



20



30

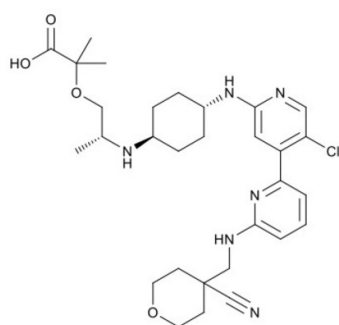
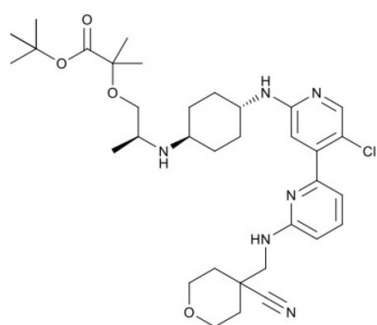


40

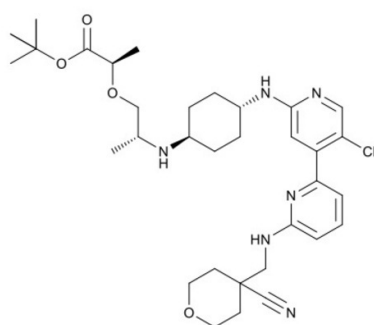
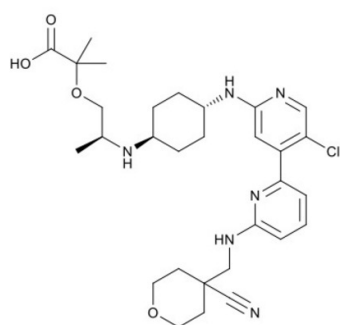
【0 1 7 9】

50

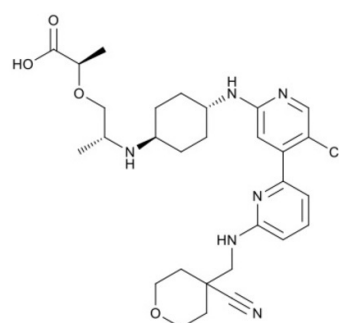
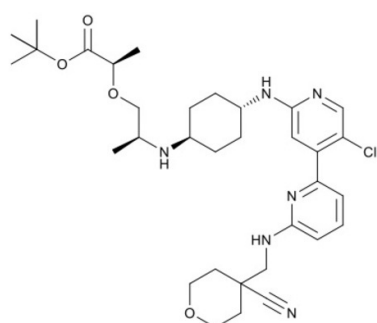
【化 6 6 - 9】



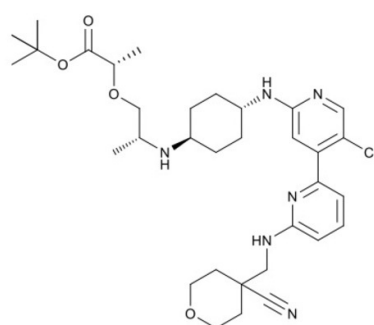
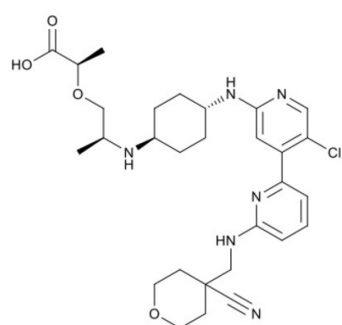
10



20



30

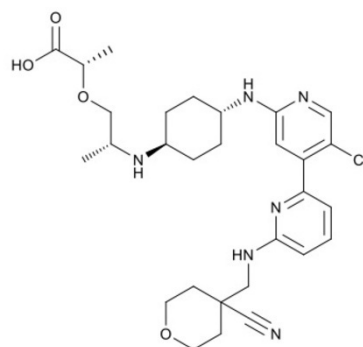
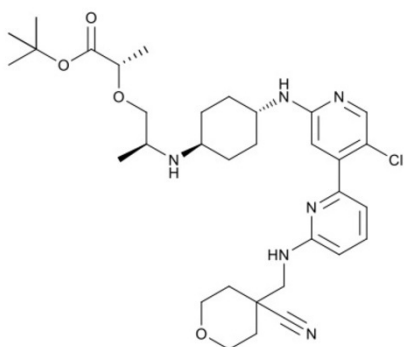


40

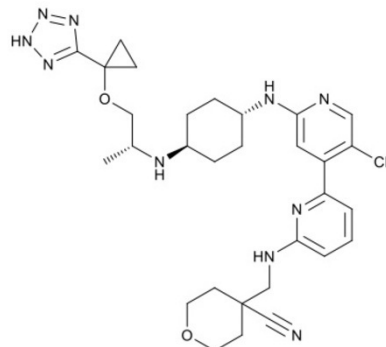
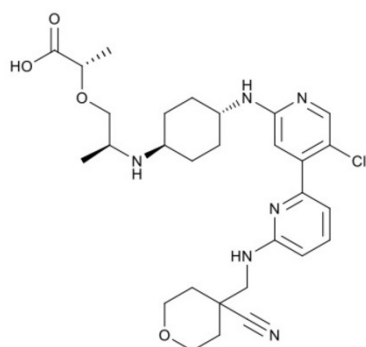
【 0 1 8 0】

50

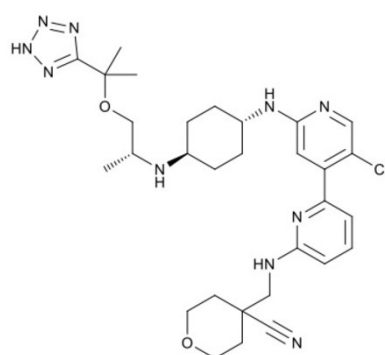
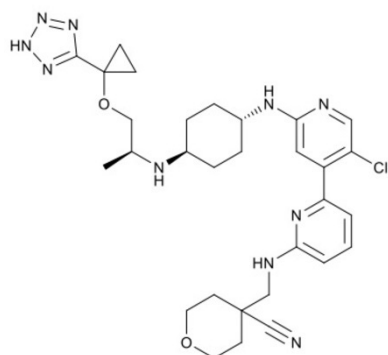
【化 6 6 - 1 0】



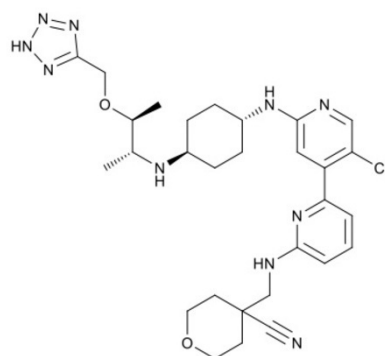
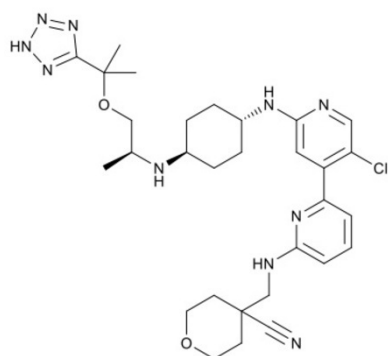
10



20



30

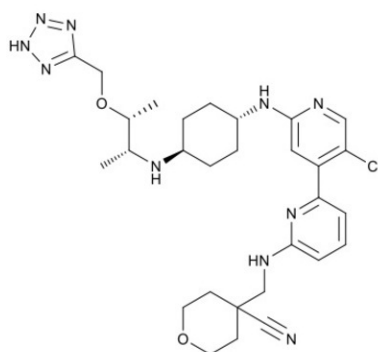
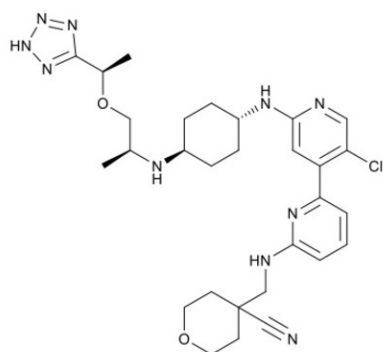


40

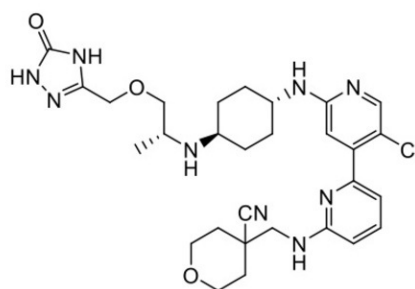
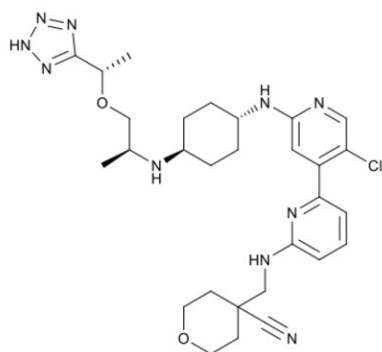
【 0 1 8 1】

50

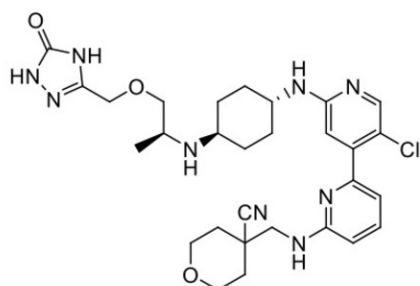
【化 6 6 - 1 1】



10



20



30

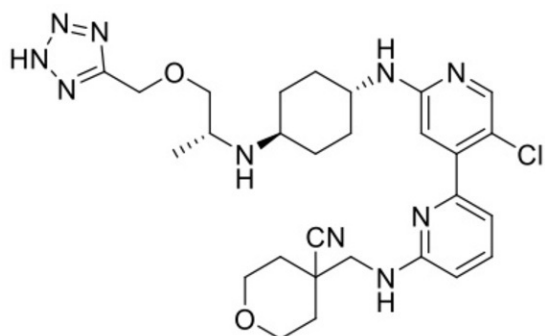
からなる群から選択される。

【0182】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【0183】

【化 6 7】



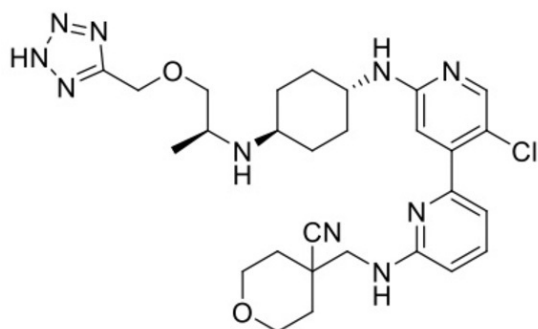
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0184】

50

【化 6 8】

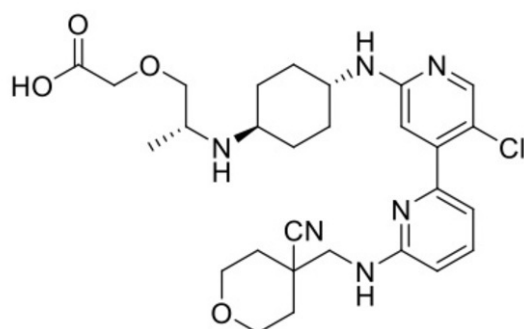


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0185】

【化 6 9】

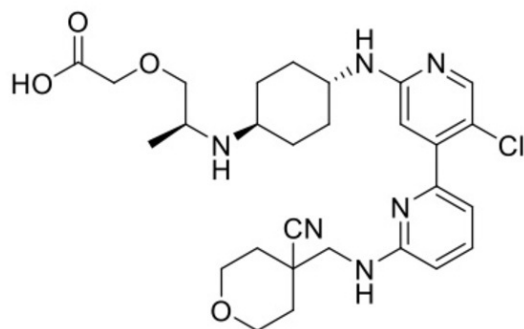


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0186】

【化 7 0】

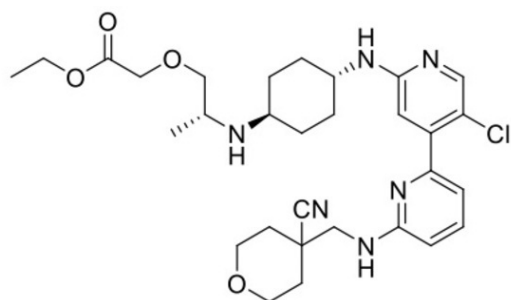


30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0187】

【化 7 1】



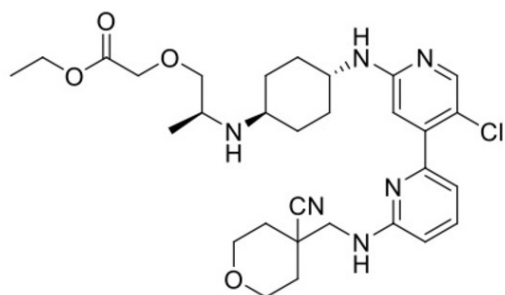
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

50

【 0 1 8 8 】

【 化 7 2 】

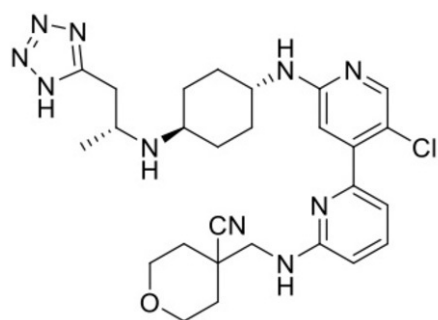


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 8 9 】

【 化 7 3 】

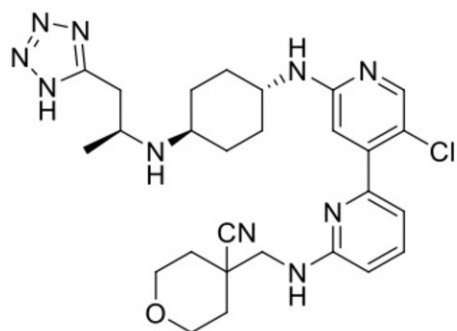


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 9 0 】

【 化 7 4 】

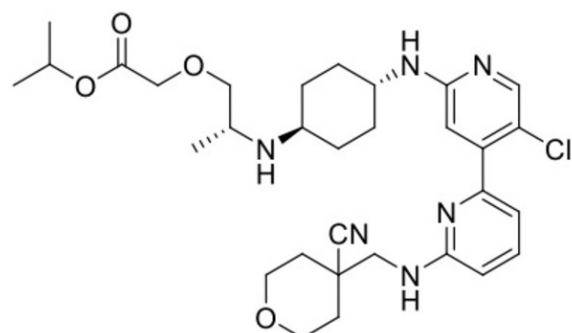


30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 1 9 1 】

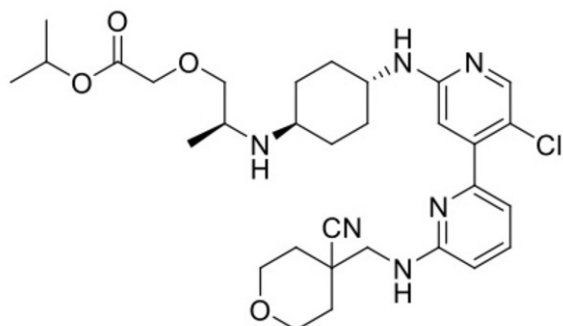
【 化 7 5 】



40

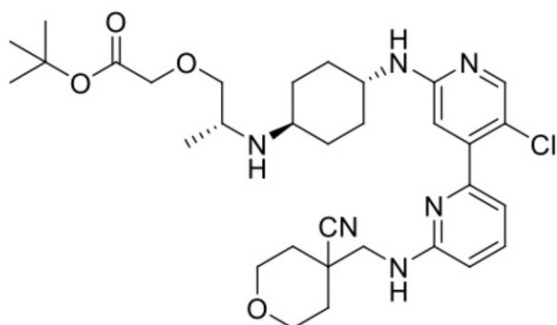
50

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【 0 1 9 2 】
【 化 7 6 】



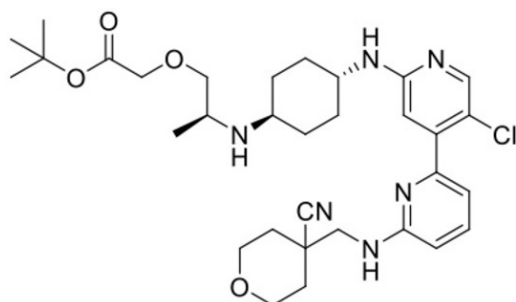
10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【 0 1 9 3 】
【 化 7 7 】



20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【 0 1 9 4 】
【 化 7 8 】



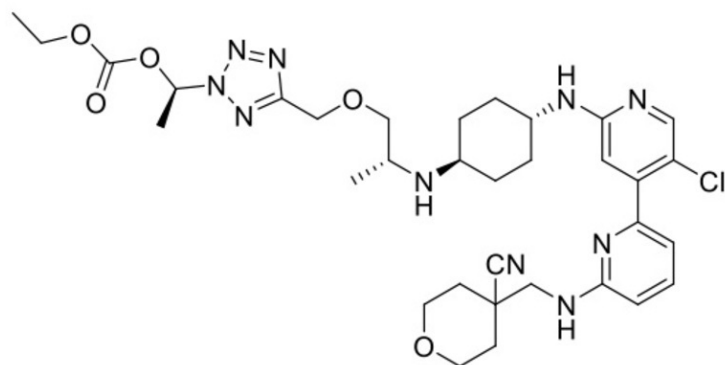
30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【 0 1 9 5 】

40

50

【化 7 9】

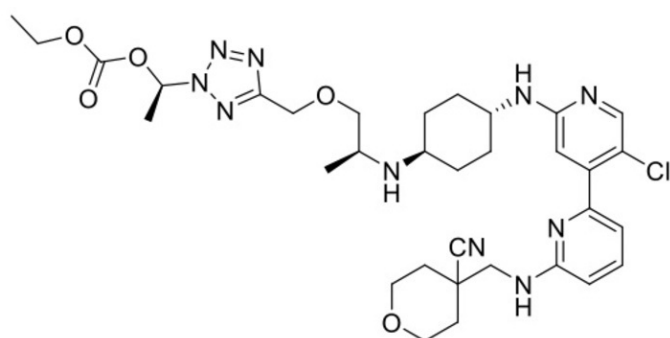


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0196】

【化 8 0】

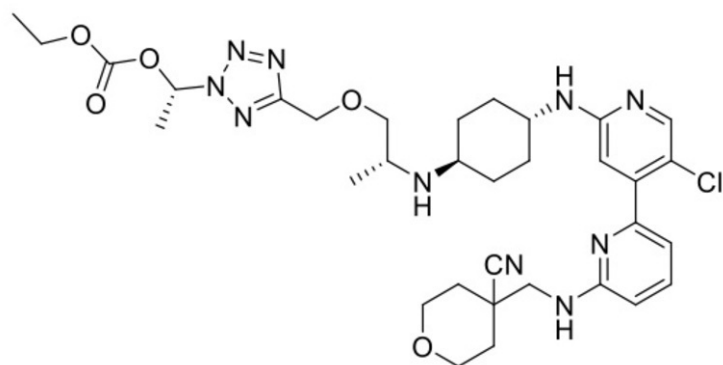


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0197】

【化 8 1】



30

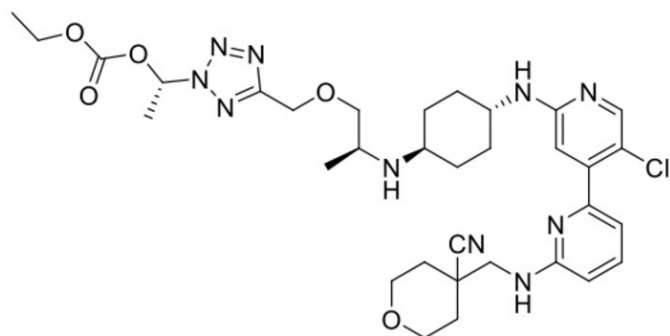
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0198】

40

50

【化 8 2】

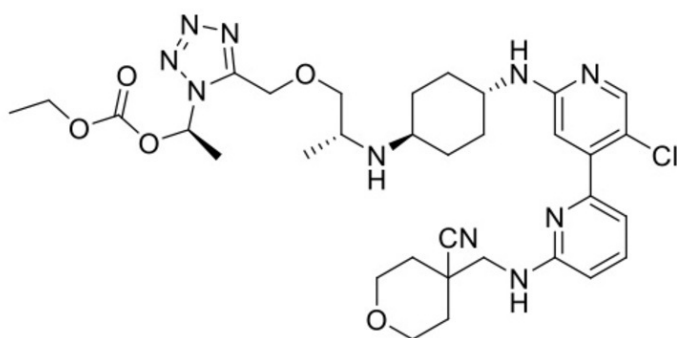


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0199】

【化 8 3】

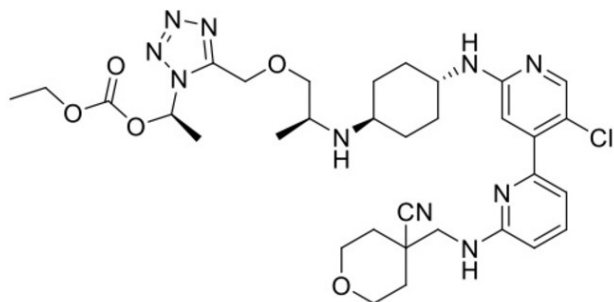


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0200】

【化 8 4】

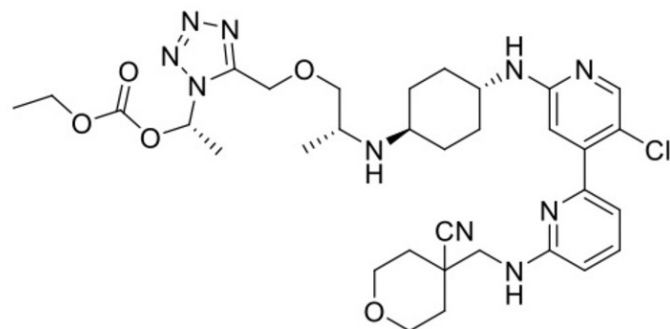


30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0201】

【化 8 5】



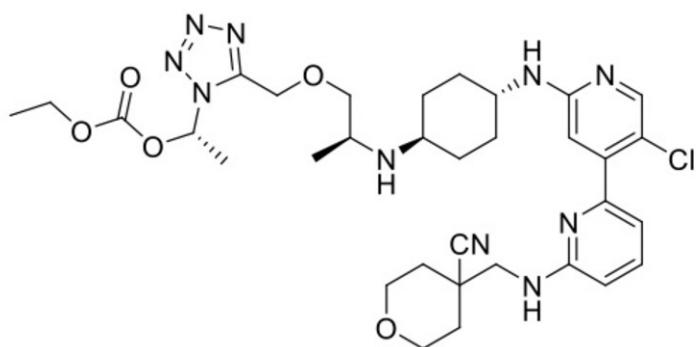
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

50

【 0 2 0 2 】

【 化 8 6 】

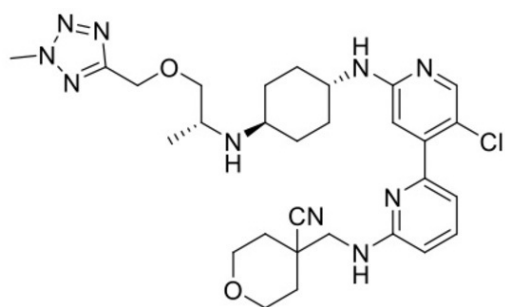


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 0 3 】

【 化 8 7 】

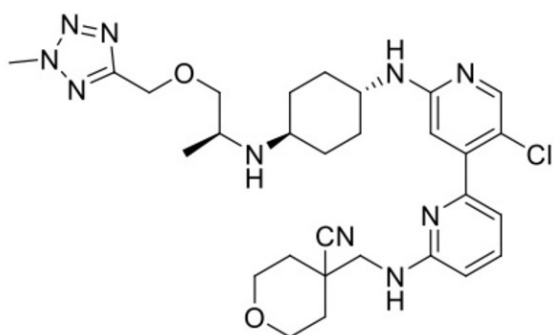


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 0 4 】

【 化 8 8 】

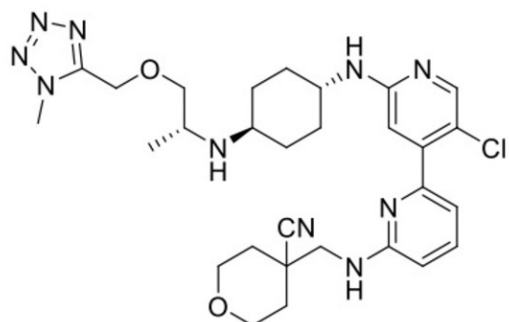


30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 0 5 】

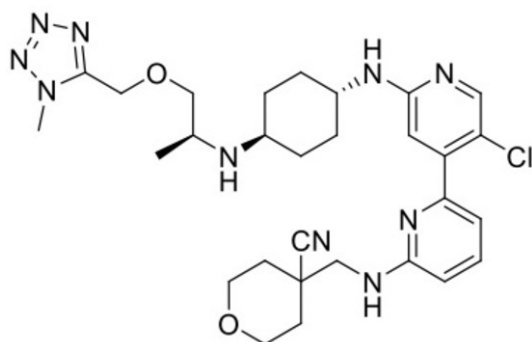
【 化 8 9 】



40

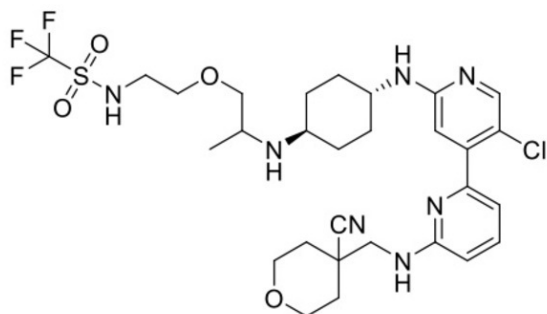
50

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【0206】
【化90】



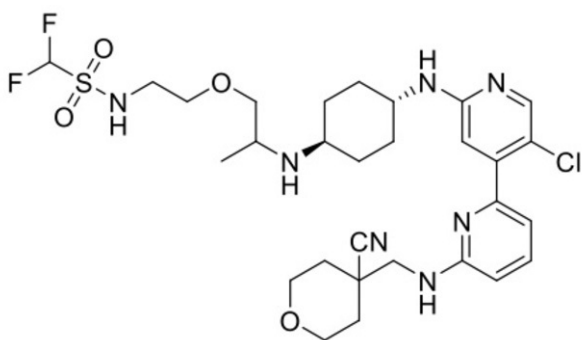
10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【0207】
【化91】



20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【0208】
【化92】



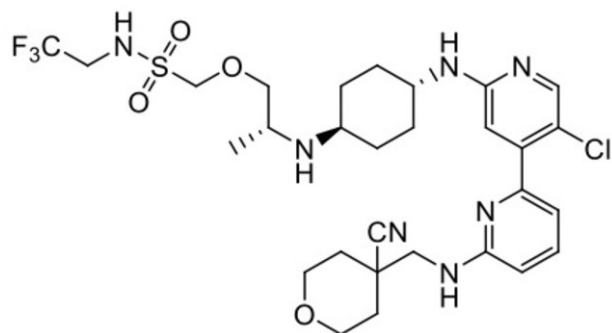
30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
【0209】

40

50

【化 9 3】

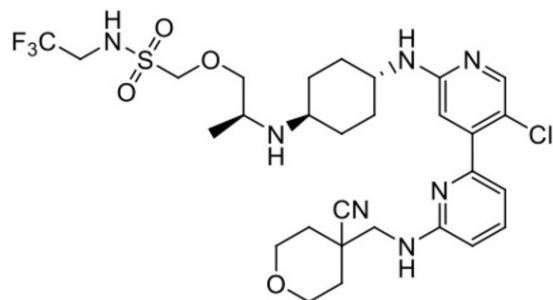


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 1 0】

【化 9 4】

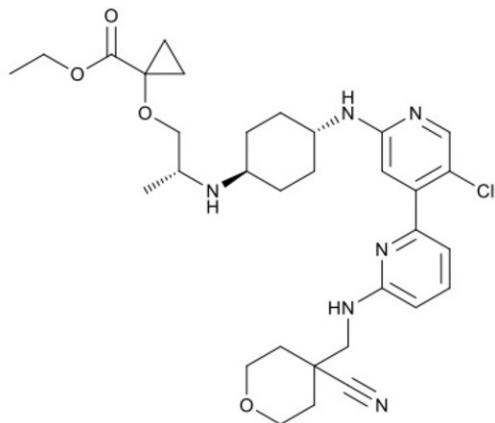


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 1 1】

【化 9 5】



30

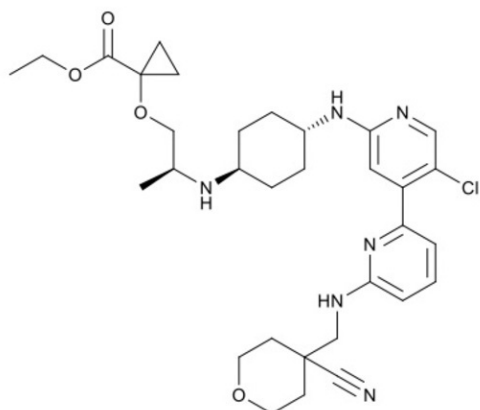
である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 1 2】

40

50

【化 9 6】

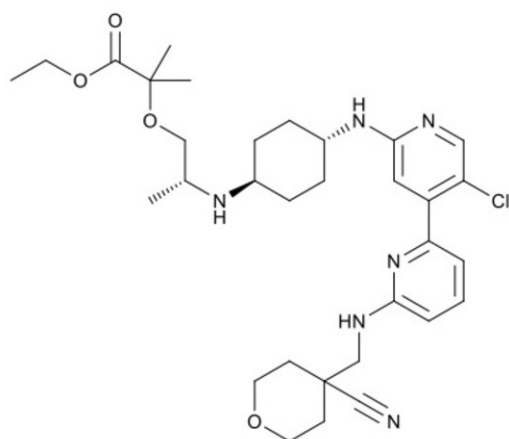


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 1 3】

【化 9 7】

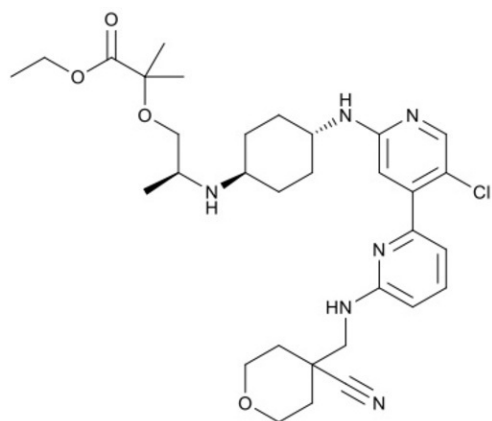


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 1 4】

【化 9 8】



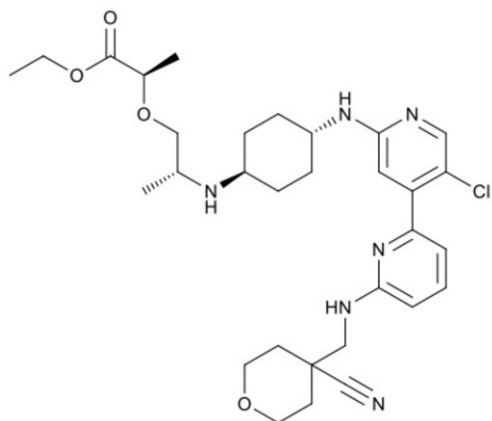
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 1 5】

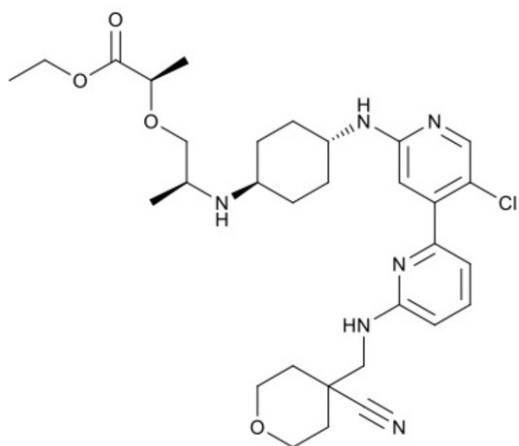
50

【化 9 9】



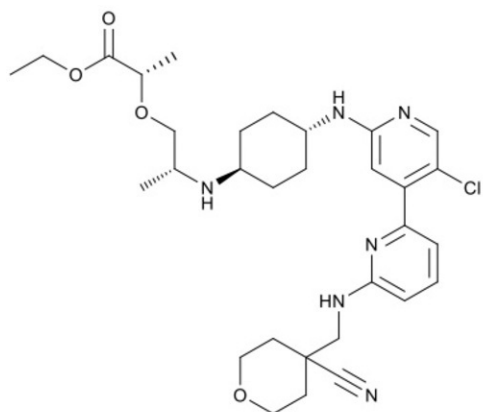
10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
 【 0 2 1 6】
 【化 1 0 0】



20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
 【 0 2 1 7】
 【化 1 0 1】

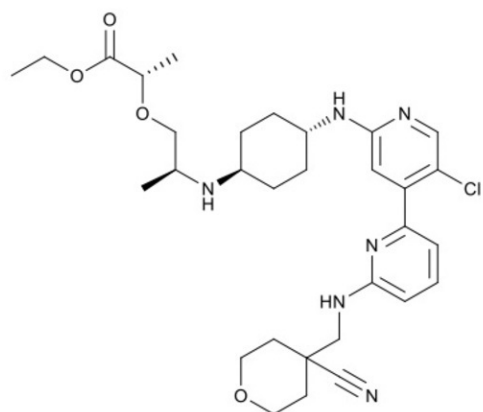


40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、
 【 0 2 1 8】

50

【化 1 0 2】

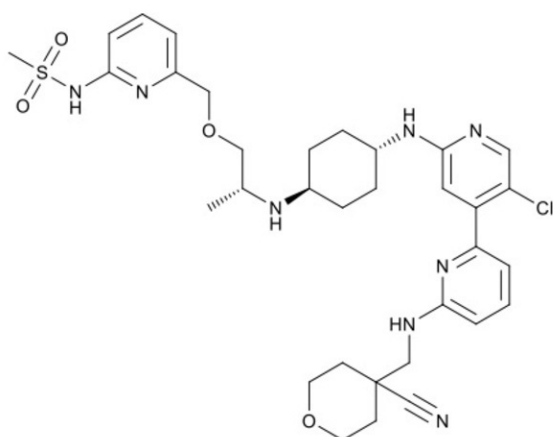


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 1 9】

【化 1 0 3】

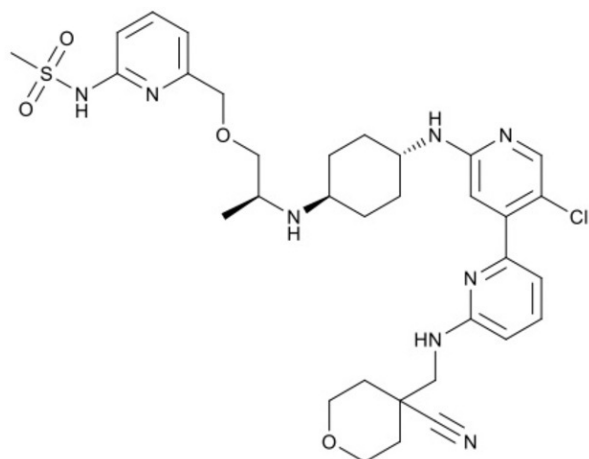


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 0】

【化 1 0 4】



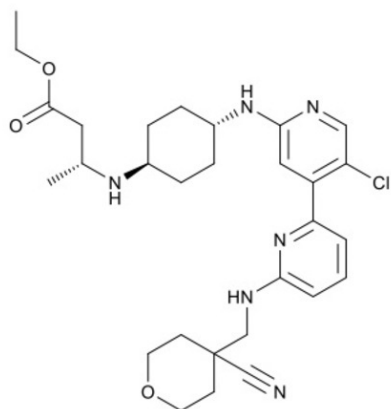
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 1】

50

【化 1 0 5】

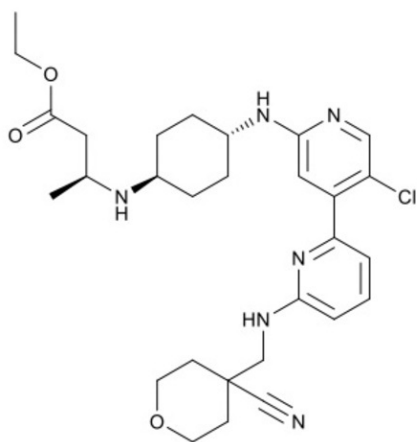


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 2】

【化 1 0 6】

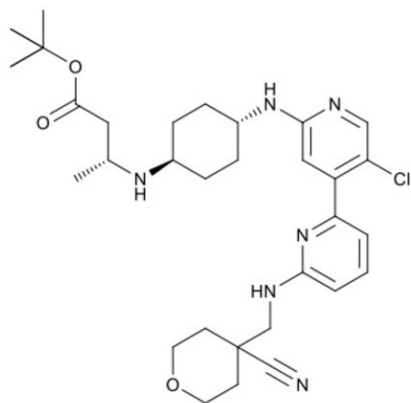


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 3】

【化 1 0 7】



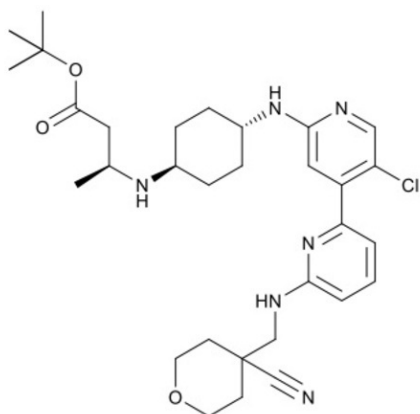
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 4】

50

【化 1 0 8】

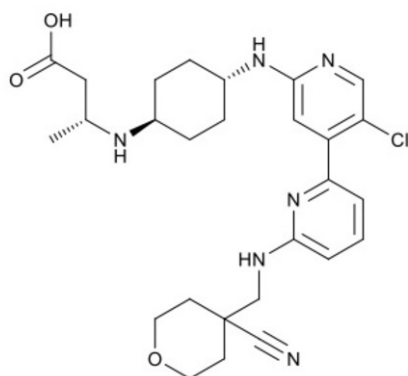


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 5】

【化 1 0 9】

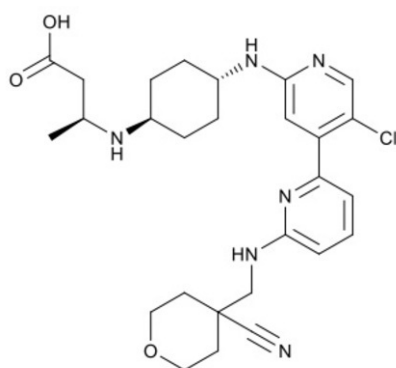


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 2 6】

【化 1 1 0】



40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

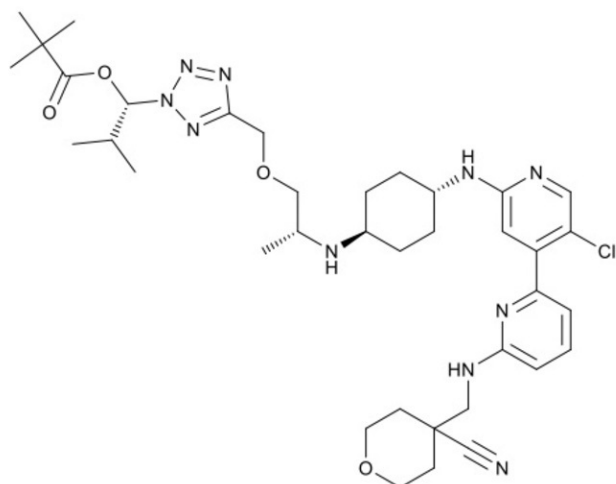
【 0 2 2 7】

50

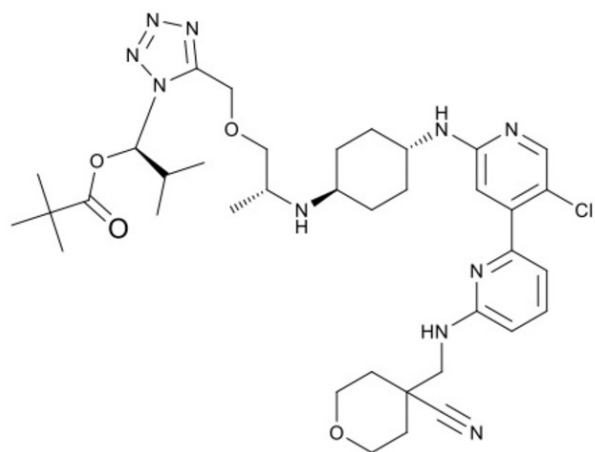
CC(C)C(=O)OC[C@H](C1=NC=NC=C1)COC[C@H](C)N[C@@H]2CCCC[C@H]2Nc3cc(Cl)nc(c3)-c4ccc5nc(NCC6(C#N)COCC6)nc45

20

【化 1 1 2】

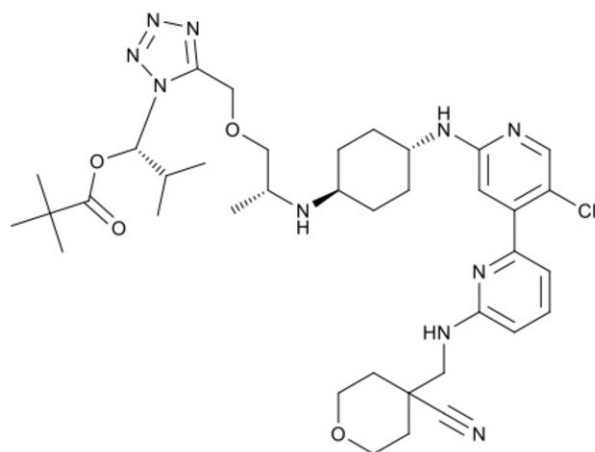


【化 1 1 3】



【 0 2 3 0 】

【化 1 1 4】

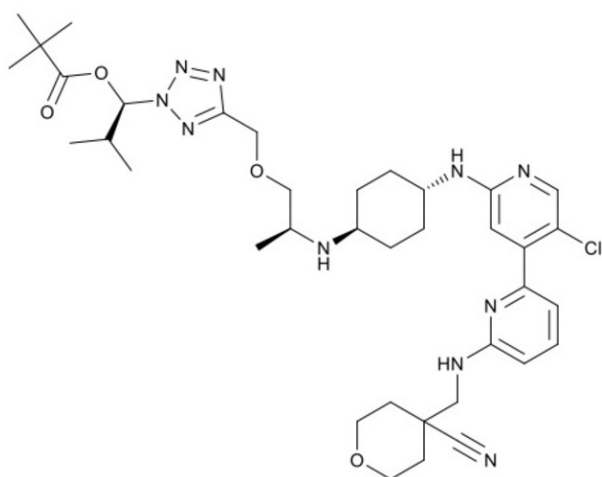


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 3 1】

【化 1 1 5】



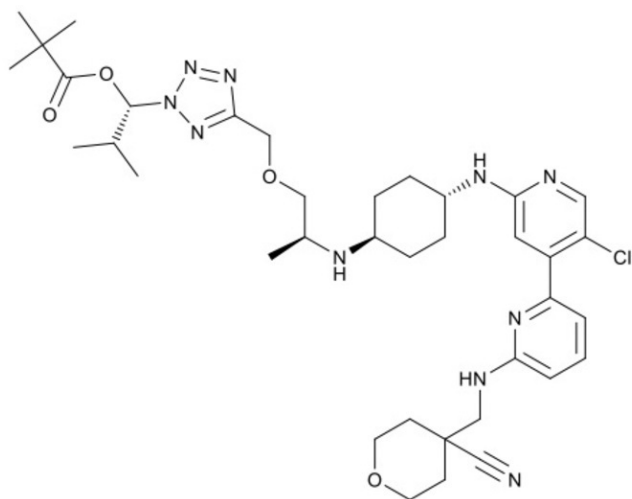
20

30

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 3 2】

【化 1 1 6】



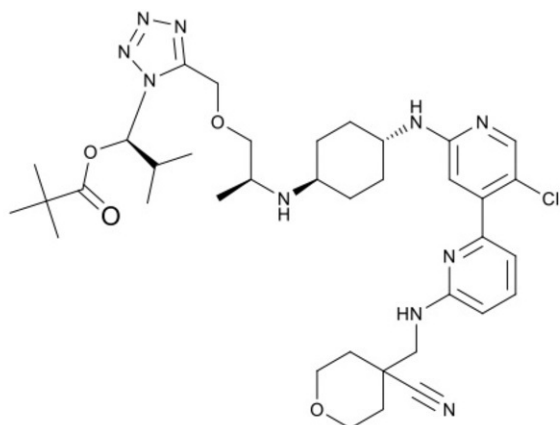
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 3 3】

50

【化 1 1 7】

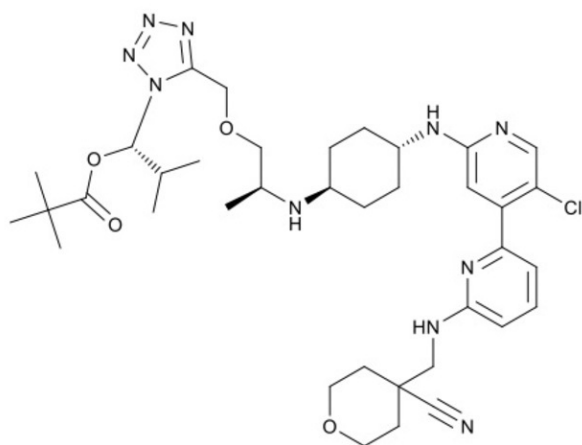


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 3 4】

【化 1 1 8】

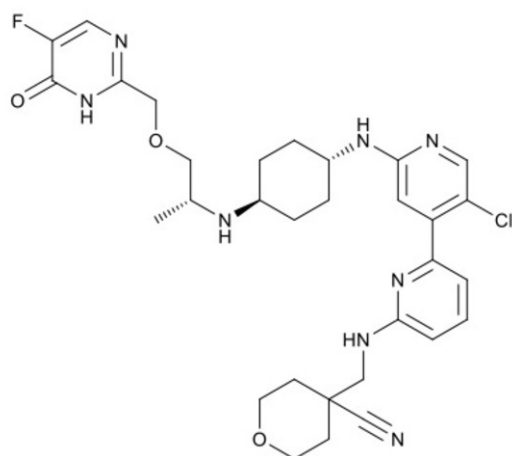


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 3 5】

【化 1 1 9】



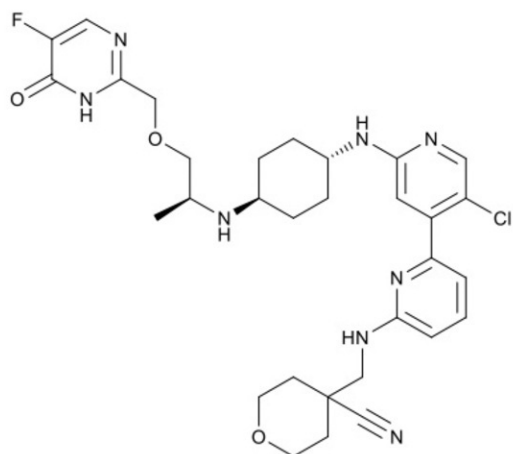
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 3 6】

50

【化 1 2 0】

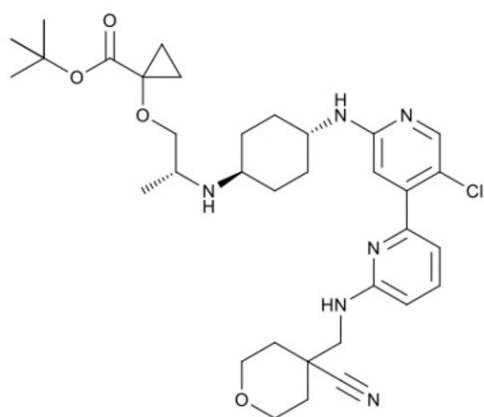


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 3 7】

【化 1 2 1】

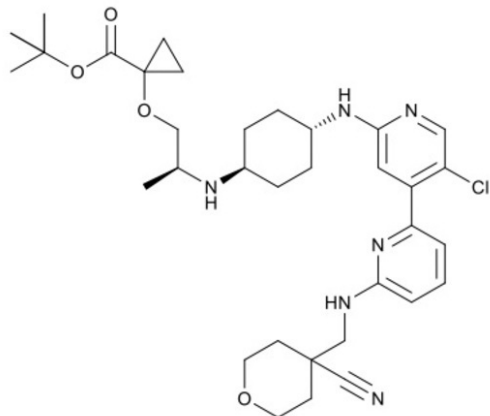


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 3 8】

【化 1 2 2】



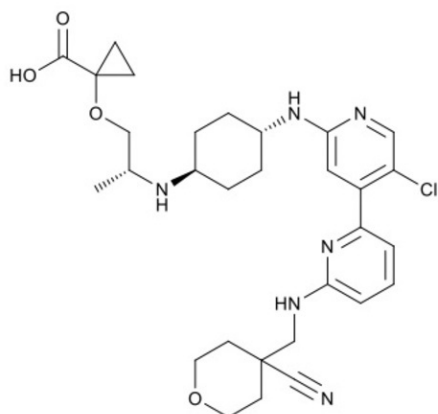
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 3 9】

50

【化 1 2 3】

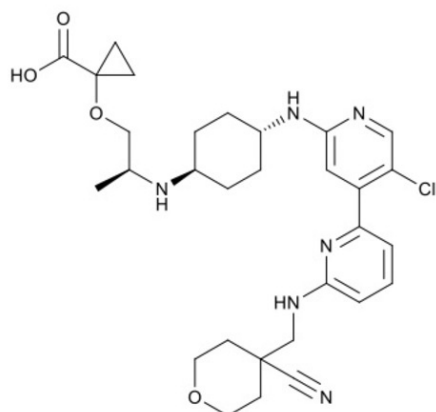


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 4 0】

【化 1 2 4】

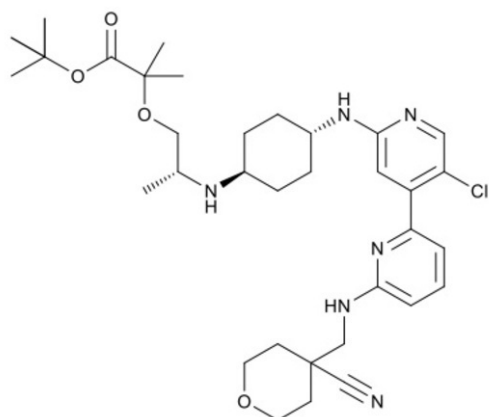


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 4 1】

【化 1 2 5】



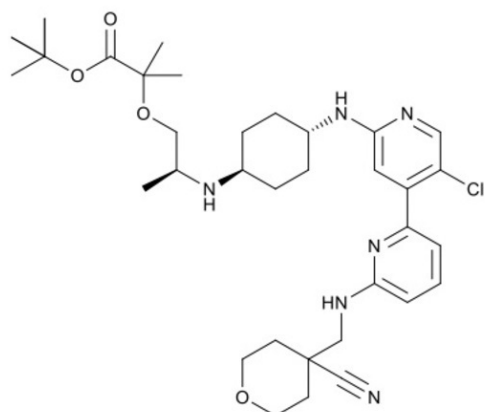
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 4 2】

50

【化 1 2 6】

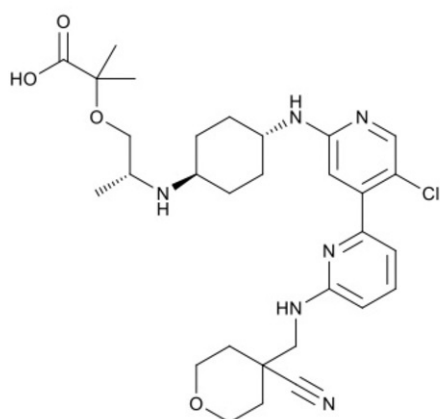


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 4 3】

【化 1 2 7】

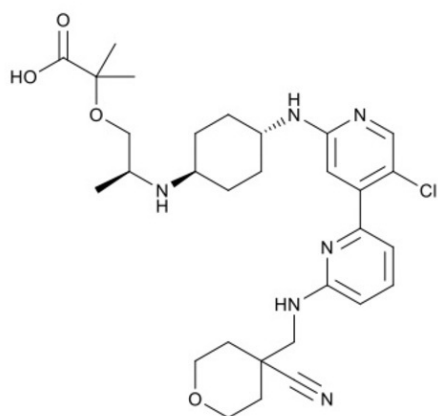


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 4 4】

【化 1 2 8】



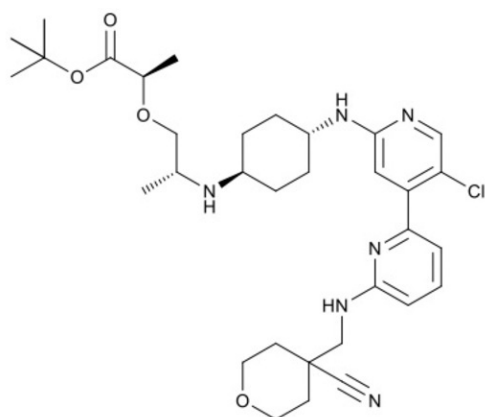
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 4 5】

50

【化 1 2 9】

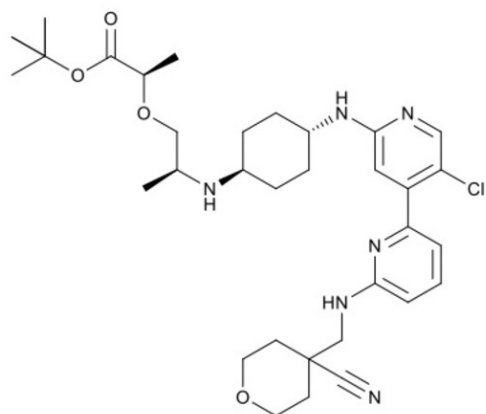


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 4 6】

【化 1 3 0】

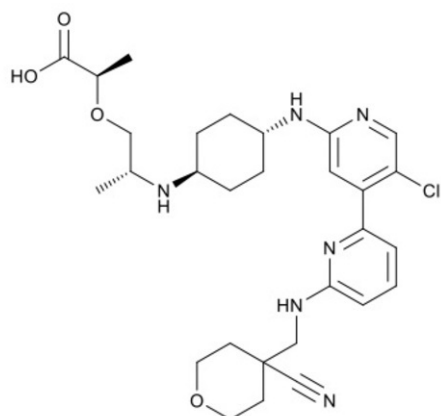


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 4 7】

【化 1 3 1】



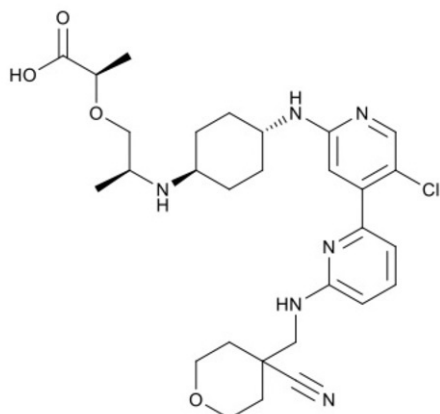
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 4 8】

50

【化 1 3 2】

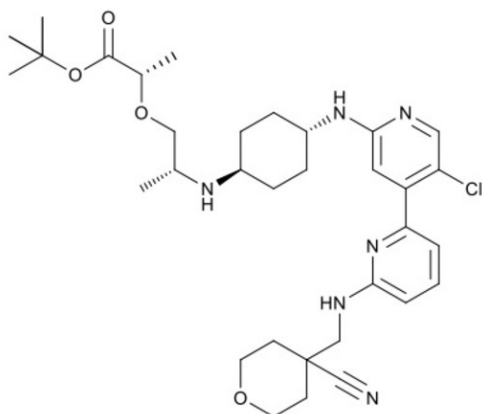


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 4 9】

【化 1 3 3】

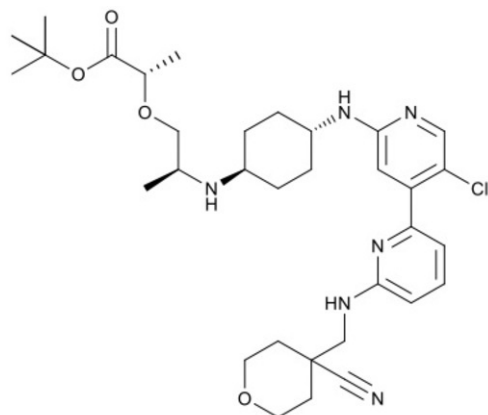


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 5 0】

【化 1 3 4】



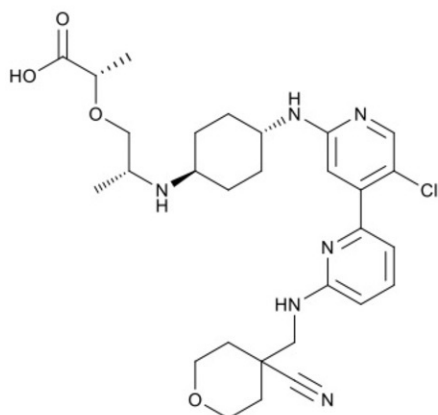
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 5 1】

50

【化 1 3 5】

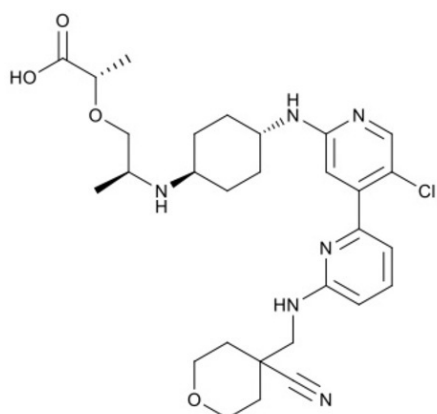


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 5 2】

【化 1 3 6】

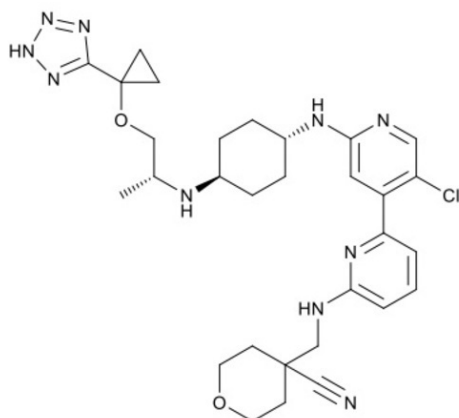


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 5 3】

【化 1 3 7】



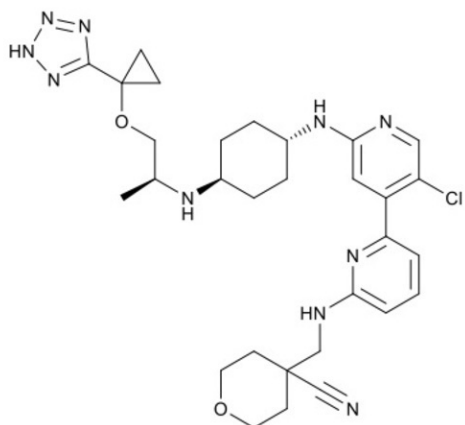
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 5 4】

50

【化 1 3 8】

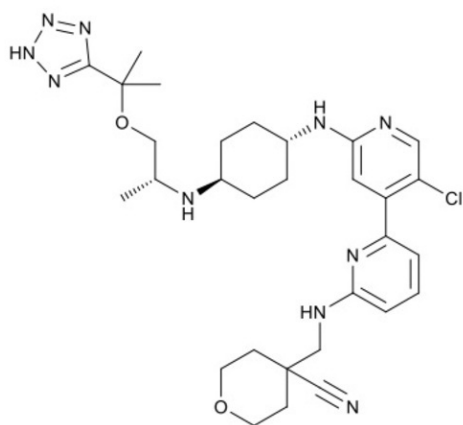


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 5 5】

【化 1 3 9】

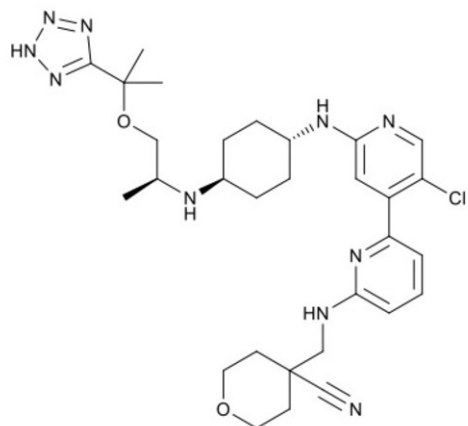


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 5 6】

【化 1 4 0】



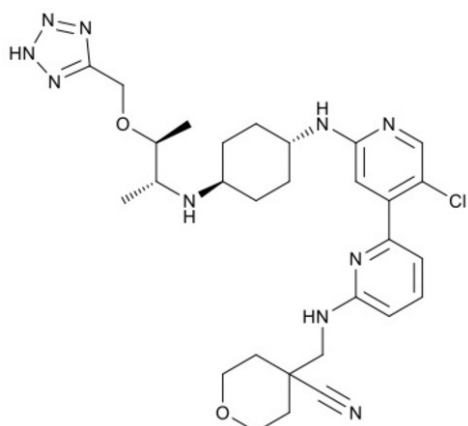
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 5 7】

50

【化 1 4 1】

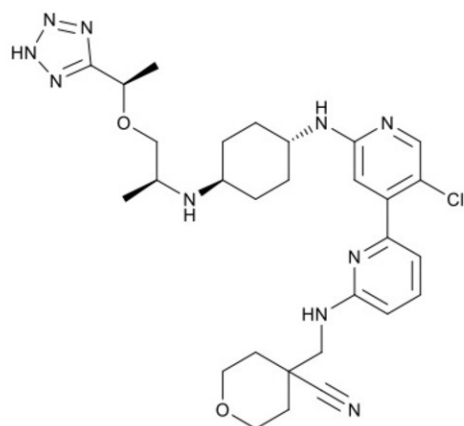


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 5 8】

【化 1 4 2】

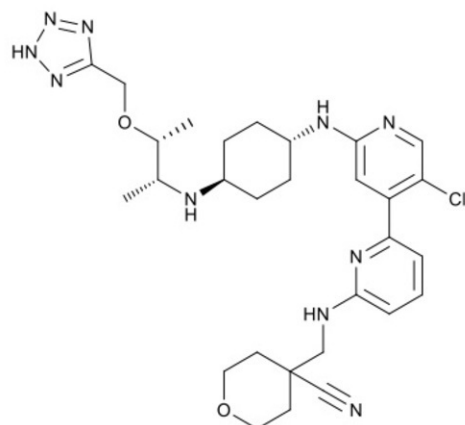


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 5 9】

【化 1 4 3】



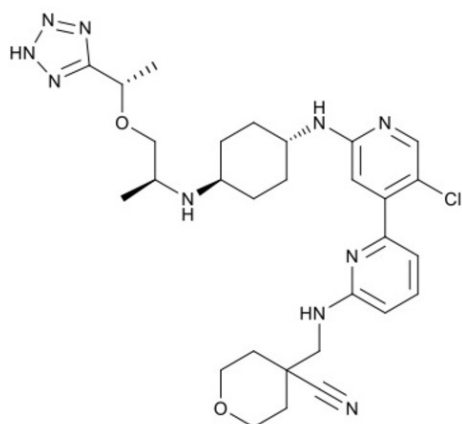
40

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【 0 2 6 0】

50

【化 1 4 4】

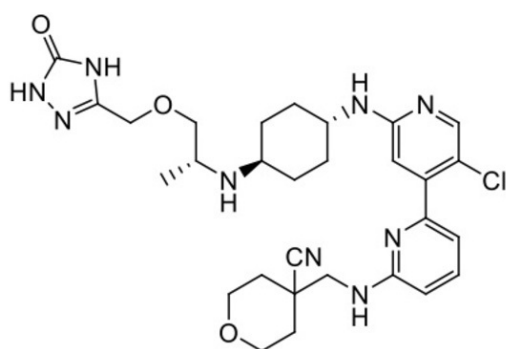


10

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 6 1】

【化 1 4 5】

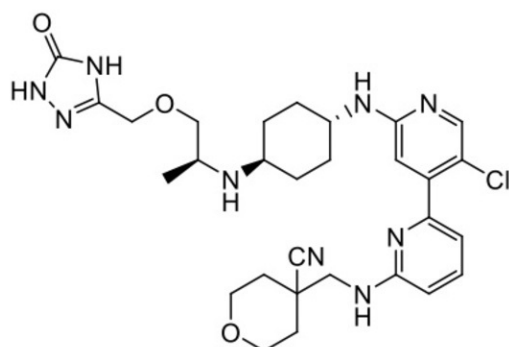


20

である。いくつかの実施形態では、化合物は、

【0 2 6 2】

【化 1 4 6】



40

である。

【0 2 6 3】

別の態様において、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0 2 6 4】

別の態様において、それを必要とする患者において疾患または障害を治療する方法であって、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載される医薬組成物の治療有効量を対象に投与することを含む、方法が、本明細書において提供される。

【0 2 6 5】

50

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、白血病、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、肺がん、リンパ腫、および肝臓がんから選択される。いくつかの実施形態では、がんは、白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、前立腺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、卵巣がんである。いくつかの実施形態では、がんは、結腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、子宮頸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、肝臓がんである。

【0266】

使用方法

一態様において、本発明は、それを必要とする対象における増殖性障害を治療するための方法であって、本明細書においてさらに開示されるように、式（I）を有する化合物を前記対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、増殖性障害を治療するための方法は、前記対象にCDK9阻害剤を投与することを含む。いくつかの実施形態では、式（I）を有する化合物は、CDK9阻害剤である。いくつかの実施形態では、増殖性障害は、がん状態である。いくつかのさらなる実施形態において、前記がん状態は、白血病、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、結腸がん、子宮頸がん、肺がん、リンパ腫、および肝臓がんからなる群から選択されるがんである。いくつかの実施形態では、前記がん状態は、肝臓がんである。

【0267】

いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるCDK9阻害剤は、肝臓に対して高度に標的化されている。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるCDK9阻害剤は、既知のCDK9阻害剤と比較して、肝臓への標的化が優れている。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるCDK9阻害剤は、近傍組織への周辺曝露を回避しながら、肝臓に蓄積する。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるCDK9阻害剤は、既知のCDK9阻害剤と比較して、近傍組織への周辺曝露が低減されている。いくつかの実施形態では、本明細書において開示されるCDK9阻害剤は、公知のCDK9阻害剤と比較して、低減された毒性を有している。

【0268】

さらなる実施形態において、本発明は、がん状態を治療する方法であって、式（I）を有する化合物（たとえば、CDK9阻害剤）が、1つまたは複数の、がん細胞の増殖を阻害する方法、がん細胞の転移を阻害する方法、がん細胞の存在と関連する症状の重症度または発生率を低減する方法、および腫瘍細胞に対する免疫応答を促進する方法において有効である、方法を提供する。いくつかの実施形態では、前記方法は、治療有効量の式（I）を有する化合物をがん細胞に投与することを含む。いくつかの実施形態では、式（I）を有する化合物は、CDK9阻害剤である。いくつかの実施形態では、投与は、インビトロで行われる。他の実施形態において、投与は、インビボで行われる。

【0269】

本明細書において使用される場合、治療有効量のCDK9阻害剤は、本明細書において定義されるように、疾患治療を含むがこれに限定されない、意図される用途を成し遂げるのに十分な量を指す。また、意図される疾患状態を治療するための、治療量以下のCDK9阻害剤の使用も、主題の方法において企図される。

【0270】

CDK9阻害剤の投与量は、意図される用途（インビトロもしくはインビボ）、または治療される対象および疾患状態、たとえば対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与の様式、ならびに同類のものに応じて変わり得るが、これは当業者によって容易に決定され得る。

【0271】

CDK9の生物学的効果の阻害を測定することは、生体試料、たとえば対象に由来する試料に対してアッセイを実施することを含み得る。アッセイに応じて、様々な試料のうち

10

20

30

40

50

のいずれかが選択され得る。試料の例としては、限定されるものではないが、血液試料（たとえば血漿または血清）、呼気凝縮液試料、気管支肺胞洗浄液、喀痰試料、尿試料、および組織試料が挙げられる。

【0272】

C D K 9 阻害剤で治療されている対象は、治療の効果を判定するためにモニタリングされてもよく、治療レジメンは、治療に対する対象の生理学的応答に基づいて調整されてもよい。たとえば、C D K 9 分解の生物学的効果の阻害が閾値超または閾値未満である場合、投与量または投与頻度を、それぞれ、減少または増加させてもよい。本方法は、治療が有効であると判定された場合、治療を継続することをさらに含み得る。本方法は、治療が有効であると判定された場合、治療における化合物の投与量を維持、漸減、低減、または停止することを含み得る。本方法は、治療が有効でないと判定された場合、治療における化合物の投与量を増加させることを含み得る。あるいは、本方法は、治療が有効でないと判定された場合、治療を停止することを含み得る。いくつかの実施形態では、生物学的効果の阻害が閾値超または閾値未満である、たとえば応答の欠如または有害反応である場合、C D K 9 阻害剤での治療は中止される。生物学的効果は、様々な生理学的指標のうちのいずれかにおける変化であってもよい。

10

【0273】

一般に、C D K 9 阻害剤は、C D K 9 の1つまたは複数の生物学的効果を阻害する化合物である。そのような生物学的効果は、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、もしくはそれ以上、またはそれを超えて阻害され得る。

20

【0274】

いくつかの他の実施形態において、主題の方法は、C D K 9 と関連する疾患状態を治療することによって有用である。C D K 9 の異常な活性または発現レベルに直接的または間接的に起因する任意の疾患状態が、意図される疾患状態であり得る。いくつかの実施形態では、疾患状態は、がんを含むがこれに限定されない、たとえば本明細書に記載されているものなどの増殖性障害である。いくつかの実施形態では、疾患状態は、がんである。腫瘍形成および腫瘍の進行におけるC D K 9 の役割は、多くのヒトのがんにおいて関係づけられている。結果的に、C D K 9 を標的とする薬剤が、治療的価値を有する。

【0275】

本明細書後述の実施例において提示されるデータは、C D K 9 阻害剤の抗がん効果を実証している。したがって、主題の方法は、増殖性障害、たとえば新生物状態などを治療することによって特に有用である。

30

【0276】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるC D K 9 阻害剤を投与する方法は、血液、乳房、前立腺、卵巣、結腸、子宮頸部、肺、リンパ節、肝臓、またはそれらの任意の組み合わせのがんの治療に応用される。

【0277】

治療有効性

いくつかの実施形態では、治療有効性は、がんなどの増殖性疾患を治療する効果に基づいて測定される。一般に、増殖性障害（たとえば良性または悪性に関わらないがん）の治療に関して、本発明の方法および組成物の治療有効性は、本方法および組成物が、腫瘍細胞の増殖の阻害、腫瘍血管新生の阻害、腫瘍細胞の根絶、腫瘍の成長速度の低減、および／または少なくとも1つの腫瘍の大きさの低減を促進する度合いによって測定され得る。治療有効性の判定において考慮すべきいくつかのパラメータについて、本明細書において考察する。特定の状況にとって適正なパラメータの組み合わせは、臨床医によって確立され得る。がんの治療における本発明的方法の進行度（たとえば、腫瘍の大きさを低減することまたはがん細胞を根絶すること）は、腫瘍の大きさやがんの進行度を追跡するために現在臨床において使用されているような方法など、任意の好適な方法を使用して確認することができる。本発明的方法および組成物によるがんの治療を評価するために使用される

40

50

主要な有効性パラメータは、好ましくは、腫瘍の大きさの低減である。腫瘍の大きさは、寸法の測定などの任意の好適な技法を使用することで、あるいは入手可能なコンピュータソフトウェア、たとえば腫瘍の体積の正確な推定を可能にする、Wake Forest Universityで開発されたFreeFlightソフトウェアなどを使用する腫瘍の体積の推定で把握することができる。腫瘍の大きさは、たとえばCT、超音波、SPECT、スパイラルCT、MRI、写真、および同類のものを使用して腫瘍を可視化することによって決定することができる。腫瘍が治療期間終了後に外科的に切除される実施形態において、腫瘍組織の存在および腫瘍の大きさは、切除される組織の肉眼での分析、および／または切除された組織の病理学的分析によって決定することができる。

【0278】

いくつかの望ましい実施形態において、本発明的方法および組成物の結果として、腫瘍の成長が安定化する（すなわち、1つまたは複数の腫瘍が、大きさにおいて1%、5%、10%、15%、または20%を超えて増加しない、かつ／または転移しない）。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、またはそれ以上の週間、安定化される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、またはそれ以上の月間、安定化される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の年間、安定化される。好ましくは、本発明的方法は、腫瘍の大きさを少なくとも約5%（たとえば、少なくとも約10%、15%、20%、または25%）低減する。より好ましくは、腫瘍の大きさは、少なくとも約30%（たとえば、少なくとも約35%、40%、45%、50%、55%、60%、または65%）低減される。さらにより好ましくは、腫瘍の大きさは、少なくとも約70%（たとえば、少なくとも約75%、80%、85%、90%、または95%）低減される。最も好ましくは、腫瘍は完全に除去され、あるいは検出レベル未満にまで低減される。いくつかの実施形態では、対象は、治療後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、またはそれ以上の週間、腫瘍を有しないまま（たとえば、緩解状態）である。いくつかの実施形態では、対象は、治療後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、またはそれ以上の月間、腫瘍を有しないままである。いくつかの実施形態では、対象は、治療後少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上の年間、腫瘍を有しないままである。

【0279】

いくつかの実施形態では、腫瘍の大きさの低減における本発明的方法の有効性は、治療期間終了後に外科的に切除された腫瘍の壊死（すなわち、死んだ）組織の百分率を測定することによって判定することができる。いくつかのさらなる実施形態において、切除された組織の壊死率が約20%超（たとえば、少なくとも約30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%）である場合、より好ましくは約90%またはそれ超（たとえば、約90%、95%、または100%）である場合、治療的に有効である。最も好ましくは、切除された組織の壊死率は100%であり、すなわち、腫瘍組織が存在しないまたは検出不能である。

【0280】

本発明的方法の有効性は、多くの副次的パラメータによって判定することができる。副次的パラメータの例としては、限定されるものではないが、新しい腫瘍の検出、腫瘍抗原またはマーカー（たとえばCEA、PSA、またはCA-125）の検出、生検、外科的ダウンステージ（すなわち、切除不能から切除可能への外科的病期の変換）、PETスキャン、生存期間、無増悪生存期間、疾患進行までの期間、Clinical Benefit Response Assessmentなどのクオリティ・オブ・ライフ評価、および同類のものが挙げられ、これらはすべてヒトにおけるがんの全体的な進行（または退縮）を指し示すことができる。生検は、組織内のがん細胞の根絶を検出するのに特に有効である。放射免疫検出法（RAID）は、腫瘍によって産生され、かつ／または腫瘍と関連するマーカー（抗原）（「腫瘍マーカー」または「腫瘍関連抗原」）の血清レベルを

使用して腫瘍の位置および病期を特定するために使用され、治療前の診断予測、治療後の再発の診断指標、および治療後の治療有効性の指標として有用であり得る。治療有効性の指標として評価することができる腫瘍マーカーまたは腫瘍関連抗原の例としては、限定されるものではないが、癌胎児性抗原（CEA）、前立腺特異抗原（PSA）、CA-125、CA19-9、ガングリオシド分子（たとえばGM2、GD2、およびGD3）、MART-1、熱ショックタンパク質（たとえばgp96）、シアリルTn（STn）、チロシナーゼ、MUC-1、HER-2/neu、c-erb-B2、KSA、PSMA、p53、RAS、EGF-R、VEGF、MAGE、ならびにgp100が挙げられる。他の腫瘍関連抗原が、当該技術分野において既知である。また、RAID技術を内視鏡検出システムと組み合わせることで、小さな腫瘍と周辺組織を効率的に区別することができる（たとえば、米国特許第4,932,412号参照）。

10

【0281】

追加的な望ましい実施形態において、本発明的方法に従うヒト患者におけるがんの治療は、以下の結果のうちの1つまたは複数によって証明される：（a）腫瘍が完全に消失すること（すなわち、完全奏効）、（b）治療期間終了後から少なくとも4週間、治療前の腫瘍の大きさと比較して約25%～約50%、腫瘍の大きさが低減すること、（c）治療期間終了後から少なくとも4週間、治療期間前の腫瘍の大きさと比較して少なくとも約50%、腫瘍の大きさが低減すること、および（d）治療期間終了から約4～12週後に、特定の腫瘍関連抗原レベルが、治療期間前の腫瘍関連抗原レベルと比較して、少なくとも約2%減少（たとえば約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%減少）すること。腫瘍関連抗原レベルが少なくとも2%減少することが好ましいが、腫瘍関連抗原レベルのあらゆる減少が、本発明的方法による患者におけるがんの治療の証拠となる。たとえば、切除不能な局所進行膵臓がんの場合、治療期間終了から4～12週後のCA19-9腫瘍関連抗原レベルが、治療期間前のCA19-9レベルと比較して少なくとも10%減少することによって、治療が証明され得る。同様に、局所進行直腸がんの場合、治療期間終了から4～12週後のCEA腫瘍関連抗原レベルが、治療期間前のCEAレベルと比較して少なくとも10%減少することによって、治療が証明され得る。

20

【0282】

Clinical Benefit Response Criteriaなどのクオリティ・オブ・ライフ評価に関して、本発明に従う治療の治療的な利益は、疼痛強度、鎮痛剤消費量、および／またはKarnofsky Performance Scaleスコアの点から証明され得る。あるいはまたは加えて、ヒト患者におけるがんの治療は、（a）治療終了後12週間内の任意の連続した4週間などにおいて、患者によって報告される疼痛強度が、治療前に患者によって報告された疼痛強度と比較して、少なくとも50%減少（たとえば、少なくとも60%、70%、80%、90%、もしくは100%減少）すること、（b）治療終了後12週間内の任意の連続した4週間などにおいて、患者によって報告される鎮痛剤消費量が、治療前に患者によって報告された鎮痛剤消費量と比較して、少なくとも50%減少（たとえば、少なくとも60%、70%、80%、90%、もしくは100%減少）すること、および／または（c）治療期間終了後12週間内の任意の連続した4週間などにおいて、患者によって報告されるKarnofsky Performance Scaleスコアが、治療期間前に患者によって報告されたKarnofsky Performance Scaleスコアと比較して、少なくとも20ポイント増加（たとえば、少なくとも30ポイント、50ポイント、70ポイント、もしくは90ポイント増加）することによって証明される。

30

40

【0283】

代替的または追加的な参照試験および／または他の試験の結果も、治療の有効性を証明することができるが、ヒト患者における増殖性疾患（たとえば良性または悪性に関わらないがん）の治療は、望ましくは、前述の結果のうちの1つまたは複数（任意の組み合わせ）によって証明される。

50

【0284】

いくつかの実施形態では、腫瘍の大きさは、本発明的方法の結果として、好ましくは、対象における有意な有害事象を伴わずに低減される。有害事象は、米国国立がん研究所（NCI）の Cancer Therapy Evaluation Program（CTEP）によって分類または「グレード付け」され、グレード0は有害な副作用が最小限であることを、グレード4は有害事象が最も深刻であることを表す。望ましくは、本発明的方法は、CTEP／NCIによってグレード付けされた最小限の有害事象、たとえばグレード0、グレード1、またはグレード2の有害事象と関連する。しかしながら、本明細書において考察されるように、腫瘍の大きさの低減は好ましいが、腫瘍細胞の根絶にもかかわらず腫瘍の実際の大きさが縮小しない場合があるため、必須ではない。がん細胞の根絶は、治療効果を認識するのに十分である。同様に、腫瘍の大きさにおけるあらゆる低減は、治療効果を認識するのに十分である。

10

【0285】

ヒトにおける様々ながんの検出、モニタリング、および格付けについては、Cancer Facts and Figures 2001、American Cancer Society、New York、N. Y. および国際特許出願第WO01／24684号にさらに記載されている。したがって、臨床医は、標準的な試験を使用して、がんの治療における本発明的方法の様々な実施形態の有効性を判定することができる。しかしながら、腫瘍の大きさおよび拡散に加えて、臨床医はまた、治療の有効性を評価する上で、患者のクオリティ・オブ・ライフおよび生存期間を考慮してもよい。

20

【0286】

いくつかの実施形態では、CDK9阻害剤の投与が、改善された治療有効性を提供する。改善された有効性は、当該技術分野において既知の任意の方法（本明細書に記載されている方法を含むが、それらに限定されない）を使用して測定されてもよい。いくつかの実施形態では、改善された治療有効性は、適切な尺度（たとえば腫瘍の大きさの低減、腫瘍の大きさの安定期間、転移事象のない期間、無病生存期間）を使用した、少なくとも約10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、75％、80％、90％、95％、100％、110％、120％、150％、200％、300％、400％、500％、600％、700％、1000％、またはそれ超の改善である。改善された有効性はまた、適切な尺度（たとえば腫瘍の大きさの低減、腫瘍の大きさの安定期間、転移事象のない期間、無病生存期間）を使用した、少なくとも約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、1000倍、10000倍、またはそれ超などの倍数改善として表されてもよい。

30

【0287】

医薬組成物

本開示の組成物は、任意の好適な医薬製剤に製剤化されてもよい。本開示の医薬組成物は、典型的には、活性成分（たとえば、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩および／もしくは配位錯体）と、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤または担体（不活性固体希釈剤および充填剤、希釈剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒、透過促進剤、可溶化剤、ならびにアジュバントを含むが、これらに限定されない）とを含有する。本開示の組成物は、任意の好適な医薬製剤に製剤化されてもよい。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体または賦形剤は、水、アルコール、グリセロール、キトサン、アルギネート、コンドロイチン、ビタミンE、鉱油、およびジメチルスルホキシド（DMSO）から選択される。

40

【0288】

医薬製剤は、任意の好適な形態で提供され得るが、これは投与経路に依存し得る。いくつかの実施形態では、本明細書において開示される医薬組成物は、対象に投与するための剤形に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、静脈内投与、動脈内投与、エアロゾル投与、非経口投与、口腔投与、局所投与、経皮投与、

50

直腸投与、筋肉内投与、皮下投与、骨内投与、鼻腔内投与、肺内投与、経粘膜投与、吸入投与、および／または腹腔内投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、剤形は、経口投与用に製剤化される。たとえば、医薬組成物は、丸剤、錠剤、カプセル剤、吸入製剤、液体懸濁剤、液体乳剤、ゲル剤、または散剤の形態で製剤化することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、液体、ゲル、半液体、半固体、または固体の形態の単位投与量として製剤化することができる。

【0289】

各化合物の投与量は、治療される哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の生体内分布、および処方医の裁量に依存することになる。しかしながら、有効投与量は、単回用量または分割用量で、1日当たり体重1kg当たり約0.001～約100mgの範囲であり得る。いくつかの事例では、前記範囲の下限値未満の投与量レベルで充分過ぎるほどである場合もあり、一方で、他の場合では、いかなる有害な副作用も引き起こすことなく、さらに大きい用量を、たとえば1日を通じて投与するためそのような大きい用量をいくつかの小さい用量に分割することによって、採用することもできる。いくつかの実施形態では、有効投与量は、パルス投与（すなわち、化合物を連続した日数投与した後、投与を連続した日数休むこと）で提供されてもよい。

【0290】

いくつかの実施形態では、組成物は、1つまたは複数の単位用量で提供される。たとえば、組成物は、1、2、3、4、5、6、7、14、30、60、またはそれ超の用量で投与することができる。そのような量は、毎日、たとえば1日1回、2回、もしくは3回、またはそれ以上投与される個別の用量で投与することができる。しかしながら、投与量が1日当たりのものとして本明細書において言及されていることが、日用量を毎日投与する必要があると解釈されるべきではない。たとえば、薬剤のうちの1種が好適な徐放性形態で提供される場合、2回以上の1日投与量をより低い頻度で、たとえば、2日毎から月またはそれより長い期間に1回、デポ注射剤または経口プロドラッグとして投与することが可能である。最も典型的かつ対象にとって便利なことには、CDK9阻害剤は、たとえば朝、夕方、または日中に、1日1回投与することができる。

【0291】

単位用量は、同時または連続的に投与することができる。本組成物は、長い治療期間投与することができる。例示的に、治療期間は、少なくとも約1カ月、たとえば少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、または少なくとも約1年であってもよい。いくつかの場合において、実質的に対象の生命の残りの期間、投与を継続することができる。

【0292】

いくつかの実施形態では、CDK9阻害剤は、1種または複数の第2の薬剤（たとえば、1、2、3、4、5、またはそれ超の第2の薬剤）をCDK9阻害剤と同時または連続的に投与することを含む治療レジメンの一部として投与することができる。連続的に投与される場合、CDK9阻害剤は、1種または複数の第2の薬剤の前に投与してもよいし、後に投与してもよい。同時に投与される場合、CDK9阻害剤および1種または複数の第2の薬剤は、同一経路で投与されてもよいし（たとえば、同一箇所への注射、同時に経口摂取される錠剤）、異なる経路で投与されてもよいし（たとえば、静脈内注入を受けながら経口摂取される錠剤）、あるいは同一の組み合わせの一部として投与されてもよい（たとえば、CDK9阻害剤および1種または複数の第2の薬剤を含む溶液）。

【0293】

本発明に従う併用治療は、広い投与量範囲にわたって有効であり得る。たとえば、成人の治療の場合、0.01～1000mg、0.5～100mg、1日当たり1～50mg、および1日当たり5～40mgの投与量が、使用され得る投与量の例である。正確な投与量は、選択される薬剤、投与経路、化合物が投与される形態、治療される対象、治療される対象の体重、ならびに主治医の好みおよび経験に依存することになる。

【0294】

経口投与用の医薬組成物

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の少なくとも1種の化合物と、経口投与にとって好適な医薬賦形剤とを含有する、経口投与用の医薬組成物を提供する。組成物は、固体、液体、ゲル、半液体、または半固体の形態であってもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、第2の薬剤をさらに含む。

【0295】

いくつかの実施形態では、本発明は、(i) CDK9阻害剤と、(ii) 経口投与にとって好適な医薬賦形剤とを含有する、経口投与用の固形医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物はさらに、(iii) 第3の薬剤または第4の薬剤すら含む。いくつかの実施形態では、各化合物または薬剤は、治療有効量で存在する。他の実施形態において、1種または複数の化合物または薬剤が治療量以下の量で存在し、該化合物または薬剤が相乗的に作用して、治療的に有効な医薬組成物を提供する。

10

【0296】

経口投与にとって好適な本開示の医薬組成物は、個別の剤形として、たとえば、各々が所定量の活性成分を粉末としてもしくは顆粒、溶液、もしくは水性もしくは非水性液体中の懸濁液、水中油型エマルジョン、もしくは油中水型液体エマルジョン中に含有する、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、もしくは錠剤、もしくは液剤もしくはエアロゾルスプレー剤、または分散可能な散剤もしくは顆粒剤、またはシロップ剤、またはエリキシル剤などとして提示することができる。そのような剤形は、薬学の方法のいずれかによって調製することができる。そのような方法は、典型的には、活性成分を担体と結合させるステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を液体担体もしくは細かく分割された固体担体、またはその両方と均一かつ緊密に混和した後、必要に応じて、生成物を所望される体裁へと付形することによって調製される。たとえば、錠剤は、任意に1つまたは複数の副成分と共に、圧縮または成形することによって調製することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を、任意に賦形剤（たとえば、限定されるものではないが、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、および／または界面活性剤もしくは分散剤など）と混合して、好適な機械において圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状の化合物の混合物を、好適な機械において成形することによって作製することができる。

20

【0297】

水は一部の化合物の分解を促進する可能性があるため、本開示は、活性成分を含む無水医薬組成物および剤形をさらに包含する。たとえば、製薬技術分野では、貯蔵寿命または製剤の経時安定性などの特性を判定するために、長期保存をシミュレートする手段として水が添加（たとえば5%）される場合がある。本開示の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分および低水分または低湿度条件を使用することで調製することができる。ラクトースを含有する本開示の医薬組成物および剤形は、製造、包装、および／または保存中に水分および／または湿度との実質的な接触が予想される場合、無水化することができる。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製され、保存され得る。したがって、無水組成物は、それらが好適な処方集キットに含まれ得るように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を使用することで包装され得る。好適な包装の例としては、限定されるものではないが、ハーマチックシールされたホイル、プラスチックまたは同類のもの、単位用量容器、プリスターパック、ならびにストリップパックが挙げられる。

30

40

【0298】

活性成分は、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体と緊密に混和して組み合わせることができる。担体は、投与にとって所望される製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとることができる。経口剤形用の組成物を調製する際、たとえば経口液状製剤（たとえば懸濁剤、溶液剤、およびエリキシル剤など）またはエアロゾル剤の場合、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤、および同類のものなどの、通常の医薬媒体のうちのいずれかを担体として採用することができ、あるいは、経口固形製剤の場合、ラクトースの使用を採用しないいくつかの実施形態では、デンプン、糖類、微結晶セルロース

50

、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤などの担体を使用することができる。たとえば、固形経口製剤での好適な担体としては、散剤、カプセル剤、および錠剤が挙げられる。所望される場合、錠剤は、標準的な水性または非水性技術でコーティングすることができる。

【0299】

医薬組成物および剤形における使用にとって好適な結合剤としては、限定されるものではないが、コーンスターチ、バレイショデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、アカシアなどの天然および合成ガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネート、トラガカント末、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（たとえばエチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、およびそれらの混合物が挙げられる。

10

【0300】

本明細書において開示される医薬組成物および剤形における使用にとって好適な充填剤の例としては、限定されるものではないが、タルク、炭酸カルシウム（たとえば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0301】

水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤を提供するために、崩壊剤が、本開示の組成物において使用されてもよい。崩壊剤が多過ぎると、瓶中で崩壊し得る錠剤が製造される場合がある。崩壊剤が少な過ぎると、崩壊が起こるには不十分である場合があり、剤形から有効成分が放出される速度および程度が変化する場合がある。本明細書において開示される化合物の剤形を形成するために、活性成分の放出を有害な形で変化させるように少な過ぎたり多過ぎたりしない、十分な量の崩壊剤が使用され得る。崩壊剤の使用量は、製剤の種類や投与の様式に基づいて異なる場合があり、当業者であれば容易に判別することができるであろう。医薬組成物には、約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤または約1～約5重量パーセントの崩壊剤が使用されてもよい。本開示の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる崩壊剤としては、限定されるものではないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポテトもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ガム、またはそれらの混合物が挙げられる。

20

30

【0302】

本開示の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる滑沢剤としては、限定されるものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水添植物油（たとえばピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、またはそれらの混合物が挙げられる。追加的な滑沢剤としては、たとえば、サイロイドシリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾル、またはそれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、医薬組成物の約1重量パーセント未満の量で、任意に添加することができる。

40

【0303】

経口投与のために水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が所望される場合、その中の活性成分は、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または染料、ならびに、もしそのように所望される場合、乳化剤および／または懸濁剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびそれらの様々な組み合わせなどの希釈剤と共に組み合わせられてもよい。

50

【0304】

錠剤は、コーティングされていなくてもよく、あるいは既知の技術によってコーティングされて、胃腸管における消化および吸収を遅延させることで、より長い期間にわたって持続作用を提供してもよい。たとえば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を採用することができる。経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、たとえば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは活性成分が水または油媒体、たとえばピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提示することもできる。

【0305】

本開示の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる界面活性剤としては、限定されるものではないが、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、およびそれらの混合物が挙げられる。すなわち、親水性界面活性剤の混合物が採用されてもよく、親油性界面活性剤の混合物が採用されてもよく、あるいは少なくとも1種の親水性界面活性剤と少なくとも1種の親油性界面活性剤との混合物が採用されてもよい。

【0306】

好適な親水性界面活性剤は、少なくとも10のHLB値を一般的に有する場合があるのに対し、好適な親油性界面活性剤は、約10またはそれ未満のHLB値を一般的に有する場合がある。非イオン性の両親媒性化合物の相対的な親水性および疎水性を特徴付けるために使用される経験的パラメータは、親水性－親油性バランスである（「HLB」値）。より低いHLB値を有する界面活性剤は、より親油性または疎水性であり、油中でより大きい溶解性を有するのに対し、より高いHLB値を有する界面活性剤は、より親水性であり、水溶液中でより大きい溶解性を有する。親水性界面活性剤は、約10より大きいHLB値を有するような化合物、またHLBスケールが一般的には適用できないアニオン性、カチオン性、または双性イオン性化合物であると一般的に考えられている。同様に、親油性（すなわち、疎水性）界面活性剤は、約10以下のHLB値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のHLB値は、工業用、薬学的、および化粧品用エマルションの製剤化を可能にするために一般的に使用される大まかな指針に過ぎない。

【0307】

親水性界面活性剤は、イオン性または非イオンのいずれかであり得る。好適なイオン性界面活性剤としては、限定されるものではないが、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチンおよび水添レシチン；リゾレシチンおよび水添リゾレシチン；リン脂質およびそれらの誘導体；リゾリン脂質およびそれらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクセート；アシルラクチレート；モノーおよびジ－グリセリドのモノーおよびジ－アセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノーおよびジ－グリセリド；モノーおよびジ－グリセリドのクエン酸エステル；ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0308】

前記の群のうち、イオン性界面活性剤としては、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質およびそれらの誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクセート；アシルラクチレート；モノーおよびジ－グリセリドのモノーおよびジ－アセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノーおよびジ－グリセリド；モノーおよびジ－グリセリドのクエン酸エステル；ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0309】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG－ホ

10

20

30

40

50

スファチジエタノールアミン、PVP-ホスファチジエタノールアミン、脂肪酸のラクチルエステル、ステアロイル-2-ラクチレート、ステアロイルラクテート、スクシニル化モノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロエート、カプリレート、カプレート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、オレエート、リシノレエート、リノレエート、リノレネート、ステアレート、ラウリルサルフェート、テラセシルサルフェート、ドクセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、ならびにそれらの塩および混合物のイオン化形であってもよい。

【0310】

親水性非イオン性界面活性剤としては、限定されるものではないが、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；グリセリド、植物油、水添植物油、脂肪酸、およびステロールの群のうちの少なくとも一種の部材とポリオールとの親水性エステル交換体；ポリオキシエチレンステロール、その誘導体および類似体；ポリオキシエチル化ビタミンおよびその誘導体；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；ならびにそれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ならびにトリグリセリド、植物油、および水添植物油の群のうちの少なくとも一種の部材とポリオールとの親水性エステル交換体を挙げることができる。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、または糖類であってもよい。

【0311】

他の親水性非イオン性界面活性剤としては、限定されるものではないが、ラウリン酸PEG-10、ラウリン酸PEG-12、ラウリン酸PEG-20、ラウリン酸PEG-32、ジラウリン酸PEG-32、オレイン酸PEG-12、オレイン酸PEG-15、オレイン酸PEG-20、ジオレイン酸PEG-20、オレイン酸PEG-32、オレイン酸PEG-200、オレイン酸PEG-400、ステアリン酸PEG-15、ジステアリン酸PEG-32、ステアリン酸PEG-40、ステアリン酸PEG-100、ジラウリン酸PEG-20、トリオレイン酸PEG-25グリセリル、ジオレイン酸PEG-32、ラウリン酸PEG-20グリセリル、ラウリン酸PEG-30グリセリル、ステアリン酸PEG-20グリセリル、オレイン酸PEG-20グリセリル、オレイン酸PEG-30グリセリル、ラウリン酸PEG-30グリセリル、ラウリン酸PEG-40グリセリル、PEG-40パーム核油、PEG-50水添ヒマシ油、PEG-40ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、PEG-60ヒマシ油、PEG-40水添ヒマシ油、PEG-60水添ヒマシ油、PEG-60コーン油、PEG-6（カプリル酸／カプリン酸）グリセリズ、PEG-8（カプリル酸／カプリン酸）グリセリズ、ラウリン酸ポリグリセリル-10、PEG-30コレステロール、PEG-25フィトステロール、PEG-30ダイズステロール、トリオレイン酸PEG-20、オレイン酸PEG-40ソルビタン、ラウリン酸PEG-80ソルビタン、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、コハク酸トコフェリルPEG-100、PEG-24コレステロール、オレイン酸ポリグリセリル-10、Tween 40、Tween 60、モノステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロース、モノパルミチン酸スクロース、PEG 10～100ノニルフェノールシリーズ、PEG 15～100オクチルフェノールシリーズ、およびポロキサマーが挙げられる。

【0312】

好適な親油性界面活性剤としては、単に例として、脂肪族アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロールおよびステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロールおよびステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノーおよびジグリセリドの乳酸誘導体；グリセリド、植物油、水添植物油、脂肪酸、およびステロールの群のうちの少なくとも一種の部材とポリオールとの疎水性エステル交換体；油溶性ビタミン／ビタミン誘導体；ならびにそれらの混合物が挙げられる。この群のうち、好ましい親油性界面活性剤としては、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびそれらの混合物が挙げられ、あるいは植物油、水添植物油、およびトリグリセリドの群のうちの少なくとも一種の部材とポリオールとの親水性エステル交換体である。

10

【0313】

一実施形態において、組成物は、本開示の化合物の良好な可溶化および／または溶解を確実にし、本開示の化合物の沈降を最小限にするために、可溶化剤を含んでもよい。これは、非経口使用のための組成物、たとえば注射用の組成物にとって特に重要であり得る。可溶化剤は、親水性の薬物および／または界面活性剤などの他の成分の溶解性を増加させるため、あるいは組成物を安定なまたは均質な溶液または分散液として維持するために添加されてもよい。

20

【0314】

好適な可溶化剤の例としては、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる：エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールおよびそれらの異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体などのアルコールおよびポリオール；テトラヒドロフルフリルアルコール PEG エーテル（グリコフロール）またはメトキシ PEG などの約 200 ～ 約 6000 の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル；2-ピロリドン、2-ピペリドン、 ϵ -カプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、およびポリビニルピロリドンなどのアミドおよび他の窒素含有化合物；エチルプロピオネート、トリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、トリエチルシトレート、エチルオレエート、エチルカプリレート、エチルブチレート、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、 ϵ -カプロラクトンおよびその異性体、 δ -バレロラクトンおよびその異性体、 β -ブチルラクトンおよびその異性体などのエステル；ならびに、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および水などの当該技術分野において既知の他の可溶化剤。

30

40

【0315】

可溶化剤の混合物が用いられてもよい。例としては、限定されるものではないが、トリアセチン、トリエチルシトレート、エチルオレエート、エチルカプリレート、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール 200-100、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドが挙げられる。特に好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG-400、グリコフロール、およびプロピレングリコールが挙げられる。

50

【0316】

含まれ得る可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、生物学的許容量に限定される場合があり、この量は、当業者によって容易に判定され得る。いくつかの状況において、たとえば薬物の濃度を最大限にするため、生物学的許容量をはるかに超える量の可溶化剤を含むことが有利な場合があり、過剰な可溶化剤は、組成物を患者に提供する前に、蒸留または蒸発などの従来技術を使用して除去される。存在する場合、可溶化剤は、薬物および他の賦形剤の合わせた重量に基づいて、10重量%、25重量%、50重量%、100重量%、または最大約200重量%の重量比であり得る。所望される場合、5%、2%、1%、またはそれ未満などの非常に少量の可溶化剤が使用されてもよい。典型的には、可溶化剤は、約1重量%～約100重量%、より典型的には約5重量%～約25重量%の量で存在し得る。

10

【0317】

組成物は、1種または複数の薬学的に許容される添加剤および賦形剤をさらに含むことができる。そのような添加剤および賦形剤としては、限定されるものではないが、粘着防止剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、酸化防止剤、保存剤、キレート剤、粘度調整剤、等張化剤 (tonicifier)、香味剤、着色剤、着臭剤、不透明剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、可塑剤、滑沢剤、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0318】

加えて、処理を容易にするため、安定性を向上させるため、または他の理由により、酸または塩基が組成物に組み込まれてもよい。薬学的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ハイドロカルサイト、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (TRIS)、および同類のものが挙げられる。また、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸塩、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、蟻酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸、および同類のものなどの薬学的に許容される酸の塩である塩基も好適である。また、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムなどの多塩基酸の塩も使用することができる。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属、および同類のものなどの任意の便利かつ薬学的に許容されるカチオンであり得る。例としては、限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、およびアンモニウムが挙げられる。

20

30

【0319】

好適な酸は、薬学的に許容される有機または無機酸である。好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸、および同類のものが挙げられる。好適な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸塩、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、蟻酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸、および同類のものが挙げられる。

40

【実施例】

【0320】

50

実施例において、以下の略語が使用される。A T P = アデノシン三リン酸、D B U = 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、D C E = 1, 2-ジクロロエタン、D C M = ジクロロメタン、D E A = ジエチルアミン、D H P = ジヒドロピラン、D I P E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン、D M E = ジメトキシエタン、D M F = ジメチルホルムアミド、D M S O = ジメチルスルホキシド、E t O H = エタノール、D T T = ジチオスレイトール、H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、P M B = パラ-メトキシベンジル、P P T S = p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー、T B M E = t e r t -ブチルメチルエーテル、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 H P = テトラヒドロピラン。

10

【0321】

すべての化学物質、試薬、および溶媒は、入手可能な場合は商業的供給源から購入し、さらなる精製を伴わずに使用した。

【0322】

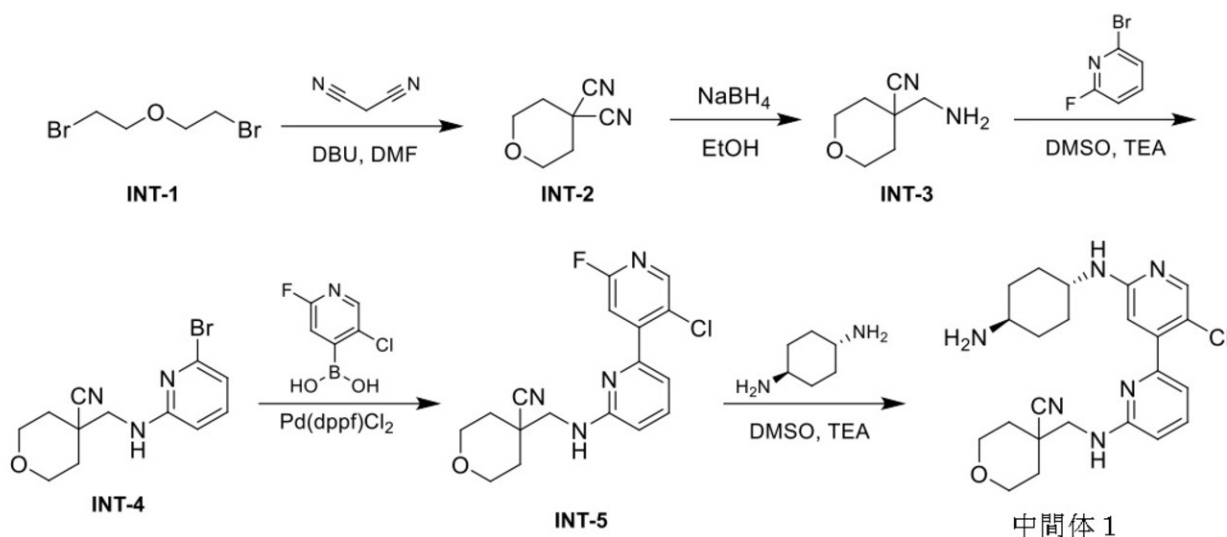
実施例 1

4-((2'-((1R, 4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(中間体 1)の合成

【0323】

【化147】

20



30

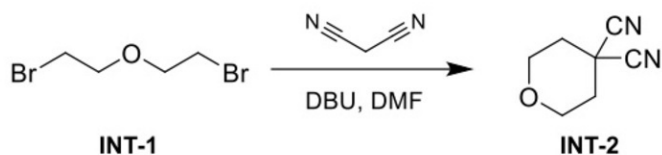
【0324】

ステップ 1: テトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボニトリル (INT-2) の調製

40

【0325】

【化148】



【0326】

1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン (INT-1、20 g、86.24 m

50

10

ステップ 2: 4-(アミノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル
(INT-3) の調製

【化 1 4 9】



テトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボニトリル (INT-2、9.0 g、66.10 mmol) の EtOH (270 mL) 中溶液に、NaBH₄ (7.50 g、198.31 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を 20℃ で 4 時間攪拌し、水 (200 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-(アミノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (INT-3、7.23 g、収率 78%) を褐色の油として得た。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用した。

30

ステップ3：4-((6-プロモピリジン-2-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(INT-4)の調製

【化 1 5 0】



50

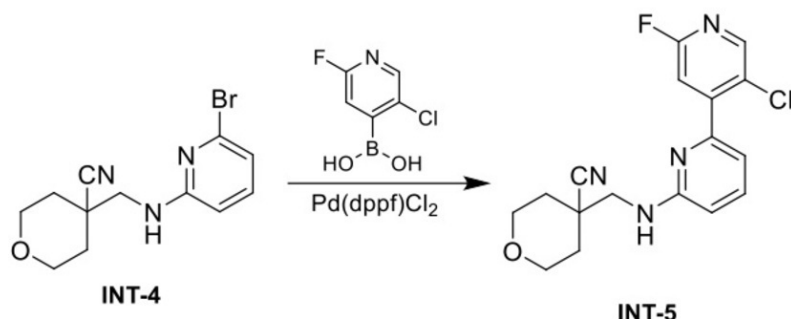
Flash Column; 酢酸エチル中0～25%の石油エーテル@40mL/分)によって精製して、4-((6-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(INT-4、3.8g、収率18.35%)を淡緑色の固体として得た。MS (ESI) $m/z = 296.1 [M+H]^+$.

【0333】

ステップ4: 4-((5'-クロロ-2'-フルオロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(INT-5)の調製

【0334】

【化151】



10

20

【0335】

4-((6-ブロモピリジン-2-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(INT-4、3.8g、12.83mmol)、(5-クロロ-2-フルオロ-4-ピリジル)ボロン酸(3.37g、19.25mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(938.84mg、1.28mmol)のDME(40mL)中溶液に、Na₂CO₃(2M、16.04mL)を添加した。反応混合物を密封し、N₂下110℃で4時間攪拌し、周囲温度まで冷却し、水(40mL)で希釈し、酢酸エチル(70mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(Biotage 40g Silica Flash Column; 酢酸エチル中20～26%の石油エーテル@80mL/分)によって精製して、4-((5'-クロロ-2'-フルオロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(INT-5、3.6g、収率73%)を黄色の油として得た。MS (ESI) $m/z = 347.1 [M+H]^+$.

30

【0336】

ステップ5: 4-((2'-((1R,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(中間体1)の調製

【0337】

40

50

INT-5

中間体 1

10

4-((5'-クロロ-2'-フルオロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(INT-5、4.33 g、12.49 mmol)およびシクロヘキサン-1,4-ジアミン(2.14 g、18.73 mmol)のDMSO(50 mL)中溶液に、TEA(2.53 g、24.97 mmol)を添加した。反応混合物を110℃で16時間攪拌し、水(40 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、酢酸エチル(100 mL)に溶解させ、塩酸/ジオキサン(50 mL)に滴下添加し、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。結果として得られた固体を、水(150 mL)に溶解させ、NaHCO₃でpH 9まで塩基性化し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-((2'-((1R,4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(中間体1、4.1 g、収率61.11%)を褐色の固体として得た。MS (ESI) m/z = 441.3 [M+H]⁺.

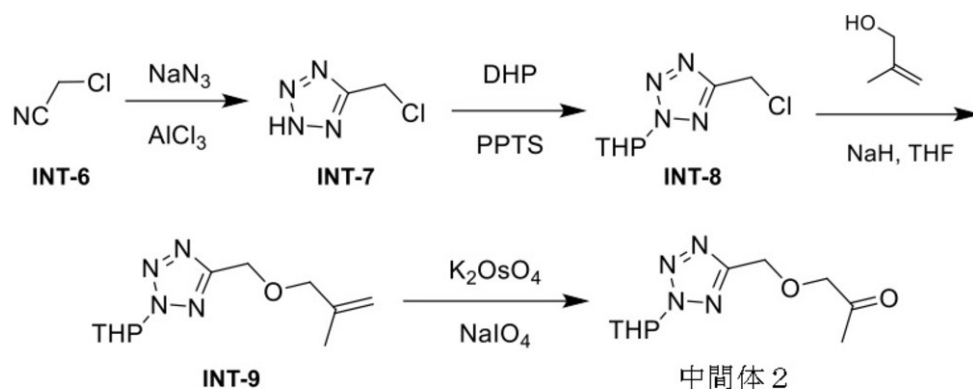
20

实施例 2

30

1 - ((2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - オン (中間体 2) の合成

【化 1 5 3】



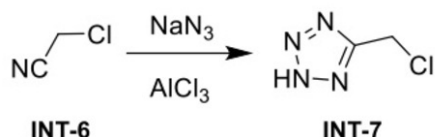
40

ステップ1：5-（クロロメチル）-2H-テトラゾール（INT-7）の調製

【 0 3 4 2 】

50

【化 1 5 4】



【0 3 4 3】

AlCl₃ (3.67 g、27.55 mmol) の THF (50 mL) 中溶液に、NaN₃ (4.87 g、74.97 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃で 2 時間攪拌し、20℃まで冷却した。2-クロロアセトニトリル (INT-6、2.0 g、26.49 mmol) を添加し、反応混合物を 70℃まで加熱し、24 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、結果として得られた残渣を塩酸水溶液 (37%) で pH 2 まで酸性化し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(クロロメチル)-2H-テトラゾール (INT-7、3.0 g、粗製) を白色の固体として得た。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.08 (s, 2H).

10

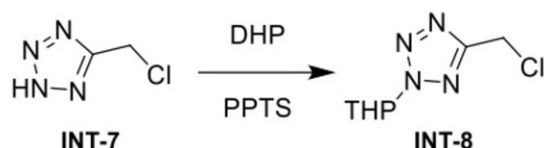
【0 3 4 4】

ステップ 2: 5-(クロロメチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール (INT-8) の調製

20

【0 3 4 5】

【化 1 5 5】



【0 3 4 6】

5-(クロロメチル)-2H-テトラゾール (INT-7、3.0 g、25.31 mmol) および DHP (4.26 g、50.62 mmol) のアセトン (100 mL) 中溶液に、PPTS (203.54 mg、0.809 mmol) を添加した。反応混合物を 45℃で 3 時間攪拌し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (Bio tag 20 g Silica Flash Column; 酢酸エチル中 0~10% の石油エーテル @ 40 mL/分) によって精製して、5-(クロロメチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール (INT-8、4.6 g、収率 89%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.18 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 2.51-2.26 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.61-1.601 (m, 2H).

30

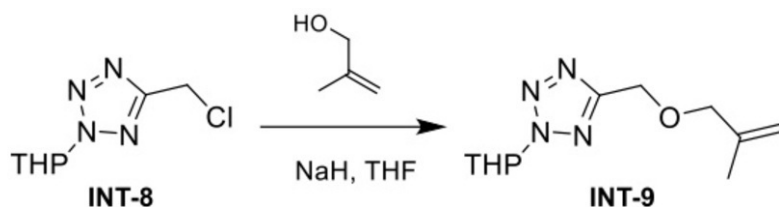
【0 3 4 7】

ステップ 3: 5-(((2-メチルアリル)オキシ)メチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール (INT-9) の調製

40

【0 3 4 8】

【化 1 5 6】



50

【0349】

2-メチルプロパ-2-エン-1-オール (1.07 g、14.80 mmol、1.25 mL) の DMF (2 mL) 中溶液に、NaH (789 mg、19.74 mmol、純度 60%) を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。5-(クロロメチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール (INT-8、2.0 g、9.87 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブライン (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL × 7) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-((2-メチルアリル) オキシ) メチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール (INT-9、2.3 g、収率 97%) を白色の固体として得た。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.15 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.26-2.25 (m, 1H), 2.25-2.24 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.67-1.66 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H).

10

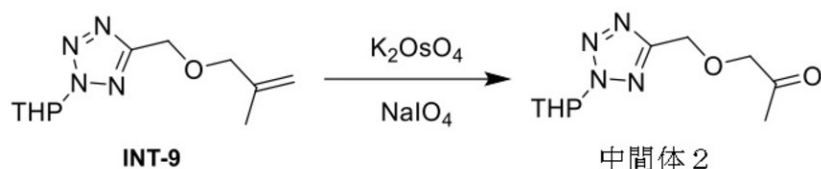
【0350】

ステップ 4: 1-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール-5-イル) メトキシ) プロパン-2-オン (中間体 2) の調製

【0351】

【化157】

20



【0352】

5-(((2-メチルアリル) オキシ) メチル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール (INT-9、1.0 g、4.20 mmol) および K₂OsO₄ · 2H₂O (15.46 mg、0.042 mmol) の H₂O (3.6 mL) および THF (4 mL) 中溶液に、NaIO₄ (2.06 g、9.65 mmol) の H₂O (8 mL) 中溶液を滴下添加した。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌し、濾過し、EtOAc (30 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾール-5-イル) メトキシ) プロパン-2-オン (中間体 2、800 mg、収率 79%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.17 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 1H), 1.74-1.72 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 3H). MS (ESI) m/z = 263.3 [M+Na]⁺.

30

【0353】

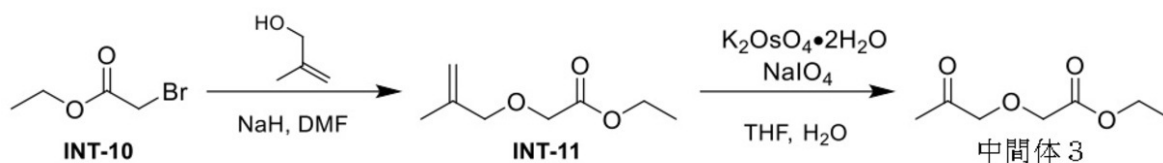
40

実施例 3

エチル 2-(2-オキソプロポキシ) アセテート (中間体 3) の合成

【0354】

【化158】



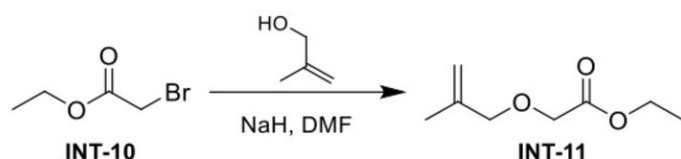
50

【0355】

ステップ1：エチル 2-((2-メチルアリル)オキシ)アセテート (INT-11) の調製

【0356】

【化159】



10

【0357】

2-メチルプロパー-2-エン-1-オール (1.0 g、13.87 mmol) の DMF (12 mL) 中溶液に、NaH (610 mg、15.26 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、エチル 2-ブロモアセテート (INT-10、2.32 g、13.87 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、水 (5 mL) で 0℃でクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~20% の酢酸エチル) で精製して、エチル 2-((2-メチルアリル)オキシ)アセテート (INT-11、780 mg、収率 36%) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 4.89-4.86 (m, 1H), 4.57-4.45 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 1.68-1.67 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 3H). MS (ESI) m/z = 159.3 [M+H]⁺.

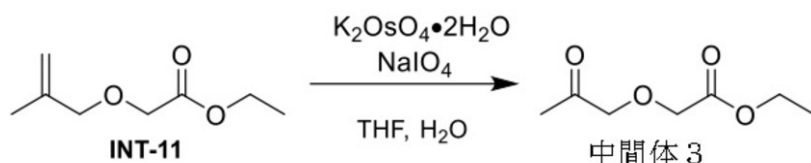
20

【0358】

ステップ2：エチル 2-(2-オキソプロポキシ)アセテート (中間体3) の調製

【0359】

【化160】



30

【0360】

エチル 2-((2-メチルアリル)オキシ)アセテート (INT-11、1.5 g、9.48 mmol) の THF (8 mL) 中溶液に、H₂O (4 mL) および THF (9 mL) の混合物中の K₂O s O₄ · 2 H₂O (34.94 mg、0.1 mmol)、ならびに H₂O (12 mL) 中の NaIO₄ (4.66 g、21.81 mmol) を添加した。反応混合物を 20℃で 11 時間攪拌し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 20 g Silica Flash Column; 酢酸エチル中 0~10% の石油エーテル @ 40 mL/分) によって精製して、エチル 2-(2-オキソプロポキシ)アセテート (中間体3、850 mg、収率 56%) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.24-4.14 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

40

【0361】

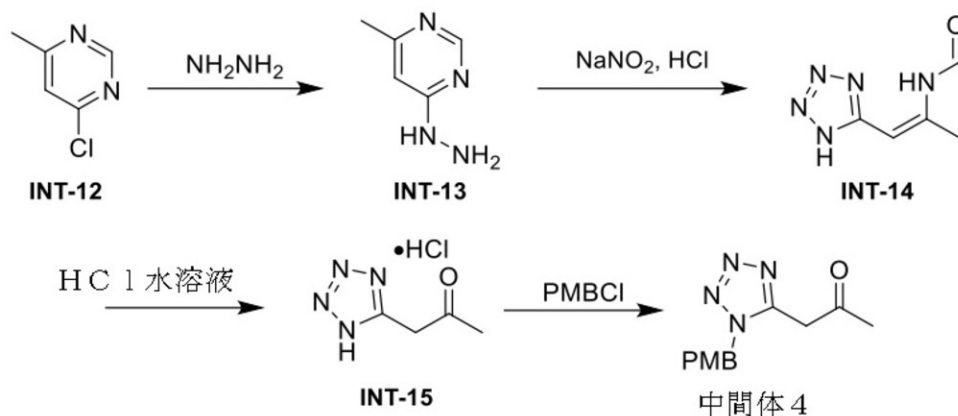
実施例 4

1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-オン (中間体4) の合成

【0362】

50

【化 1 6 1】



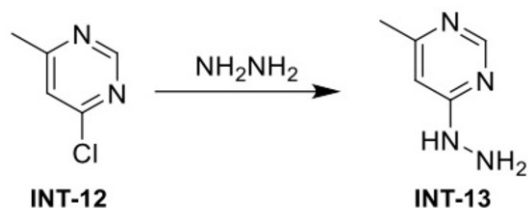
10

【0 3 6 3】

ステップ 1 : 4-ヒドラジン-6-メチルピリミジン (INT-13) の調製

【0 3 6 4】

【化 1 6 2】



20

【0 3 6 5】

4-クロロ-6-メチルピリミジン (INT-12、2.5 g、19.45 mmol) のジオキサン (30 mL) 中溶液に、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.67 g、33.45 mmol) および K_2CO_3 (2.74 g、19.84 mmol) を添加した。反応混合物を 100°C で 6 時間攪拌し、 H_2O (20 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-ヒドラジン-6-メチルピリミジン (INT-13、2 g、16.11 mmol、収率 82.85%) を黄色の固体として得た。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用した。

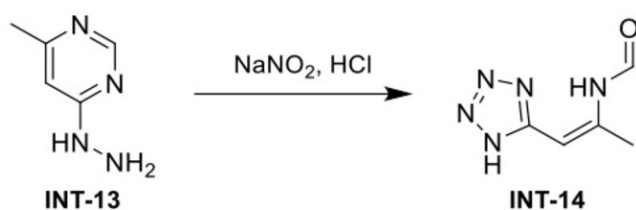
30

【0 3 6 6】

ステップ 2 : (Z)-N-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパー-1-エン-2-イル)ホルムアミド (INT-14) の調製

【0 3 6 7】

【化 1 6 3】



40

【0 3 6 8】

4-ヒドラジン-6-メチルピリミジン (INT-13、0.9 g、7.25 mmol)

50

）の H_2O （2 mL）中溶液に、 HCl （2 M、3.62 mL）および NaNO_2 （500.19 mg、7.25 mmol）を添加した。反応混合物を 0°C で8時間攪拌し、濾過し、濾過ケーキを減圧下で濃縮して、（Z）-N-（1-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン-1-エン-2-イル）ホルムアミド（INT-14、0.6 g、3.92 mmol、収率54.04%）を褐色の固体として得た。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用した。MS (ESI) $m/z = 296.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0369】

ステップ3：5-（2-オキソプロピル）-1H-テトラゾール-1-イウムクロリド（INT-15）の調製

【0370】

【化164】



【0371】

（Z）-N-（1-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン-1-エン-2-イル）ホルムアミド（INT-14、0.8 g、5.22 mmol）の中 H_2O （4 mL）溶液に、 HCl （1 mL）を添加した。反応混合物を 80°C で12時間攪拌し、減圧下で濃縮して、5-（2-オキソプロピル）-1H-テトラゾール-1-イウムクロリド（INT-15、0.7 g、4.31 mmol、収率82.42%）を黄色の固体として得た。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用した。

【0372】

ステップ5：1-（1-（4-メトキシベンジル）-1H-テトラゾール-5-イル）プロパン-2-オン（中間体4）の調製

【0373】

【化165】



【0374】

5-（2-オキソプロピル）-1H-テトラゾール-1-イウムクロリド（INT-15、600 mg、4.76 mmol、1当量）および1-（クロロメチル）-4-メトキシベンゼン（1.12 g、7.14 mmol、971.83 μL 、1.5当量）のTHF（15 mL）中溶液に、DIPEA（3.07 g、23.79 mmol、4.14 mL、5当量）を添加した。反応混合物を 45°C で16時間攪拌し、水（20 mL）で希釈し、DCM（30 mL $\times$ 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として得られた残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；20 g SepaFlash（登録商標）Silica Flash Column、0~6% メタノール/ジクロロメタン@35 mL/分）によって精製して、1-（1-（4-メトキシベンジル）-1H

ーテトラゾールー5-イル)プロパンー2-オン(中間体4、440mg、1.14mmol、収率24.04%、純度64%)を淡黄色の油として得た。MS (ESI) $m/z = 247.2 [M+H]^+$.

【0375】

実施例5

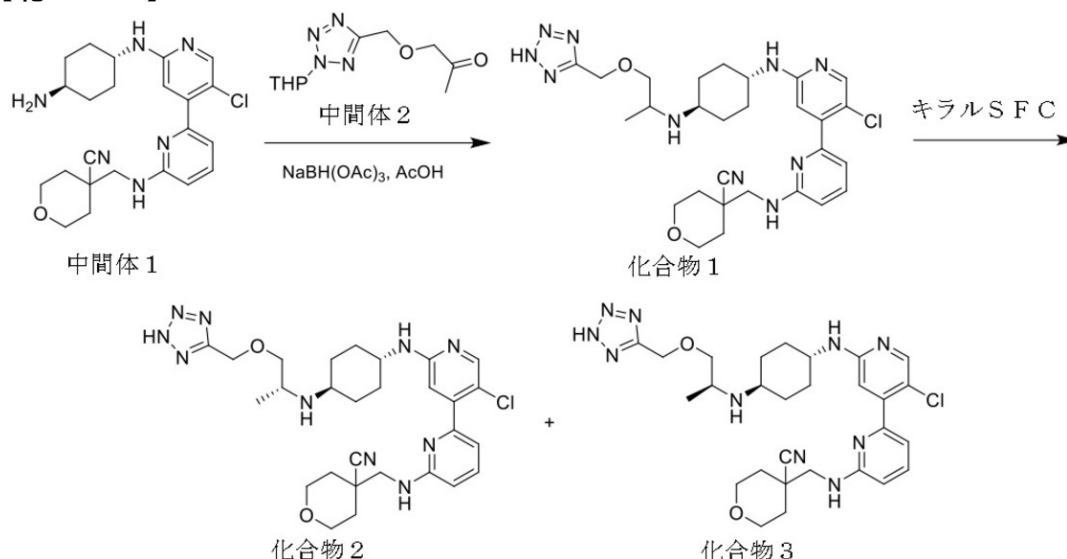
4-((2'-((1R, 4R)-4-((R)-1-((2H-テトラゾールー5-イル)メトキシ)プロパンー2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物2)および4-((2'-((1S, 4R)-4-((S)-1-((2H-テトラゾールー5-イル)メトキシ)プロパンー2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物3)

10

の合成

【0376】

【化166】



20

30

【0377】

4-((2'-((1R, 4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(中間体1、500mg、1.13mmol)および1-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-2H-テトラゾールー5-イル)メトキシ)プロパンー2-オン(中間体2、354mg、1.47mmol)のAcOH(204mg、3.40mmol)およびDCE(15mL)中溶液に、NaBH(OAc)₃(336mg、1.59mmol)を0℃で添加した。混合物を25℃で12時間攪拌し、MeOH(5mL)でクエンチし、濃縮した。結果として得られた残渣を、分取HPLC(Phenomenex Luna C18 75×30mm(粒径3μm); 0~35% アセトニトリル/水(0.225% FA); 35分; 25mL/分)によって精製して、4-((2'-((4-((1-((2H-テトラゾールー5-イル)メトキシ)プロパンー2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物1、140mg、収率21%)を白色の固体として得た。MS (ESI) $m/z = 581.5 [M+H]^+$.

40

【0378】

4-((2'-((4-((1-((2H-テトラゾールー5-イル)メトキシ)プロパンー2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピ

50

リジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 1) を、キラル SFC (Chiralpak OD-3 100 × 4.6 mm (粒径 3 μm); 5 ~ 40% EtOH (0.05% DEA) / CO₂; 8 分; 2.8 mL / 分) によって分離して、4 - (((2' - (((1R, 4R) - 4 - (((R) - 1 - ((2H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 5' - クロロ - [2, 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 2、35 mg、収率 35%、純度 97%、*ee* > 99%) および 4 - (((2' - (((1S, 4R) - 4 - (((S) - 1 - ((2H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 5' - クロロ - [2, 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 3、35 mg、収率 35%、純度 99%、*ee* 97%) を得た。

10

【0379】

化合物 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 6H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.22-3.21 (m, 1H), 2.41-2.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 3H), 1.29-1.26 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 581.5 [M+H]⁺.

20

【0380】

化合物 3: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 6H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.22-3.21 (m, 1H), 2.41-2.40 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 3H), 1.29-1.26 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 581.5 [M+H]⁺.

【0381】

実施例 6

30

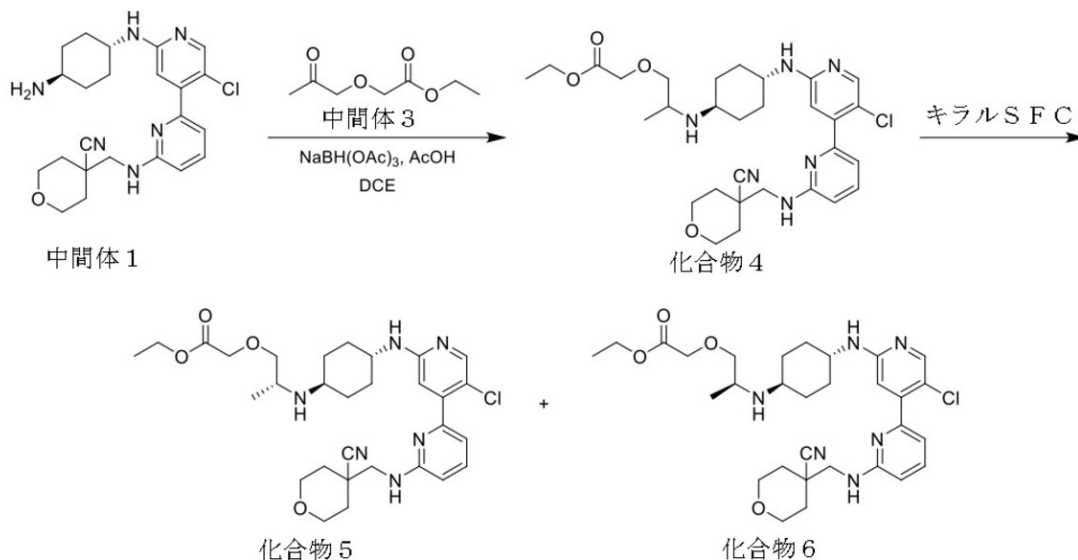
エチル 2 - ((R) - 2 - (((1R, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4] - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) アセテート (化合物 5) およびエチル 2 - ((S) - 2 - (((1R, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4] - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) アセテート (化合物 6) の合成

【0382】

40

50

【化 1 6 7】



10

【0383】

4-((2'-((1R, 4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロロ- [2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (中間体 1、200 mg、0.45 mmol)、エチル 2-(2-オキソプロポキシ)アセテート (中間体 3、80 mg、0.5 mmol)、および AcOH (82 mg、1.36 mmol) の DCE (2 mL) 中溶液に、NaBH(OAc)₃ (134 mg、0.63 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 20℃ で 20 時間攪拌し、水 (10 mL) で 0℃ でクエンチし、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 100 × 30 mm (粒径 5 μm); 10~40% アセトニトリル/水 (0.225% FA); 10 分; 25 mL/分) によって精製して、エチル 2-(2-((4-((5'-クロロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート (化合物 4) を白色の固体として得た。

20

30

【0384】

エチル 2-(2-((4-((5'-クロロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート (化合物 4) を、キラル SFC (Chiralpak AD-3 100 × 4.6 mm (粒径 3 μm); 5~40% EtOH (0.05% DEA) / CO₂; 8 分; 2.8 mL/分) によってさらに分離して、エチル 2-((R)-2-((1R, 4R)-4-((5'-クロロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4]-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート (化合物 5、18.8 mg、収率 7%、純度 > 99%、ee > 99%) およびエチル 2-((S)-2-((1R, 4S)-4-((5'-クロロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4]-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート (化合物 6、21.8 mg、収率 8%、純度 99%、ee 90%) を白色の固体として得た。

40

【0385】

化合物 5 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.11 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.

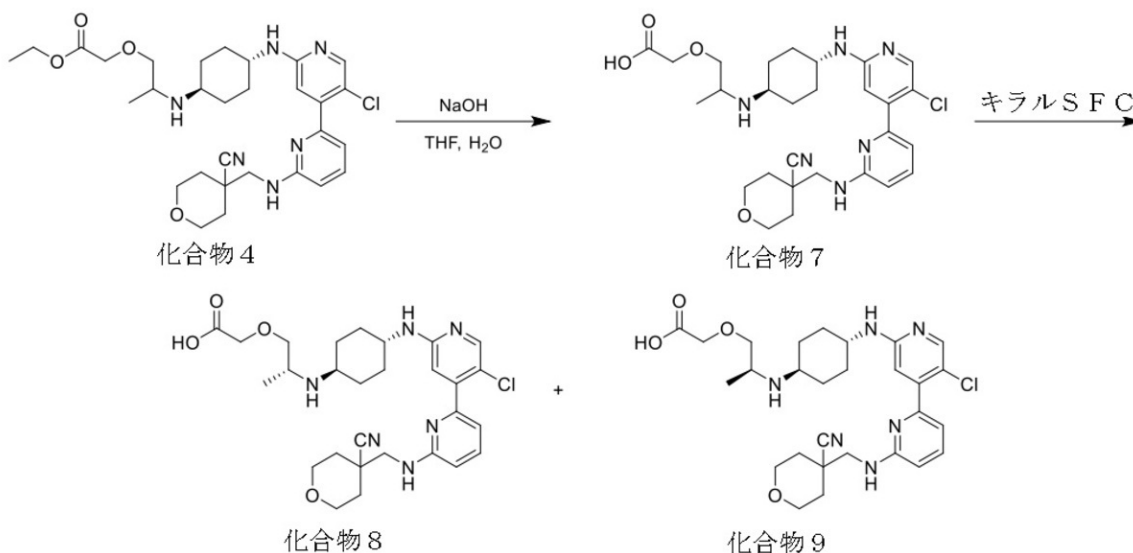
50

11(s, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.82-2.47 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 7H), 1.15-1.06 (m, 3H). MS (ESI) m/z = 585.4 $[M+H]^+$.
【0386】

化合物6：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.81-3.64 (m, 7H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 4H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.67-1.46 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 8H). MS (ESI) m/z = 585.4 $[M+H]^+$.
【0387】

実施例7

2-((R)-2-(((1R, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)酢酸(化合物8)および2-((S)-2-(((1R, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)酢酸(化合物9)の合成
【0388】



【0389】

エチル2-((2-((4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート(化合物4、210mg、0.35mmol)のTHF(3mL)およびH₂O(1mL)中溶液に、NaOH(143mg、3.59mmol)を添加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。水性相を、HCl水溶液(1N)でpH4まで酸性化し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を、DMFに溶解させ、濾過し、真空中で濃縮し、分取HPLC(Phenomenex Luna C18 100×40mm(粒径3μm); 15~45% アセトニトリル/水(0.225% FA); 10分; 25mL/分)によって精製して、2-((2-((4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)酢酸(化合物7)を得た。

【0390】

2-((2-((4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)酢酸(化合物7)を、キラルSFC(Chiralpak AD-3 100×4.6mm(粒径3μm); 5~40% EtOH(0.05% DEA)/CO₂; 8分; 2.8mL/分)によってさらに分離して、2-((R)-2-((1R,4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)酢酸(化合物8、32.5mg、収率16%、純度98%、*ee*>99%)および2-((S)-2-((1R,4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)酢酸(化合物9、34.8mg、収率17%、純度99%、*ee*>99%)を黄色の固体として得た。

10

【0391】

化合物8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 7H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 4H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* = 557.3 [M+H]⁺.

20

【0392】

化合物9: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 7H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* = 557.3 [M+H]⁺.

【0393】

実施例8

4-(((2'-((1R,4R)-4-((R)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物12)および4-(((2'-((1S,4R)-4-((S)-1-(1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物13)の合成

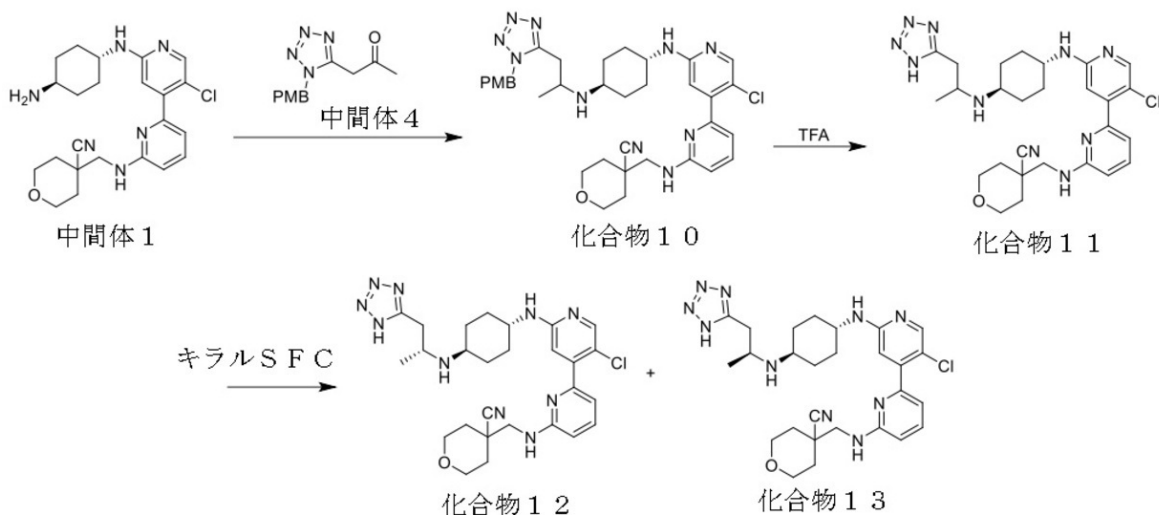
【0394】

30

40

50

【化 1 6 9】



10

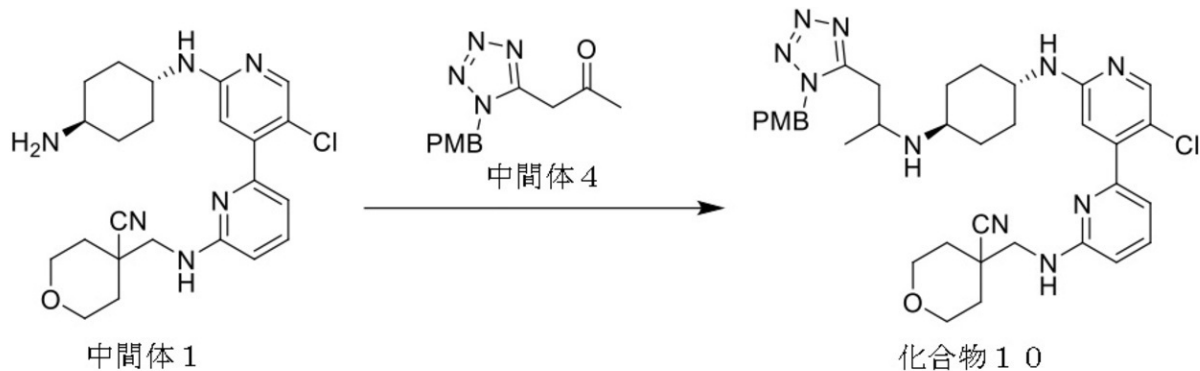
【0 3 9 5】

ステップ 1：4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4R)-4-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 1 0) の調製

20

【0 3 9 6】

【化 1 7 0】



30

【0 3 9 7】

4-((2'-((1R, 4R)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (中間体 1、504.24 mg、1.14 mmol、1 当量) および 1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-オン (中間体 4、440 mg、1.14 mmol、純度 64%、1 当量) の DCE (20 mL) 中溶液に、AcOH (137.34 mg、2.29 mmol、130.80 μ L、2 当量) および NaBH(OAc)₃ (727.05 mg、3.43 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を 20℃で 16 時間攪拌し、水 (40 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で pH 7~8 まで塩基性化し、DCM (60 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として得られた残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (20 g SepaFlash (登録商標) Silica Flash Column、0~8% メタノール/ジクロロメタン、35 mL/分) によって精製して、4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4R)-4-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2

40

50

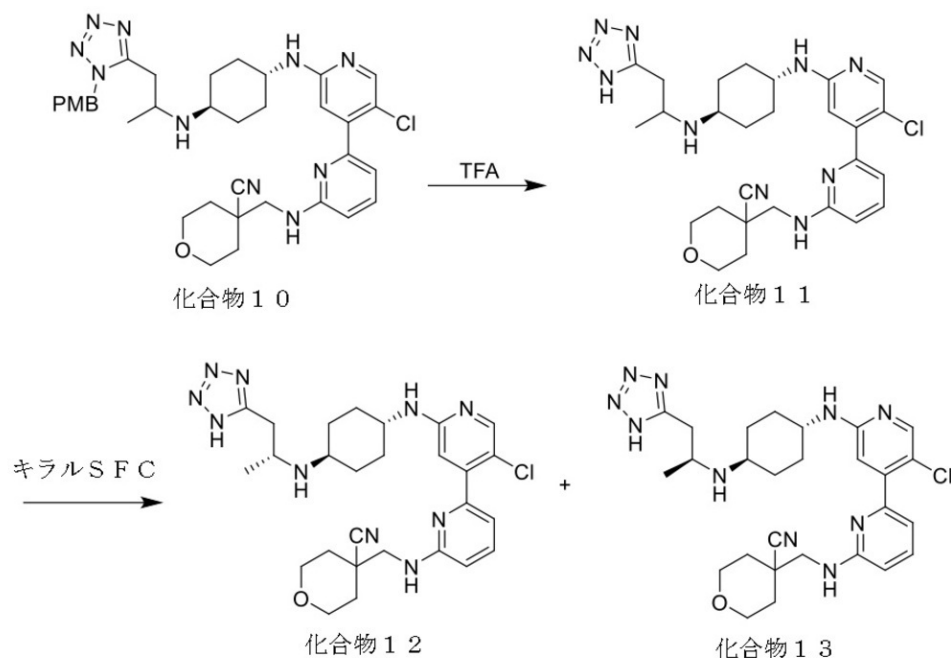
， 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 10、150 mg、207.83 μmol 、収率 18.17%、純度 93%) を褐色の油として得た。MS (ESI) $m/z = 671.2 [M+H]^+$ 。

【0398】

ステップ 2：4-((2'-((1R, 4R)-4-((R)-1-(1H-テトラゾール-5-イル) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 12) および 4-((2'-((1S, 4R)-4-((S)-1-(1H-テトラゾール-5-イル) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 13) の調製

【0399】

【化171】



20

30

【0400】

4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4R)-4-((1-(1-(4-メトキシベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 10、140 mg、208.57 μmol 、1 当量) の TFA (38.50 g、337.65 mmol、25.00 mL、1618.88 当量) 中溶液を、40℃で12時間攪拌し、真空中で濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、TBME (20 mL $\times$ 2) で抽出した。水性層を飽和 NaHCO₃ で pH 8 まで塩基性化し、DCM (40 mL $\times$ 5) で抽出した。合わせた DCM 層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-((2'-((1R, 4R)-4-((1-(1H-テトラゾール-5-イル) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (110 mg、粗製) (化合物 11) を黄色の油として得た。MS (ESI) $m/z = 551.4 [M+H]^+$ 。

40

【0401】

4-((2'-((1R, 4R)-4-((1-(1H-テトラゾール-5-イル) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニ

50

トリル（化合物 11）を、キラル SFC（Chiralpak IC 250×30 mm（粒径 10 μm）；60% MeOH（0.1% NH₃/H₂O）/CO₂）によってさらに精製して、4-（（（2'-（（（1R, 4R）-4-（（（R）-1-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-5'-クロロ-〔2, 4'-ビピリジン〕-6-イル）アミノ）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物 12、30 mg、純度 76.7%）および 4-（（（2'-（（（1S, 4R）-4-（（（S）-1-（1H-テトラゾール-5-イル）プロパン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-5'-クロロ-〔2, 4'-ビピリジン〕-6-イル）アミノ）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物 13、50 mg、純度 93.6%）を得た。化合物 12 を、分取 HPLC（Phenomenex Luna C18 80×40 mm（粒径 3 μm）；0~30% アセトニトリル/水（0.05% HCl）；11 分）によってさらに精製して、化合物 12 の塩酸塩（21 mg、35.74 μmol、収率 17.91%、純度 > 99%）を黄色の固体として得た。化合物 13 を、分取 HPLC（Phenomenex Luna C18 80×40 mm（粒径 3 μm）；0~30% アセトニトリル/水（0.05% HCl）；11 分）によってさらに精製して、化合物 13 の塩酸塩（26 mg、44.25 μmol、収率 22.17%、純度 > 99%）を黄色の固体として得た。

10

【0402】

化合物 12：¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ = 8.15 (s, 1H), 7.93 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=3.2, 11.2 Hz, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.29 (t, J=14.4 Hz, 4H), 1.98 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z = 551.2 [M+H]⁺.

20

【0403】

化合物 13：¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ = 8.17 (s, 1H), 8.03 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=3.2, 11.6 Hz, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.30 (br t, J=14.4 Hz, 4H), 2.01 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z = 551.2 [M+H]⁺.

30

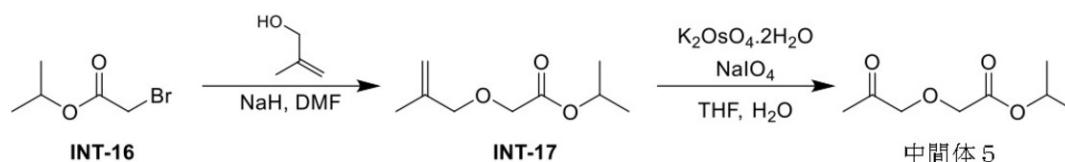
【0404】

実施例 9

イソプロピル 2-（2-オキソプロポキシ）アセテート（中間体 5）の合成

【0405】

【化 172】



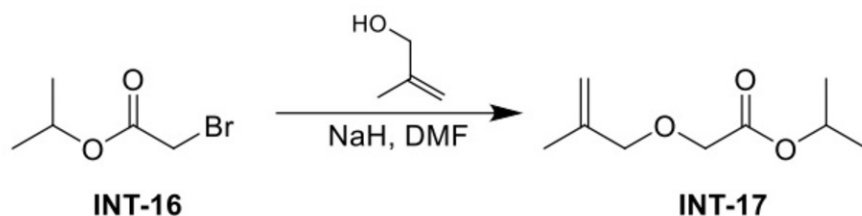
40

【0406】

ステップ 1：イソプロピル 2-（（2-メチルアリル）オキシ）アセテート（INT-17）の調製

【0407】

【化 1 7 3】



【0 4 0 8】

2-メチルプロパー2-エン-1-オール（1.99 g、27.62 mmol）のDMF（50 mL）中溶液に、NaH（1.66 g、41.43 mmol、純度60%）を0℃で15分かけて添加した後、イソプロピル2-ブロモアセテート（INT-16、5 g、27.62 mmol）をゆっくりと添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物を水（25 mL）によって0℃でクエンチした後、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した後、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0%～3%の酢酸エチル）によって精製して、イソプロピル2-（2-メチルアリルオキシ）アセテート（INT-17、2.22 g、収率46%）を無色の液体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ = 5.05-4.8 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.0-3.85 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

10

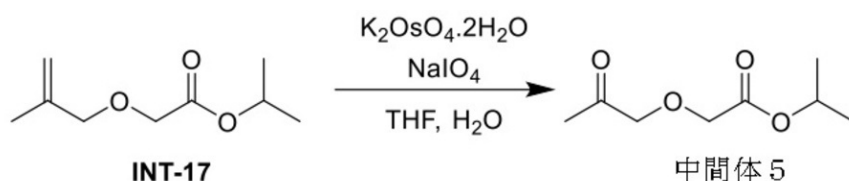
20

【0 4 0 9】

ステップ2：エチル2-（2-オキソプロポキシ）アセテート（中間体5）の調製

【0 4 1 0】

【化 1 7 4】



30

【0 4 1 1】

イソプロピル2-（2-メチルアリルオキシ）アセテート（INT-17、2.22 g、12.89 mmol）のTHF（25 mL）およびH₂O（24 mL）中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O（48 mg、0.129 mmol）およびNaIO₄（6.07 g、28.36 mmol）を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O（10 mL）で希釈し、DCM（20 mL×3）で抽出した。有機相を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルのクロマトグラフィー（石油エーテル中10～15%の酢酸エチル）によって精製して、イソプロピル2-アセトニルオキシアセテート（中間体5、1.06 g、収率47%）を淡黄色の液体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ = 5.13-5.04 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

40

【0 4 1 2】

実施例 10

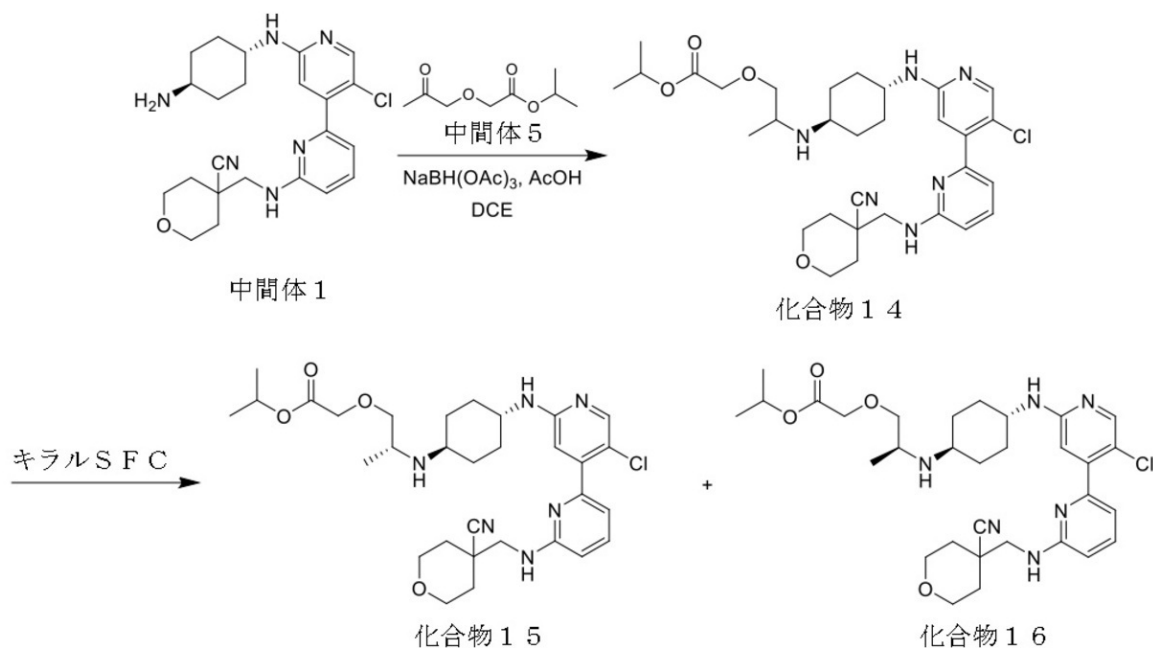
イソプロピル2-（（R）-2-（（（1r, 4R）-4-（（5'-クロロ-6-（（4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）アミノ）-〔2, 4'-ビピリジン〕-2'-イル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）プロポキシ）アセテート（化合物15）およびイソプロピル2-（（S）-2-（（（1r, 4S）-4-（（5'-クロロ-6-（（（4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）アミノ）-〔2, 4'-ビピリジン〕-2'-イル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）プロ

50

ポキシ) アセテート (化合物 1 6) の合成

【 0 4 1 3 】

【 化 1 7 5 】



10

20

【 0 4 1 4 】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル (中間体 1、100mg、0.227mmol)、イソプロピル 2-アセトニルオキシアセテート (中間体 5、43mg、0.249mmol)、および AcOH (41mg、0.680mmol) の DCE (2mL) 中溶液に、NaBH(OAc)₃ (67mg、0.317mmol) を 0℃ で添加した。混合物を 20℃ で 20 時間攪拌した。混合物を H₂O (5mL) でクエンチした。結果として得られた混合物を、EtOAc (20mL×3) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (50mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、これをシリカゲルのクロマトグラフィー (DCM 中 15~20% の MeOH) によって精製して、イソプロピル 2-[[2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート (化合物 1 4、50mg、収率 12%) を黒褐色の固体として得た。

30

【 0 4 1 5 】

ラセミのイソプロピル 2-[[2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート (化合物 1 4、50mg、0.083mmol) を、キラル SFC (Chiralpak AD 250×30mm (粒径 10μm); 70% EtOH/CO₂) によって分離し、分取 HPLC (HCOOH 条件) によってさらに精製して、イソプロピル 2-[(2R)-2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート (化合物 1 5、3.9mg、収率 8%) を白色の固体として、またイソプロピル 2-[(2S)-2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート (化合物 1 6、11.2mg、収率 21%) を褐色の固体

40

50

として得た。

【0416】

化合物15：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.6-6.5 (m, 2H), 5.15-5.0 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.75-3.7 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 3H), 3.4-3.25 (m, 1H), 3.05-2.9 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 11H).

【0417】

化合物16：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.1 (s, 1H), 7.51-7.5 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51-6.5 (m, 2H), 5.2-5.0 (m, 1H), 4.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.6-3.45 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.65-2.5 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.8-1.75 (m, 2H), 1.3-1.25 (m, 8H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

【0418】

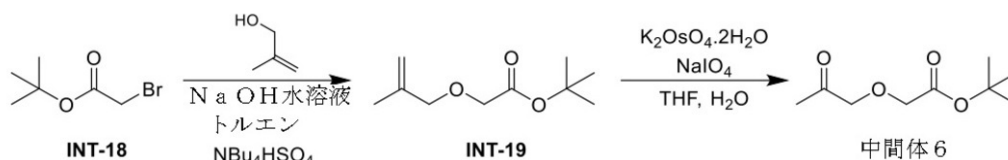
実施例11

tert-ブチル2-(2-オキソプロポキシ)アセテート(中間体6)の合成

【0419】

20

【化176】



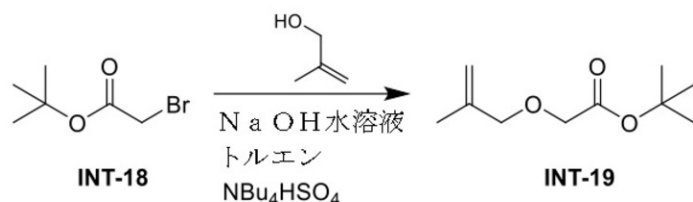
【0420】

ステップ1: tert-ブチル2-((2-メチルアリル)オキシ)アセテート(INT-19)の調製

30

【0421】

【化177】



【0422】

40

2-メチルプロパー2-エン-1-オール(296mg、4.10mmol)のトルエン(18mL)中溶液に、50% NaOH水溶液(18mL)、その後NBu₄HSO₄(1.13g、3.33mmol)を添加し、混合物を15~20℃で30分間攪拌した後、tert-ブチル2-ブロモアセテート(INT-18、500mg、2.56mmol)をゆっくりと添加し、混合物を15~20℃で1.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(300mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した後、これをシリカゲルのクロマトグラフィー(石油エーテル中3%の酢酸エチル)によって精製して、tert-ブチル2-(2-メチルアリルオキシ)アセテート(INT-19、0.35g、収率72%)を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.98 (s, 1H

50

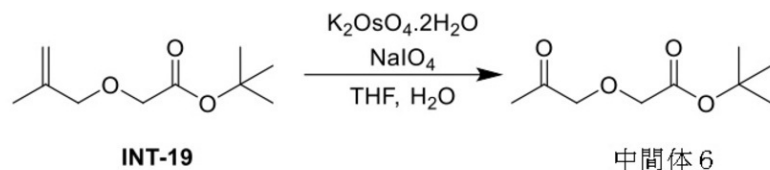
), 4.92 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

【0423】

ステップ2: tert-ブチル2-(2-オキソプロポキシ)アセテートの調製

【0424】

【化178】



10

【0425】

tert-ブチル2-(2-メチルアリロキシ)アセテート (INT-19、4.5 g、24.16 mmol) の THF (50 mL) および H₂O (50 mL) 中溶液に、K₂O s O₄ · 2 H₂O (89 mg、0.242 mmol) および Na I O₄ (11.37 g、53.16 mmol) を添加した。混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (100 mL) で希釈し、DCM (200 mL × 3) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、これをシリカゲルのクロマトグラフィー (石油エーテル中 6 ~ 10 % の酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル2-アセトニルオキシアセテート (中間体6、2.99 g、収率 66 %) を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.17 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

20

【0426】

実施例 12

tert-ブチル2-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート (化合物18) および tert-ブチル2-((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)アセテート (化合物19) の合成

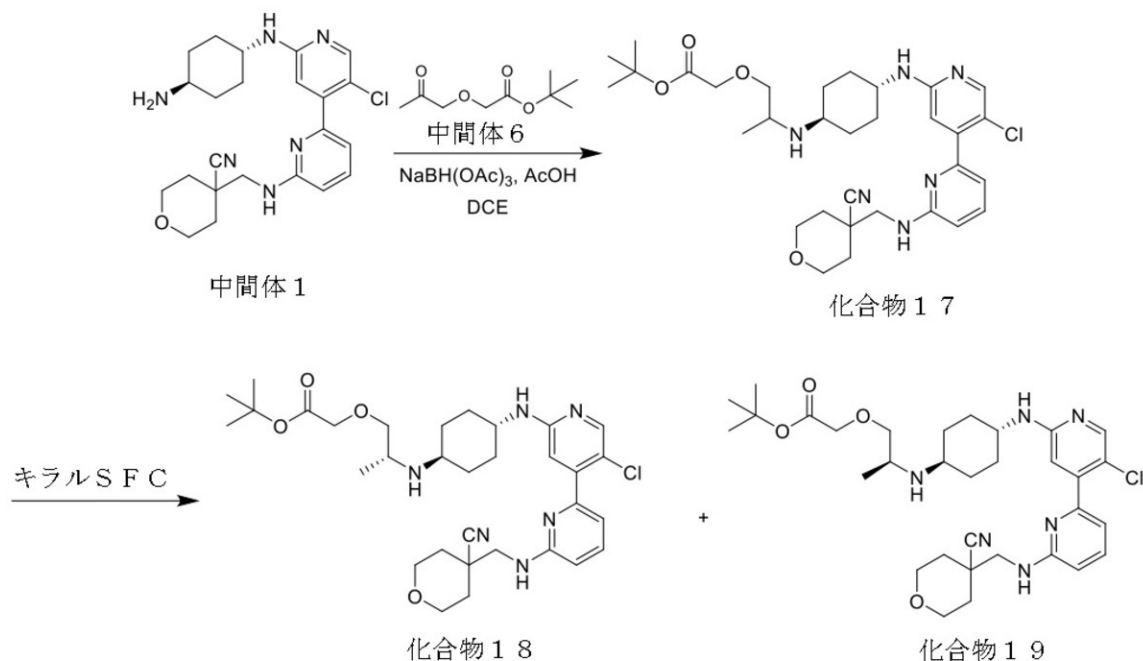
30

【0427】

40

50

【化 1 7 9】



10

20

【0 4 2 8】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体 1、200mg、0.454mmol)、tert-ブチル 2-アセトニルオキシアセテート(94mg、0.499mmol)、および AcOH(82mg、1.36mmol)の DCE(2mL)中溶液に、NaBH(OAc)₃(中間体 6、135mg、0.635mmol)を 0℃で添加した。混合物を 20℃で 20 時間攪拌した。混合物を H₂O(5mL)でクエンチした。結果として得られた混合物を、EtOAc(20mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、これをシリカゲルのクロマトグラフィー(DCM 中 15~20%の MeOH)によって精製して、tert-ブチル 2-[[2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート(化合物 1 7、110mg、収率 25%)を黒褐色の固体として得た。

30

【0 4 2 9】

ラセミの tert-ブチル 2-[[2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート(化合物 1 7、92mg)を、キラル SFC(Chiralpak AD 250×30mm(粒径 10μm); 75% EtOH/CO₂)によって分離し、分取 HPLC(HCOOH 条件)によってさらに精製して、tert-ブチル 2-[(2R)-2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート(化合物 1 8、20.3mg、収率 22%)を白色の固体として、また tert-ブチル 2-[(2S)-2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]アセテート(化合物 1 9、26.2mg、収率 28%)を白色の固体として得た。

40

【0 4 3 0】

化合物 1 8: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.47(s, 1H), 8.09(s, 1H),

50

7.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.6-6.5 (m, 2H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 3.8-3.75 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.3-2.1 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32-1.22 (m, 5H).

【0431】

化合物19: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.1$ (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.6-6.4 (m, 2H), 4.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.1-4.0 (m, 4H), 3.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.7 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.6-3.45 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.7-2.45 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.95-1.9 (m, 2H), 1.8-1.75 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.3-1.25 (m, 2H), 1.25-1.2 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

10

【0432】

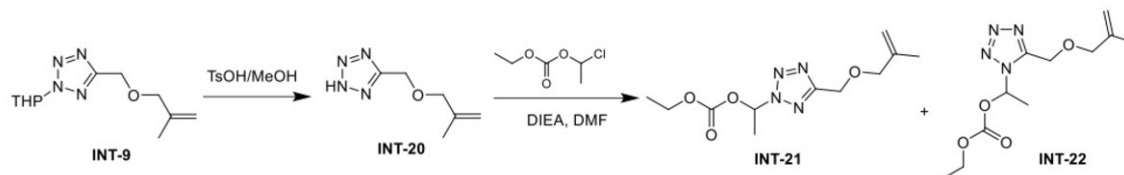
実施例13

エチル (1 - (5 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) エチル) カーボネート (INT-21) およびエチル (1 - (5 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 1 H - テトラゾール - 1 - イル) エチル) カーボネート (INT-22) の合成

【0433】

20

【化180】



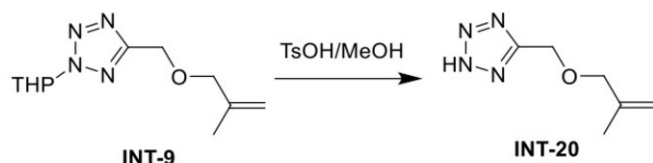
【0434】

ステップ1: 5 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 2 H - テトラゾール (INT-20) の調製

30

【0435】

【化181】



【0436】

5 - (2 - メチルアリルオキシメチル) - 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - テトラゾール (INT-9, 5.09 g, 21.36 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、4 - メチルベンゼンスルホン酸 (3.68 g, 21.36 mmol) を添加した。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 50 % の酢酸エチル) によって精製して、5 - (2 - メチルアリルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール (INT-20, 600 mg, 収率 18 %) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.02$ (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.77 (s, 3H).

40

【0437】

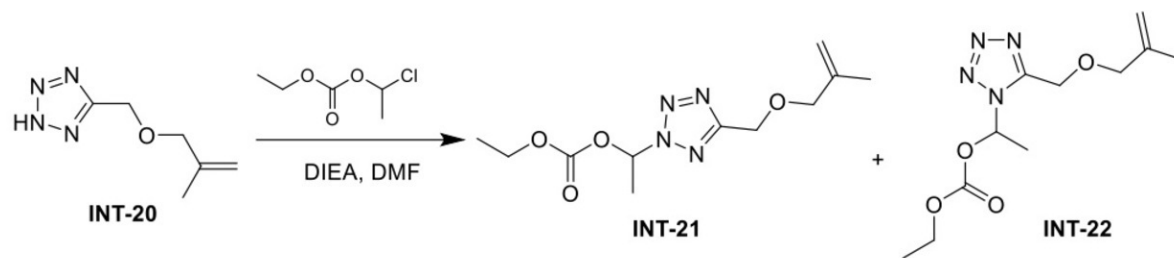
ステップ2: エチル (1 - (5 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) エチル) カーボネート (INT-21) およびエチル (1 - (

50

5-((2-メチルアリル)オキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)カーボネート (INT-22) の調製

【0438】

【化182】



10

【0439】

5-(2-メチルアリルオキシメチル)-2H-テトラゾール (INT-20、600 mg、3.89 mmol) の DMF (6 mL) 中溶液に、DIEA (5.03 g、38.92 mmol) および 1-クロロエチルエチルカーボネート (5.94 g、38.92 mmol) を添加した。混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、これをブライン (100 mL × 3) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中 0~10% 酢酸エチル) によって精製して、エチル 1-[5-(2-メチルアリルオキシメチル)テトラゾール-1-イル]エチルカーボネート (INT-21、326 mg、収率 31%) を黄色の油として、またエチル 1-[5-(2-メチルアリルオキシメチル)テトラゾール-2-イル]エチルカーボネート (INT-22、464 mg、収率 44%) を黄色の油として得た。

20

【0440】

INT-21: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.06-4.88 (m, 4 H), 4.25-4.14 (m, 2 H), 3.96 (q, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.98 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.31-1.27 (m, 3 H).

【0441】

INT-22: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.19 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 27.2 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.29-4.19 (m, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 2.04-2.01 (m, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.31-1.28 (m, 3 H).

30

【0442】

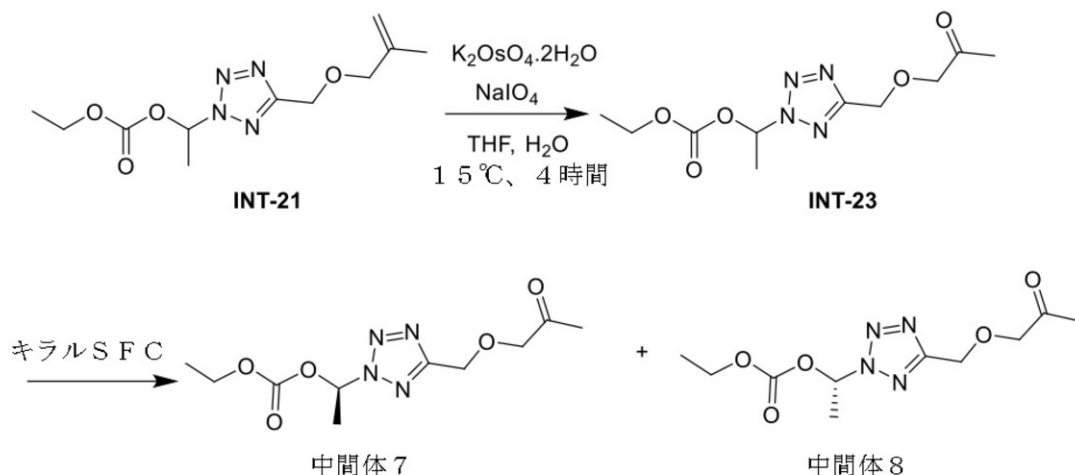
実施例 14

(R)-エチル(1-(5-((2-オキソプロポキシ)メチル)-2H-テトラゾール-2-イル)エチル)カーボネート (中間体 7) および (S)-エチル(1-(5-((2-オキソプロポキシ)メチル)-2H-テトラゾール-2-イル)エチル)カーボネート (中間体 8) の合成

【0443】

40

【化 183】



10

【0444】

エチル 1-〔5-〔2-メチルアリロキシメチル〕テトラゾール-2-イル〕エチルカーボネート (INT-21、464 mg、1.72 mmol) の THF (10 mL) および H₂O (10 mL) 中溶液に、K₂O s O₄ · 2 H₂O (32 mg、0.086 mmol) および NaIO₄ (845 mg、3.95 mmol) を添加した。混合物を 15°C で 4 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、これを酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中 0~20% の酢酸エチル) によって精製して、1-〔5-〔アセトニルオキシメチル〕テトラゾール-2-イル〕エチルエチルカーボネート (INT-23、400 mg、収率 86%) を黄色の油として得た。

20

【0445】

1-〔5-〔アセトニルオキシメチル〕テトラゾール-2-イル〕エチルエチルカーボネート (INT-23、400 mg、1.47 mmol) をキラル SFC によって分離して、〔(1R)-1-〔5-〔アセトニルオキシメチル〕テトラゾール-2-イル〕エチル〕エチルカーボネート (中間体 7、143 mg、収率 36%、純度 90%) を黄色の油として、また〔(1S)-1-〔5-〔アセトニルオキシメチル〕テトラゾール-2-イル〕エチル〕エチルカーボネート (中間体 8、290 mg、収率 73%) を黄色の油として得た。

30

【0446】

中間体 7 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.23 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.26-4.18 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.96 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

【0447】

中間体 8 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.23 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.25 - 4.17 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3 H).

40

【0448】

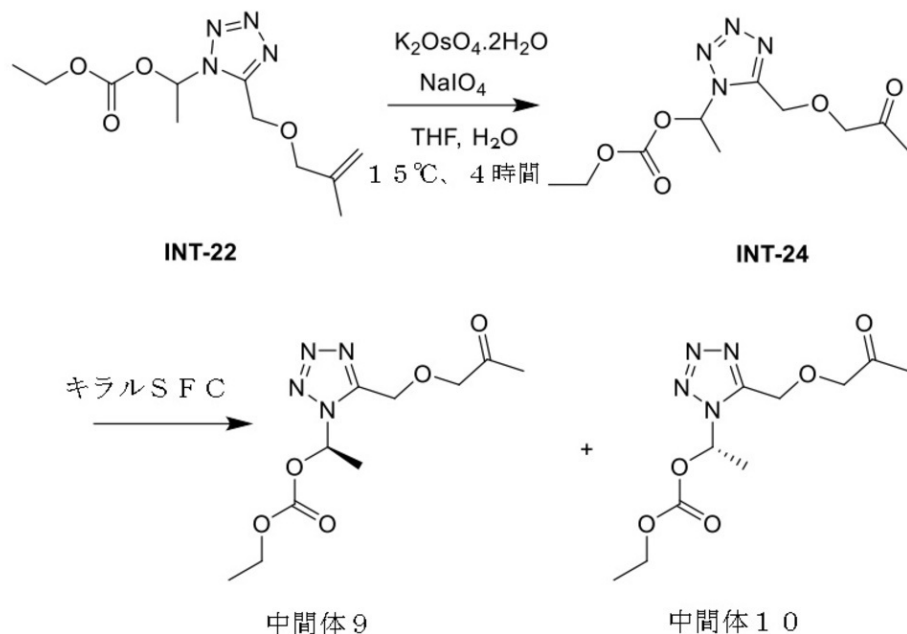
実施例 15

(R)-エチル (1-〔5-〔(2-オキソプロポキシ)メチル〕-1H-テトラゾール-1-イル〕エチル)カーボネート (中間体 9) および (S)-エチル (1-〔5-〔(2-オキソプロポキシ)メチル〕-1H-テトラゾール-1-イル〕エチル)カーボネート (中間体 10) の合成

【0449】

50

【化 1 8 4】



10

【0 4 5 0】

エチル 1-〔5-〔2-メチルアリルオキシメチル〕テトラゾール-1-イル〕エチルカーボネート (INT-22、326 mg、1.21 mmol) の THF (7 mL) および H₂O (7 mL) 中溶液に、K₂O s O₄ · 2 H₂O (22 mg、0.060 mmol) および NaIO₄ (593 mg、2.77 mmol) を添加した。混合物を 15℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、これを酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中 0~25% の酢酸エチル)、その後キラル SFC によって精製して、〔(1R)-1-〔5-〔アセトニルオキシメチル〕テトラゾール-1-イル〕エチル〕エチルカーボネート (中間体 9、142 mg、収率 43%) を黄色の油として、また〔(1S)-1-〔5-〔アセトニルオキシメチル〕テトラゾール-1-イル〕エチル〕エチルカーボネート (中間体 10、195 mg、収率 59%) を黄色の油として得た。

20

30

【0 4 5 1】

中間体 9 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.16 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.16-4.97 (m, 2 H), 4.35 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.22-4.14 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.95 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.25 (t, J = 6.8 Hz, 3 H).

【0 4 5 2】

中間体 10 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.16 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.17-4.96 (m, 2 H), 4.35 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 4.23-4.12 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.95 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

40

【0 4 5 3】

実施例 16

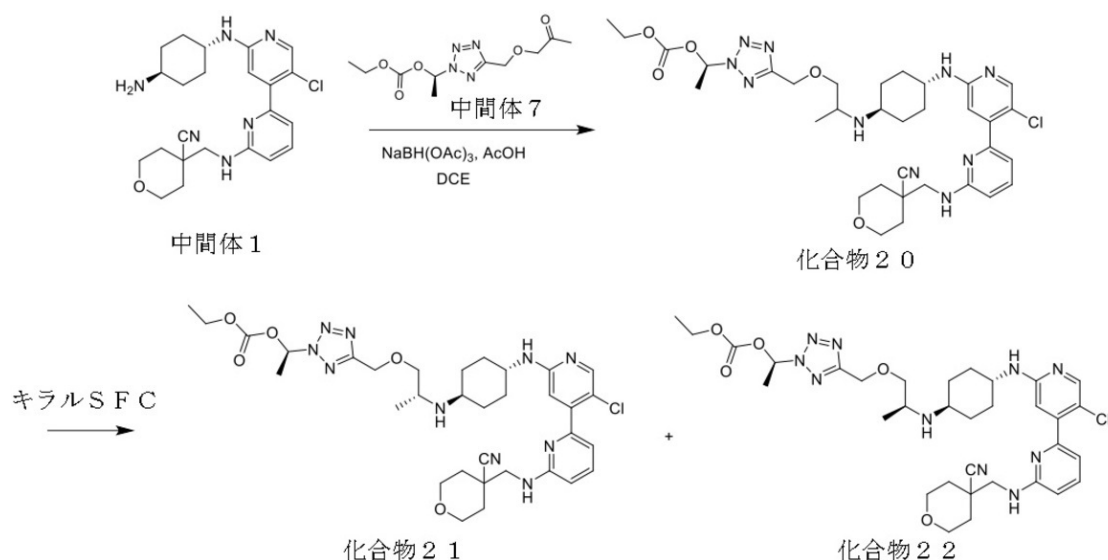
(R)-1-〔5-〔(R)-2-〔(1r, 4R)-4-〔(5'-クロロ-6-〔(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ〕-〔2, 4'-ビピリジン〕-2'-イル)アミノ〕シクロヘキシル)アミノ〕プロポキシ)メチル〕-2H-テトラゾール-2-イル〕エチルエチルカーボネート (化合物 21) および (R)-1-〔5-〔(S)-2-〔(1r, 4S)-4-〔(5'-クロロ-6-〔(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ〕-〔2, 4'-ビピリジン〕-2'-イル)アミノ〕シクロヘキシル)アミノ〕プロポキシ)メチル〕-

50

2 H-テトラゾール-2-イル) エチルエチルカーボネート (化合物 2 2) の合成

【 0 4 5 4 】

【 化 1 8 5 】



10

【 0 4 5 5 】

〔 (1 R) - 1 - [5 - (アセトニルオキシメチル) テトラゾール - 2 - イル] エチル] エチルカーボネート (中間体 7、1 2 3 m g、0 . 4 5 m m o l) および 4 - [[6 - [2 - [(4 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - 5 - クロロ - 4 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 1、1 6 6 m g、0 . 3 8 m m o l) の D C E (2 m L) 中溶液に、H O A c (6 8 m g、1 . 1 3 m m o l) および N a B H (O A c) ₃ (1 1 2 m g、0 . 5 3 m m o l) を 0 ° C で添加した。混合物を 2 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。混合物を水 (5 0 m L) によって 0 ° C でクエンチし、これを D C M (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これを R P - H P L C (水中 1 6 ~ 4 6 % のアセトニトリルおよび 0 . 2 2 5 % のギ酸) によって精製して、〔 (1 R) - 1 - [5 - [2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシメチル] テトラゾール - 2 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 2 0、1 6 8 m g、収率 6 3 %) を黄色の油として得た。

30

【 0 4 5 6 】

〔 (1 R) - 1 - [5 - [2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシメチル] テトラゾール - 2 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 2 0、1 0 0 m g、0 . 1 4 m m o l) をキラル S F C によって分離して、〔 (1 R) - 1 - [5 - [[(2 R) - 2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシ] メチル] テトラゾール - 2 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 2 1、1 1 . 6 m g、収率 1 1 %) を白色の固体として、また 〔 (1 R) - 1 - [5 - [[(2 S) - 2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシ] メチル] テトラゾール - 2 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 2 2、2 2 . 4 m g、収率 2 0 %) を白色の固体として得た。

40

【 0 4 5 7 】

50

化合物 21 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.54 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.53 - 7.40 (m, 1 H), 7.25 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.98 - 4.92 (m, 2 H), 4.28 - 4.13 (m, 2 H), 4.00 - 3.83 (m, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 3.73 - 3.55 (m, 6 H), 2.25 - 2.11 (m, 4 H), 1.96 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.93 - 1.85 (m, 2 H), 1.82 - 1.71 (m, 2 H), 1.60 - 1.46 (m, 2 H), 1.38 - 1.21 (m, 8 H).

【0458】

化合物 22 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.55 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 1 H), 7.25 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.26 - 4.15 (m, 2 H), 3.99 - 3.92 (m, 2 H), 3.82 - 3.74 (m, 3 H), 3.69 - 3.59 (m, 4 H), 3.51 - 3.42 (m, 1 H), 3.15 - 2.99 (m, 1 H), 2.21 - 2.07 (m, 4 H), 1.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.93 - 1.86 (m, 2 H), 1.82 - 1.72 (m, 2 H), 1.50 - 1.23 (m, 10 H).

10

【0459】

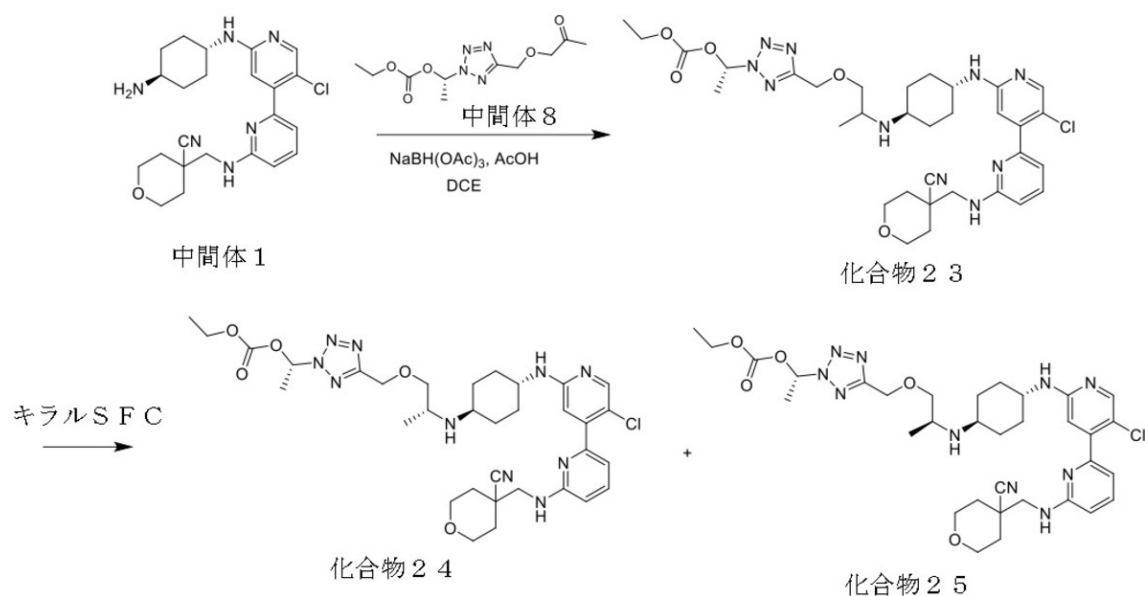
実施例 17

(S) - 1 - (5 - ((R) - 2 - ((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - ((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル - 2H - テトラゾール - 2 - イル) エチルエチルカーボネート (化合物 24) および (S) - 1 - (5 - ((S) - 2 - ((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - ((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル - 2H - テトラゾール - 2 - イル) エチルエチルカーボネート (化合物 25) の合成

20

【0460】

【化186】



30

40

【0461】

[(1S) - 1 - [5 - (アセトニルオキシメチル) テトラゾール - 2 - イル] エチル] エチルカーボネート (中間体 8、270 mg、0.99 mmol) および 4 - [[6 - [2 - [(4 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - 5 - クロロ - 4 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 1、364 mg、0.83 mmol) の DCE (3 mL) 中溶液に、HOAc (149 mg、2.

50

48 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (245 mg、1.16 mmol) を 0℃で添加した。混合物を 20℃で 16 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) によって 0℃でクエンチし、これを DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これを RP-HPLC (水中 16 ~ 46 % のアセトニトリルおよび 0.225 % のギ酸) によって精製して、[(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシメチル]テトラゾール-2-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 23、260 mg、収率 44 %) を黄色の油として得た。

10

【0462】

[(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシメチル]テトラゾール-2-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 23、100 mg、0.14 mmol) をキラル SFC によって分離して、[(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]メチル]テトラゾール-2-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 24、17.3 mg、収率 16 %) を白色の固体として、また [(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]メチル]テトラゾール-2-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 25、28.5 mg、収率 26 %) を白色の固体として得た。

20

【0463】

化合物 24 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.53 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 1 H), 7.25 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.26 - 4.14 (m, 2 H), 3.99 - 3.86 (m, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 3.72 - 3.60 (m, 5 H), 3.28 - 3.20 (m, 1 H), 2.25 - 2.12 (m, 4 H), 1.97 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.93 - 1.86 (m, 2 H), 1.83 - 1.72 (m, 2 H), 1.61 - 1.47 (m, 2 H), 1.40 - 1.31 (m, 5 H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).

30

【0464】

化合物 25 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.55 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.53 - 7.44 (m, 1 H), 7.25 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.26 - 4.14 (m, 2 H), 3.99 - 3.92 (m, 2 H), 3.82 - 3.74 (m, 3 H), 3.70 - 3.59 (m, 4 H), 3.52 - 3.42 (m, 1 H), 3.12 - 3.00 (m, 1 H), 2.20 - 2.07 (m, 4 H), 1.96 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.93 - 1.86 (m, 2 H), 1.82 - 1.71 (m, 2 H), 1.54 - 1.25 (m, 10 H)

40

【0465】

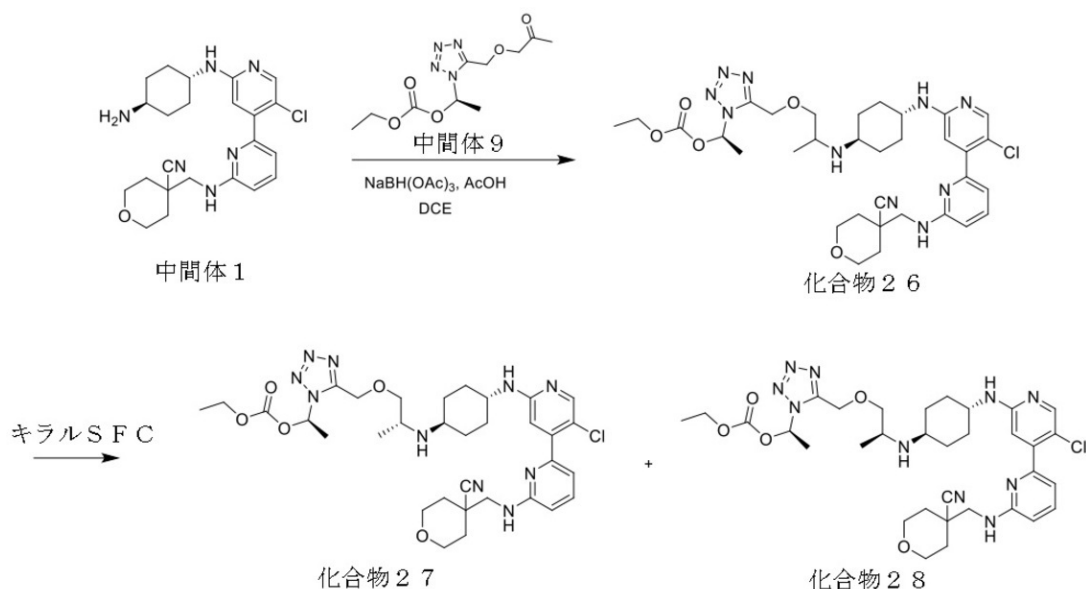
実施例 18

(R)-1-(5-((R)-2-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ]プロポキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)エチルエチルカーボネート (化合物 27) および (R)-1-(5-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ]プロポキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)エチルエチルカーボネート (化合物 28) の合成

50

【 0 4 6 6 】

【 化 1 8 7 】



10

【 0 4 6 7 】

〔 (1R) - 1 - [5 - (アセトニルオキシメチル) テトラゾール - 1 - イル] エチル] エチルカーボネート (中間体 9、122 mg、0.45 mmol) および 4 - [[6 - [2 - [(4 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - 5 - クロロ - 4 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 1、165 mg、0.37 mmol) の DCE (2 mL) 中溶液に、HOAc (67 mg、1.12 mmol) および NaBH(OAc)₃ (111 mg、0.52 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を N₂ 下 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) によって 0℃ でクエンチし、これを DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これを分取 HPLC (水中 45 ~ 75 % のアセトニトリルおよび 0.225 % のギ酸) によって精製して、〔 (1R) - 1 - [5 - [2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシメチル] テトラゾール - 1 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 26、73 mg、収率 27 %) を黄色の油として得た。

30

【 0 4 6 8 】

〔 (1R) - 1 - [5 - [2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシメチル] テトラゾール - 1 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 26、73 mg、0.11 mmol) をキラル SFC によって分離して、〔 (1R) - 1 - [5 - [[(2R) - 2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシ] メチル] テトラゾール - 1 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 27、14.5 mg、収率 19 %) を白色の固体として、また 〔 (1R) - 1 - [5 - [[(2S) - 2 - [[4 - [[5 - クロロ - 4 - [6 - [(4 - シアノテトラヒドロピラン - 4 - イル) メチルアミノ] - 2 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシ] メチル] テトラゾール - 1 - イル] エチル] エチルカーボネート (化合物 28、17.1 mg、収率 21 %) を白色の固体として得た。

40

【 0 4 6 9 】

50

化合物 27 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.95 (s, 1 H), 7.52-7.46 (m, 1 H), 7.02 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.12-5.00 (m, 2 H), 4.26-4.14 (m, 2 H), 3.99-3.92 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.69-3.59 (m, 4 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.29-3.27 (m, 1 H), 3.18-3.12 (m, 1 H), 2.16-1.99 (m, 4 H), 1.95 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.92 - 1.90 (m, 1 H), 1.89 - 1.85 (m, 1 H), 1.82 - 1.72 (m, 2 H), 1.35 - 1.24 (m, 7 H), 1.16 - 1.06 (m, 3 H).

【0470】

化合物 28 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.54 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.52 - 7.46 (m, 1 H), 6.93 (q, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.18 - 5.06 (m, 2 H), 4.25 - 4.13 (m, 2 H), 3.99 - 3.91 (m, 2 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.73 - 3.46 (m, 5 H), 3.21 - 3.10 (m, 1 H), 2.25 - 2.08 (m, 4 H), 1.96 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.92 - 1.86 (m, 2 H), 1.82 - 1.71 (m, 2 H), 1.60 - 1.42 (m, 2 H), 1.38 - 1.24 (m, 8 H).

10

【0471】

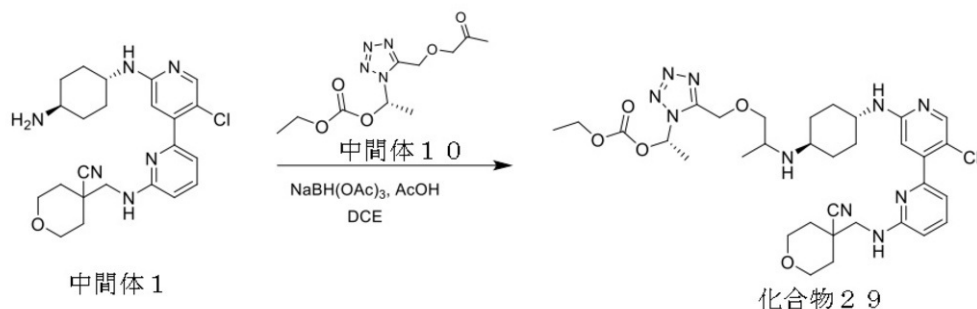
実施例 19

(S)-1-(5-((R)-2-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)エチルエチルカーボネート (化合物 30) および (S)-1-(5-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)エチルエチルカーボネート (化合物 31) の合成

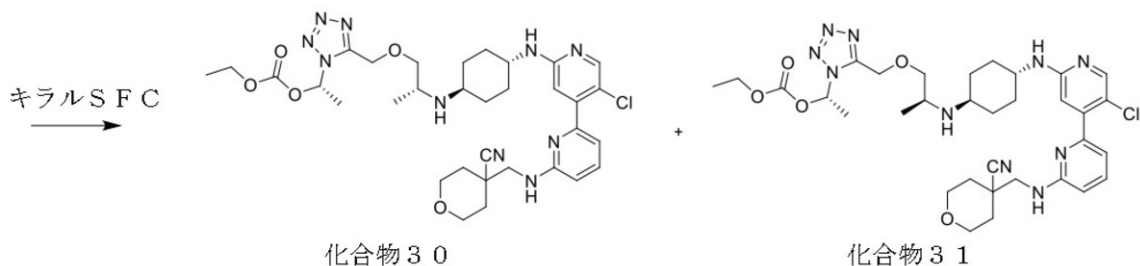
20

【0472】

【化188】



30



40

【0473】

[(1S)-1-[5-(アセトニルオキシメチル)テトラゾール-1-イル]エチル]エチルカーボネート (中間体 10、175 mg、0.64 mmol) および 4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル (中間体 1、2

50

36 mg、0.54 mmol) の DCE (2 mL) 中溶液に、HOAc (97 mg、1.61 mmol) および NaBH(OAc)₃ (159 mg、0.75 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を N₂ 下 20 °C で 16 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) によって 0 °C でクエンチし、これを DCM (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これを RP-HPLC (水中 15 ~ 45 % のアセトニトリルおよび 0.225 % のギ酸) によって精製して、[(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシメチル]テトラゾール-1-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 29、204 mg、収率 54 %) を黄色の油として得た。

10

【0474】

[(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシメチル]テトラゾール-1-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 29、100 mg、0.14 mmol) をキラル SFC によって分離して、[(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]メチル]テトラゾール-1-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 30、25.4 mg、収率 25 %) を白色の固体として、また [(1S)-1-[5-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]メチル]テトラゾール-1-イル]エチル]エチルカーボネート (化合物 31、27.1 mg、収率 24 %) を白色の固体として得た。

20

【0475】

化合物 30 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.95 (s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 7.06 - 6.98 (m, 1 H), 6.89 - 6.81 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.11 - 4.95 (m, 2 H), 4.26 - 4.14 (m, 2 H), 3.99 - 3.92 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.70 - 3.44 (m, 6 H), 3.16 - 3.10 (m, 1 H), 2.14 - 1.98 (m, 4 H), 1.95 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.92 - 1.85 (m, 2 H), 1.81 - 1.72 (m, 2 H), 1.34 - 1.21 (m, 7 H), 1.15 - 1.04 (m, 3 H).

30

【0476】

化合物 31 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 8.54 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 6.94 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.21 - 5.06 (m, 2 H), 4.28 - 4.12 (m, 2 H), 3.99 - 3.92 (m, 2 H), 3.88 - 3.83 (m, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.70 - 3.52 (m, 5 H), 3.26 - 3.12 (m, 1 H), 2.23 - 2.10 (m, 4 H), 1.96 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.92 - 1.85 (m, 2 H), 1.81 - 1.72 (m, 2 H), 1.59 - 1.44 (m, 2 H), 1.43 - 1.23 (m, 8 H).

40

【0477】

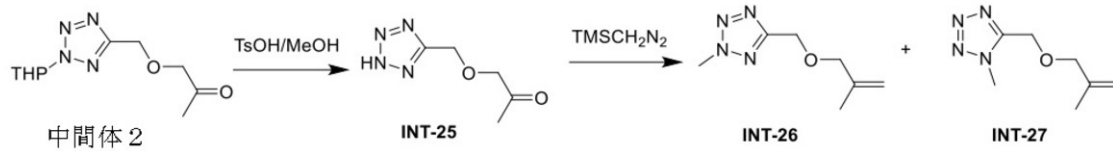
実施例 20

2-メチル-5-((2-メチルアリル)オキシ)メチル)-2H-テトラゾール (INT-26) および 1-メチル-5-((2-メチルアリル)オキシ)メチル)-1H-テトラゾール (INT-27) の合成

【0478】

50

【化 1 8 9】

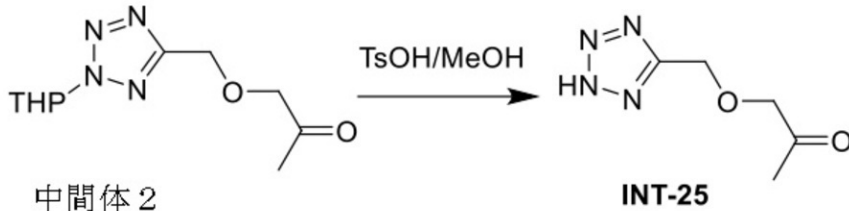


【 0 4 7 9】

ステップ 1 : 1 - ((2 H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - オン (INT - 2 5) の調製

【 0 4 8 0】

【化 1 9 0】



【 0 4 8 1】

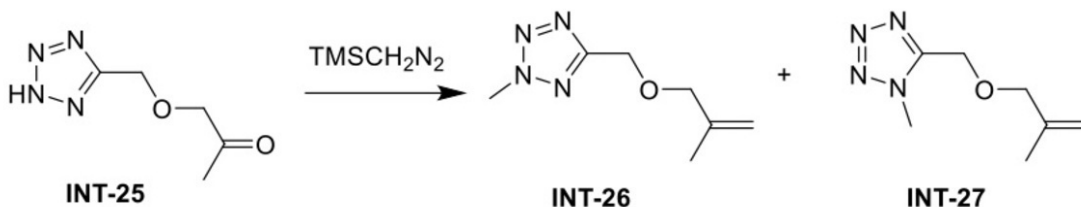
5 - (2 - メチルアリルオキシメチル) - 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - テトラゾール (中間体 2 、 3 . 0 g 、 1 2 . 5 9 m m o l) の MeOH (1 m L) 中溶液に、4 - メチルベンゼンスルホン酸 (2 . 2 g 、 1 2 . 5 9 m m o l) を添加した。混合物を 2 0 ° C で 1 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ、石油エーテル中 0 ~ 4 0 % の酢酸エチル) によって精製して、5 - (2 - メチルアリルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール (INT - 2 5 、 2 . 1 g 、 1 3 . 6 2 m m o l 、収率 5 4 %) を無色の油として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 5 . 0 0 - 4 . 8 5 (m , 4 H) , 3 . 9 5 (s , 2 H) , 1 . 6 2 (s , 3 H) .

【 0 4 8 2】

ステップ 2 : 2 - メチル - 5 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 2 H - テトラゾール (INT - 2 6) および 1 - メチル - 5 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 1 H - テトラゾール (INT - 2 7) の調製

【 0 4 8 3】

【化 1 9 1】



【 0 4 8 4】

5 - (2 - メチルアリルオキシメチル) - 2 H - テトラゾール (INT - 2 5 、 1 . 0 g 、 6 . 4 9 m m o l) の THF (1 0 m L) 中溶液に、ジアゾメチル (トリメチル) シラン (2 M 、 9 . 7 3 m L) を添加した。混合物を 2 0 ° C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ、石油エーテル中 1 0 ~ 3 0 % の酢酸エチル) によって精製して、2 - メチル - 5 - (2 - メチルアリルオキシメチル) テトラゾール (INT - 2

6、470mg、2.79mmol、収率43%)を無色の油として、また1-メチル-5-(2-メチルアリルオキシメチル)テトラゾール(INT-27、330mg、1.96mmol、収率30%)を無色の油として得た。

【0485】

INT-26: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.00 (d, $J = 24.0$ Hz, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 4.36 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 1.77 (s, 3 H).

【0486】

INT-27: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 1.75 (s, 3 H).

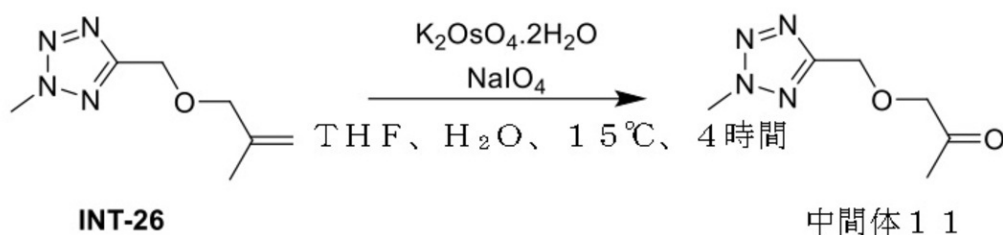
【0487】

実施例 21

1-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-オン(中間体11)の合成

【0488】

【化192】



【0489】

2-メチル-5-(2-メチルアリルオキシメチル)テトラゾール(INT-26、450mg、2.68mmol)のTHF(4mL)およびH₂O(3mL)中溶液に、K₂O s O₄ · 2 H₂ O (49mg、0.13mmol)およびNaIO₄(1.32g、6.15mmol)を添加した。混合物を20°Cで4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、これをブライン(100mL)で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ジクロロメタン中0~5%のメタノール)によって精製して、1-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]プロパン-2-オン(中間体11、310mg、1.82mmol、収率68%)を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.87(s, 2 H), 4.37(s, 3 H), 4.22 (s, 2 H), 2.18(s, 2 H).

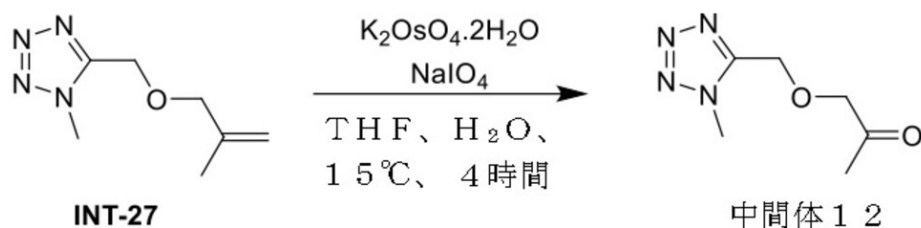
【0490】

実施例 22

1-((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-オン(中間体12)の合成

【0491】

【化193】



10

20

30

40

50

【0492】

1-メチル-5-(2-メチルアリロキシメチル)テトラゾール(INT-27、310mg、1.84mmol)のTHF(3mL)およびH₂O(2mL)中溶液に、K₂SO₄・2H₂O(34mg、0.09mmol)およびNaIO₄(907mg、4.24mmol)を添加した。混合物を20℃で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、これをブライン(100mL)で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ジクロロメタン中0~80%のメタノール)によって精製して、1-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]プロパン-2-オン(中間体12、210mg、1.23mmol、収率67%)を黒色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (s, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 4.15 (s, 2 H), 2.05 (s, 2 H).

10

【0493】

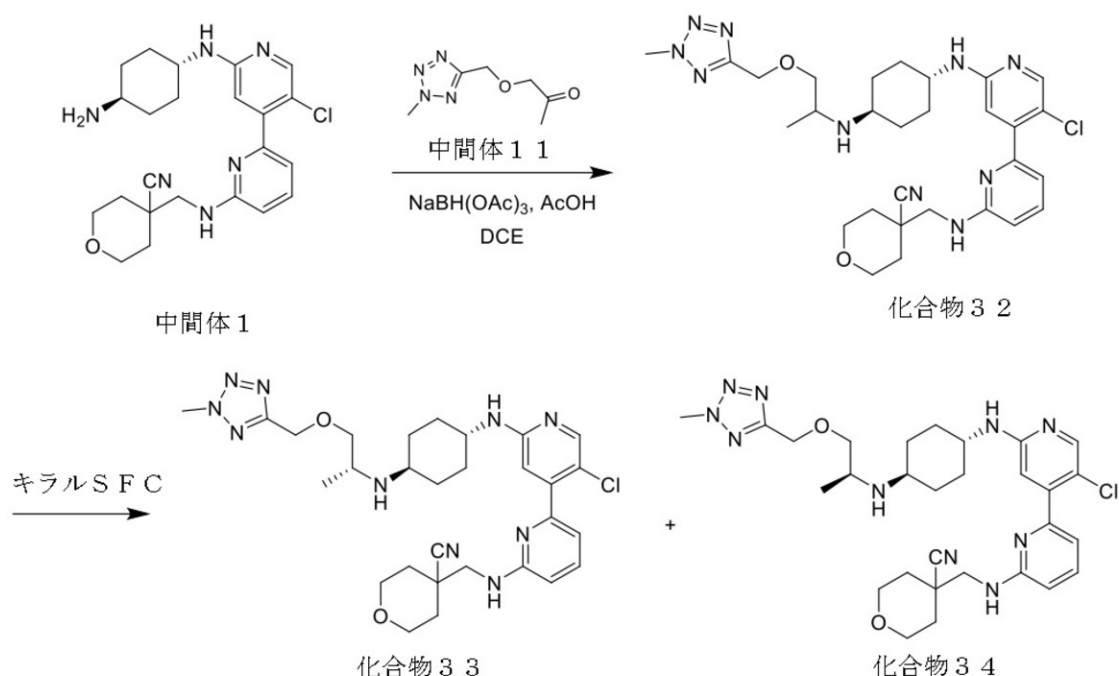
実施例23

4-((5'-クロロ-2'-((1R,4r)-4-((R)-1-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物33)および4-((5'-クロロ-2'-((1S,4r)-4-((S)-1-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物34)の合成

20

【0494】

【化194】



30

40

【0495】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1、600mg、1.36mmol)および1-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]プロパン-2-オン(中間体11、278mg、1.63mmol)のDCE(5mL)中溶液に、HOAc(245mg、4.08mmol)およびNaBH(OAc)₃(404mg、1.90mmol)を添加した。混合物を20℃で36時

50

間攪拌した。混合物を水（50 mL）によって0℃でクエンチし、これをDCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLC（カラム：Xtimate C18 150×40 mm×10 μm；展開相：[水（0.225% FA）-ACN]；B%：10%～40%、10分）によって精製して、4-[[[6-[5-クロロ-2-[[4-[[1-メチル-2-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]エチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル（化合物32、600 mg、736 μmol、収率54%）を黄色の油として得た。

【0496】

4-((5'-クロロ-2'-((1r, 4r)-4-((1-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物32、100 mg、0.17 mmol）をキラルSFCによって分離して、4-((5'-クロロ-2'-((1S, 4r)-4-((S)-1-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物33、11.2 mg、収率10.5%、純度94%）および4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4r)-4-((R)-1-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物34、22 mg、収率21.6%、純度98%）を白色の固体として得た。

【0497】

化合物33：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (s, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.37 (s, 3 H), 3.97 - 3.93 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.66 - 3.55 (m, 4 H), 3.45 - 3.41 (m, 1 H), 3.12 - 3.08 (m, 1 H), 2.64 - 2.63 (m, 1 H), 2.11 - 1.97 (m, 4 H), 1.90 - 1.87 (m, 2 H), 1.80 - 1.72 (m, 2 H), 1.32 - 1.22 (m, 4 H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

【0498】

化合物34：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.54 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.51 - 7.47 (m, 1 H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 4.39 (s, 3 H), 3.97 - 3.94 (m, 2 H), 3.90 - 3.80 (m, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.67 - 3.61 (m, 5 H), 3.23 - 3.17 (m, 1 H), 2.21 - 2.12 (m, 5 H), 1.91 - 1.87 (m, 2 H), 1.80 - 1.73 (m, 2 H), 1.54 - 1.51 (m, 2 H), 1.39 - 1.36 (m, 1 H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

【0499】

実施例24

4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4r)-4-((R)-1-((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物36）および4-((5'-クロロ-2'-((1S, 4r)-4-((S)-1-((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル（化合物37）の合成

【0500】

10

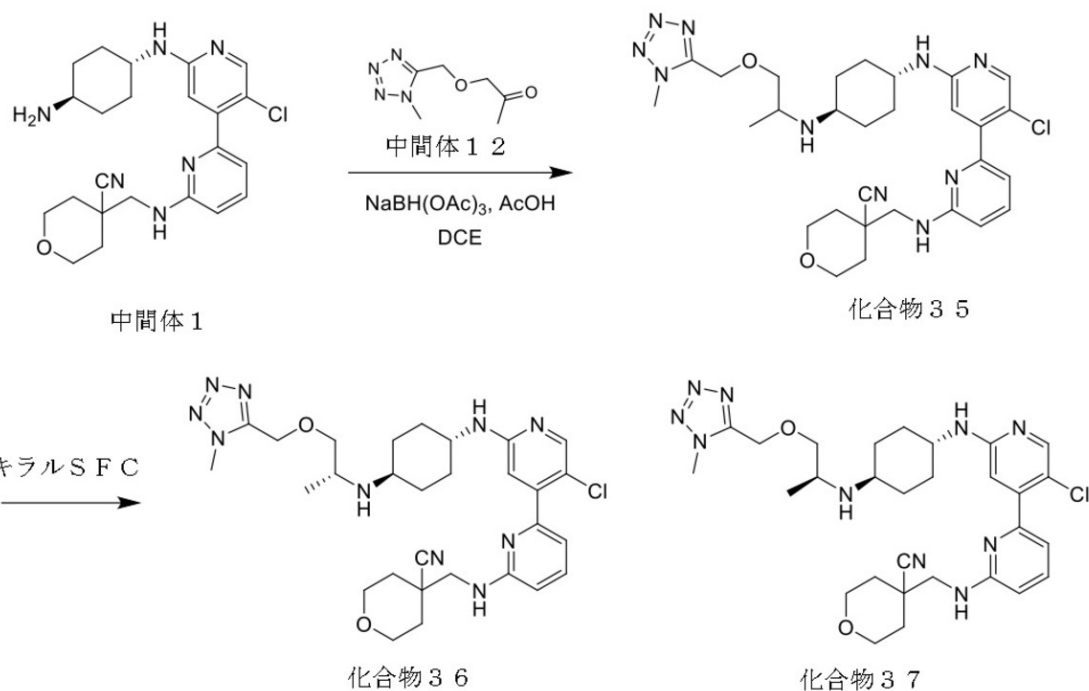
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

20

【0501】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1、410mg、0.93mmol)および1-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]プロパン-2-オン(中間体12、190mg、1.12mmol)のDCE(5mL)中溶液に、HOAc(168mg、2.79mmol)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (276mg、1.30mmol)を添加した。混合物を20℃で36時間攪拌した。混合物を水(50mL)によって0℃でクエンチし、これをDCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: Xtimate C18 150×40mm×10μm; 展開相: [水(0.225% FA)-ACN]; B%: 10%~40%、10分)によって精製して、4-[[[6-[5-クロロ-2-[[4-[[1-メチル-2-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]エチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(化合物35、300mg、367.98μmol、収率40%)を黄色の油として得た。

30

【0502】

4-[[[6-[5-クロロ-2-[[4-[[1-メチル-2-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]エチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(化合物35、100mg、0.17mmol)をキラルSFCによって分離して、4-[[[6-[5-クロロ-2-[[4-[(1S)-1-メチル-2-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]エチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(化合物36、18.7mg、収率18.2%、純度97%)および4-[[[6-[5-クロロ-2-[[4-[[1-メチル-2-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メトキシ]エチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(化合物37、21.6mg、収率21.6%、純度98%)を白色の固体として得た。

40

50

【0503】

化合物36：¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.95 (s, 1 H), 7.50 - 7.46 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 3.97 - 3.93 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.66 - 3.61 (m, 3 H), 3.56 - 3.52 (m, 1 H), 3.48 - 3.44 (m, 1 H), 3.17 - 3.13 (m, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 2.11 - 2.09 (m, 2 H), 2.03 - 1.98 (m, 2 H), 1.90 - 1.87 (m, 2 H), 1.80 - 1.73 (m, 2 H), 1.31 - 1.24 (m, 4 H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

【0504】

化合物37：¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.96 (s, 1 H), 7.51 - 7.47 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 3.97 - 3.93 (m, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.67 - 3.61 (m, 4 H), 3.56 - 3.52 (m, 1 H), 2.87 - 2.84 (m, 1 H), 2.15 - 2.01 (m, 5 H), 1.90 - 1.87 (m, 2 H), 1.80 - 1.72 (m, 2 H), 1.39 - 1.29 (m, 4 H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3 H).

10

【0505】

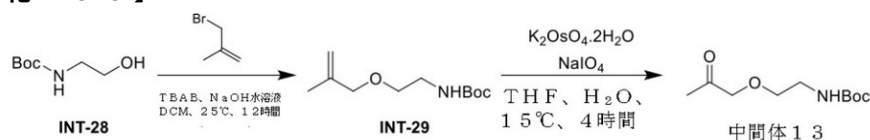
実施例25

tert-ブチル(2-(2-オキソプロポキシ)エチル)カルバメート(中間体13)の合成

【0506】

20

【化196】



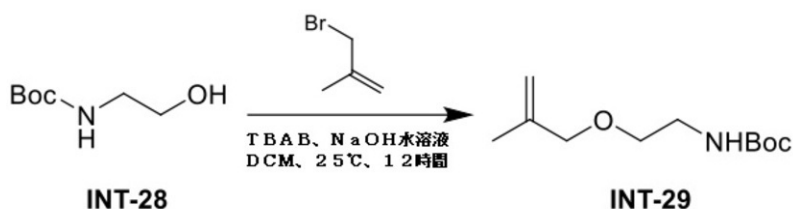
【0507】

ステップ1: tert-ブチル(2-(2-メチルアリル)オキシ)エチルカルバメート(INT-29)の調製

【0508】

30

【化197】



【0509】

tert-ブチルN-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(INT-28、1.0 g、6.20 mmol)のDCM(12 mL)中溶液に、3-ブロモ-2-メチル-プロパ-1-エン(921 mg、6.82 mmol)、TBAB(1.40 g、4.34 mmol)、およびNaOH水溶液(10 M、6 mL)を添加した。混合物を25°Cで12時間攪拌した。混合物を水(10 mL)で希釈し、DCM(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage 4 g Silica Flash Column; 酢酸エチル中勾配0~10%の石油エーテルの溶離液@40 mL/分)によって精製して、tert-ブチルN-[2-(2-メチルアリルオキシ)エチル]カルバメート(INT-29、880 mg、収率66%)を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.96 (s, 1 H), 4.91 (s, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.49-3.46 (m,

40

50

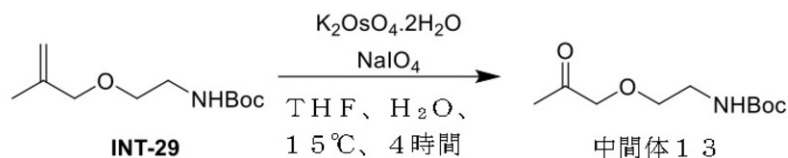
2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

【0510】

ステップ2: tert-ブチル(2-(2-オキソプロポキシ)エチル)カルバメート(中間体13)の調製

【0511】

【化198】



10

【0512】

tert-ブチルN-[2-(2-メチルアリロキシ)エチル]カルバメート(200mg、0.93mmol)のTHF(3mL)およびH₂O(3mL)中溶液に、K₂OsO₄·2H₂O(17mg、0.05mmol)およびNaIO₄(457mg、2.14mmol)を添加した。混合物を15°Cで4時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。合わせた有機相をNa₂S₂O₃水溶液(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage 4g Silica Flash Column; 酢酸エチル中勾配0~50%の石油エーテルの溶離液@40mL/分)によって精製して、tert-ブチルN-(2-アセトニロキシエチル)カルバメート(中間体13、200mg、収率99%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 4.10 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

20

【0513】

実施例26

N-(2-(2-((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)エチル)-1, 1, 1-トリフルオロメタンスルホンアミド(化合物40)の調製

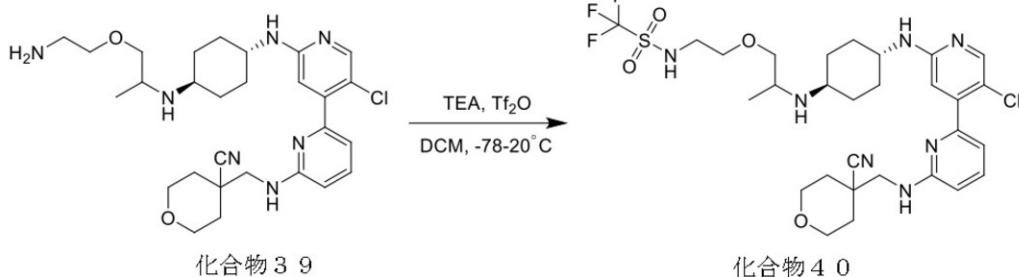
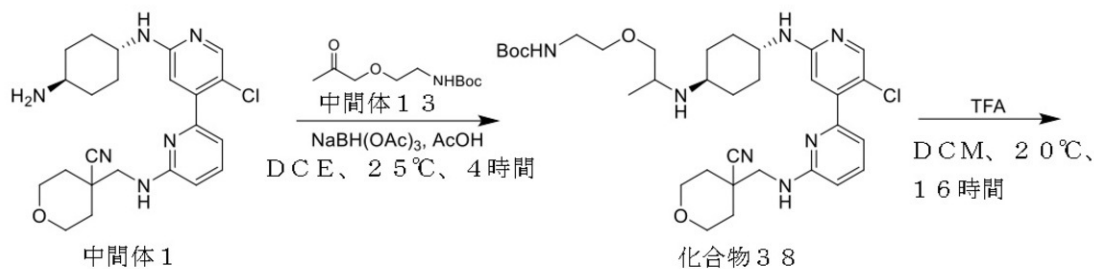
30

【0514】

40

50

【化 1 9 9】



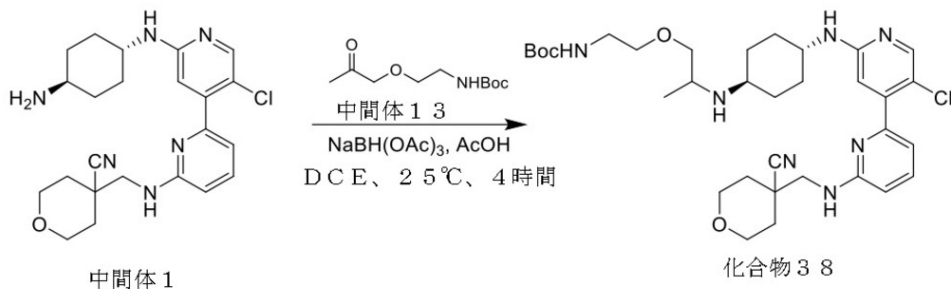
10

【0515】

ステップ1: tert-ブチル(2-(2-((1r, 4r)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシエチル)カルバメート(化合物38)の調製

【0516】

【化200】



30

【0517】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1、300mg、0.68mmol)のDCE(5mL)中溶液に、tert-ブチルN-(2-アセトニルオキシエチル)カルバメート(中間体13、163mg、0.75mmol)、HOAc(123mg、2.04mmol)、およびNaBH(OAc)₃(202mg、0.95mmol)を0°Cで添加した。混合物を窒素下20°Cで4時間攪拌した。混合物を水(5mL)によって0°Cでクエンチした後、DCM(50mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和Na₂CO₃水溶液(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage 4g Silica Flash Column; ジクロロメタン中勾配0~15%のメタノールの溶離液@40mL/分)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[[4-[[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]エチル]カルバメート(化合物38、

40

50

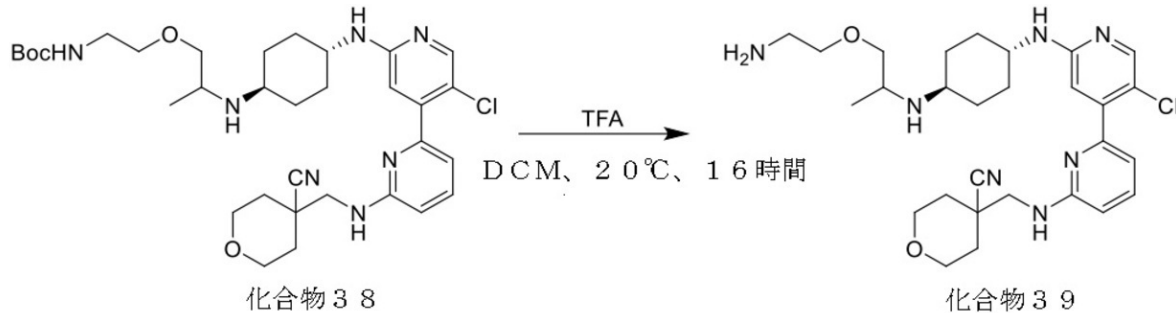
250mg、収率58%)を黄色の油として得た。

【0518】

ステップ2: 4-((2'-(4-(4-(1-(2-アミノエトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-2,4'-ビピリジン)-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物39)の調製

【0519】

【化201】



10

【0520】

tert-ブチルN-[2-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル)メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]プロポキシ]エチル]カルバメート(化合物38、200mg、0.31mmol)のDCM(5mL)中溶液に、TFA(710.17mg、6.23mmol)を添加した。混合物を20°Cで2時間攪拌した。混合物を濃縮した後、DCM(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相を飽和Na₂CO₃水溶液(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-[[[6-[2-[4-[2-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-エチル]アミノ]シクロヘキシル]アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル)テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(化合物39、210mg、粗製)を黄色の固体として得た。

20

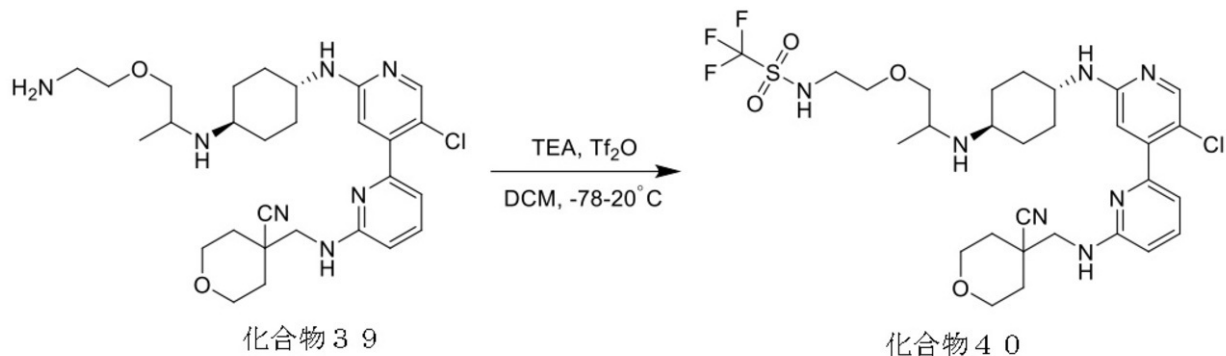
30

【0521】

ステップ3: N-(2-(2-(4-(4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)エチル)-1,1,1-トリフルオロオロメタンスルホンアミド(化合物40)の調製

【0522】

【化202】



40

【0523】

4-[[[6-[2-[4-[2-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-エチル

50

] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] -5-クロロ-4-ピリジル] -2-ピリジル] ア
 ミノ] メチル] テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル (化合物 39、165 mg、0
 .30 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、TEA (77 mg、0.76 mmol)
 および F_2O (94 mg、0.33 mmol) を -78°C で添加した。混合物を 20°C
 で 3 時間攪拌した。混合物を水 (5 mL) によってクエンチした後、DCM (30 mL $\times$
 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (30 mL)、ブライン (3
 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応物を濃縮し
 、分取 TLC (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1、 $R_f = 0.24$) によって精製
 して粗製物を得、これを分取 HPLC (機器：PREP-HPLC-WI カラム：Phe
 nomenex Luna C18 100*30 mm*3 μm ；展開相：水 (0.22
 5% FA) - ACN；B 開始：6%、B 終了：56%、勾配時間 (8 分)) によってさら
 に精製して、N-[2-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[4-シアノテ
 トラヒドロピラン-4-イル) メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル] アミノ
] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシ] エチル]-1,1,1-トリフルオロメタン
 スルホンアミド (化合物 40、83 mg、収率 60%、FA 塩) を淡黄色の固体として得
 た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (t, J
 = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 H
 z, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.77-3.55 (m, 9H), 3.46 (brs, 3H),
 3.08-3.02 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 2
 H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H).

10

20

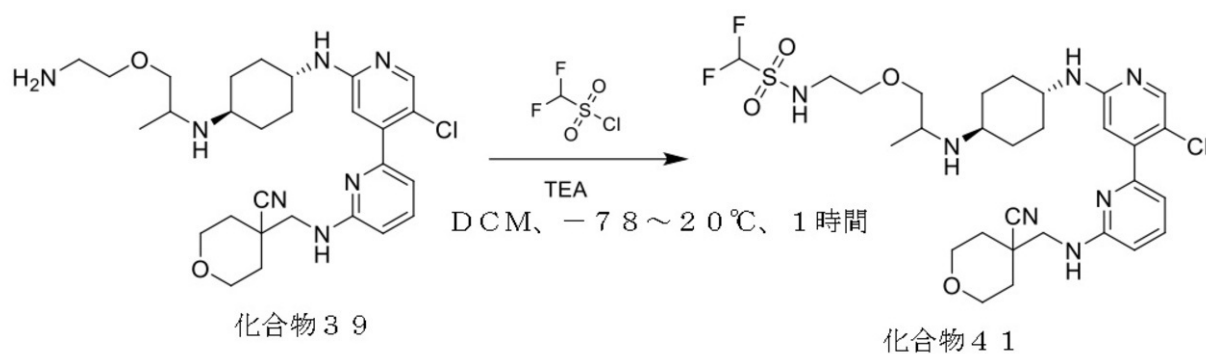
【0524】

実施例 27

N-(2-(2-((1r, 4r)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-
 2'-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ] プロポキシ] エチル)-1,1-ジフル
 オロメタンズルホンアミド (化合物 41) の合成

【0525】

【化203】



30

40

【0526】

4-[6-[2-[4-[2-(2-アミノエトキシ)-1-メチル-エチル
] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] -5-クロロ-4-ピリジル] -2-ピリジル] ア
 ミノ] メチル] テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル (化合物 39、240 mg、0
 .44 mmol) の DCM (3 mL) 中溶液に、TEA (90 mg、0.89 mmol)
 およびジフルオロメタンズルホニルクロリド (67 mg、0.44 mmol) を -78°C
 で添加した。混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。混合物を水 (8 mL) によってクエンチ
 した後、DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和 Na_2CO_3 (50
 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃
 縮した。反応物を濃縮し、分取 TLC (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1、 $R_f =$

50

0.13) によって精製して粗製物を得、これを分取HPLC (機器: PREP-HPLC-WI カラム: Phenomenex Luna C18 100*30mm*3um; 展開相: 水 (0.225% FA) - ACN; B開始: 6%, B終了: 56%、勾配時間 (8分)) によってさらに精製して、N-[2-[2-[4-[5-クロロ-4-[6-[(4-シアノテトラヒドロピラン-4-イル) メチルアミノ]-2-ピリジル]-2-ピリジル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ] プロポキシ] エチル]-1,1-ジフルオロ-メタンスルホンアミド (化合物41、50.5mg、収率62%、FA塩) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 10H), 3.46 (brs, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 4H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H).

10

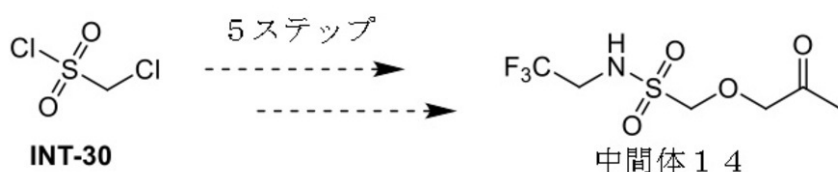
【0527】

実施例28

1-(2-オキソプロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド (中間体14) の合成

【0528】

【化204】



20

【0529】

クロロメタンスルホニルクロリド (INT-30) を、5つの合成ステップで、1-(2-オキソプロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド (中間体14) へと変換する。

30

【0530】

実施例29

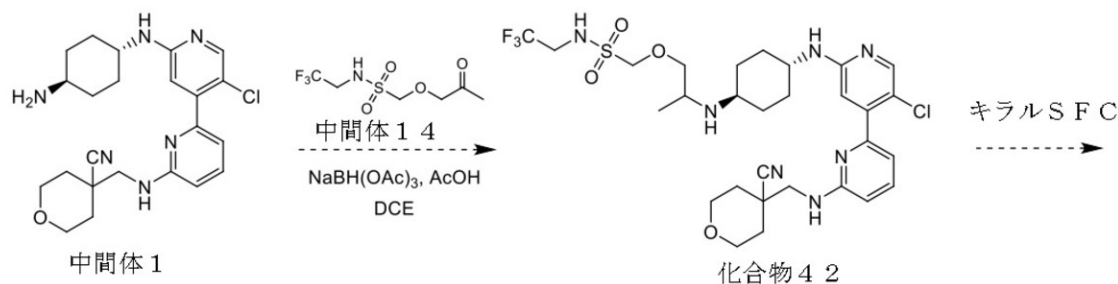
1-((R)-2-(((1r,4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド (化合物43) および 1-((S)-2-(((1r,4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド (化合物44) の合成

40

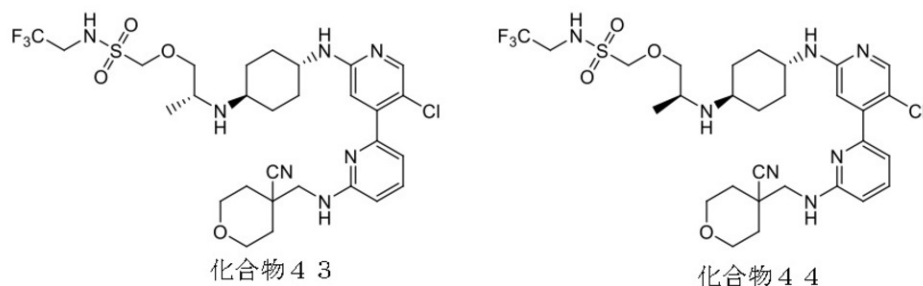
【0531】

50

【化 2 0 5】



10



【 0 5 3 2】

20

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)および1-(2-オキソプロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド(中間体14)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製して、1-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド(化合物42)を得る。

30

【 0 5 3 3】

1-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド(化合物42)をキラルSFCによって分離して、1-((*R*)-2-((1*r*, 4*R*)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド(化合物43)および1-((*S*)-2-((1*r*, 4*S*)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)メタンスルホンアミド(化合物44)を得る。

40

【 0 5 3 4】

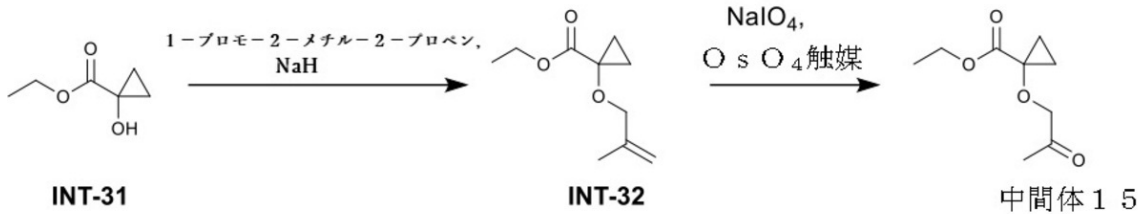
実施例 30

エチル1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート(中間体15)の合成

【 0 5 3 5】

50

【化 2 0 6】

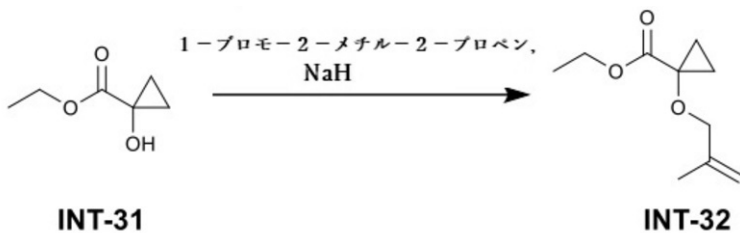


【0 5 3 6】

ステップ 1：エチル 1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-32) の調製

【0 5 3 7】

【化 2 0 7】



【0 5 3 8】

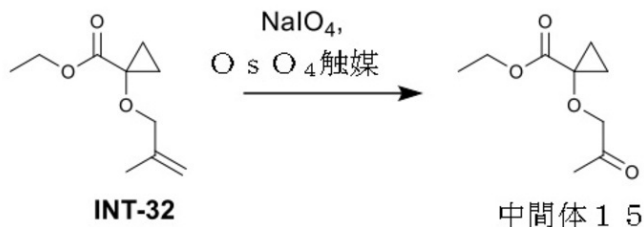
エチル 1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-31) の DMF 中溶液に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-32) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0 5 3 9】

ステップ 2：エチル 1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (中間体 15) の調製

【0 5 4 0】

【化 2 0 8】



【0 5 4 1】

エチル 1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-32) の THF および H₂O 中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O および NaIO₄ を添加する。混合物を 15℃ で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、エチル 1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボ

キシレート（中間体 15）を得る。

【0542】

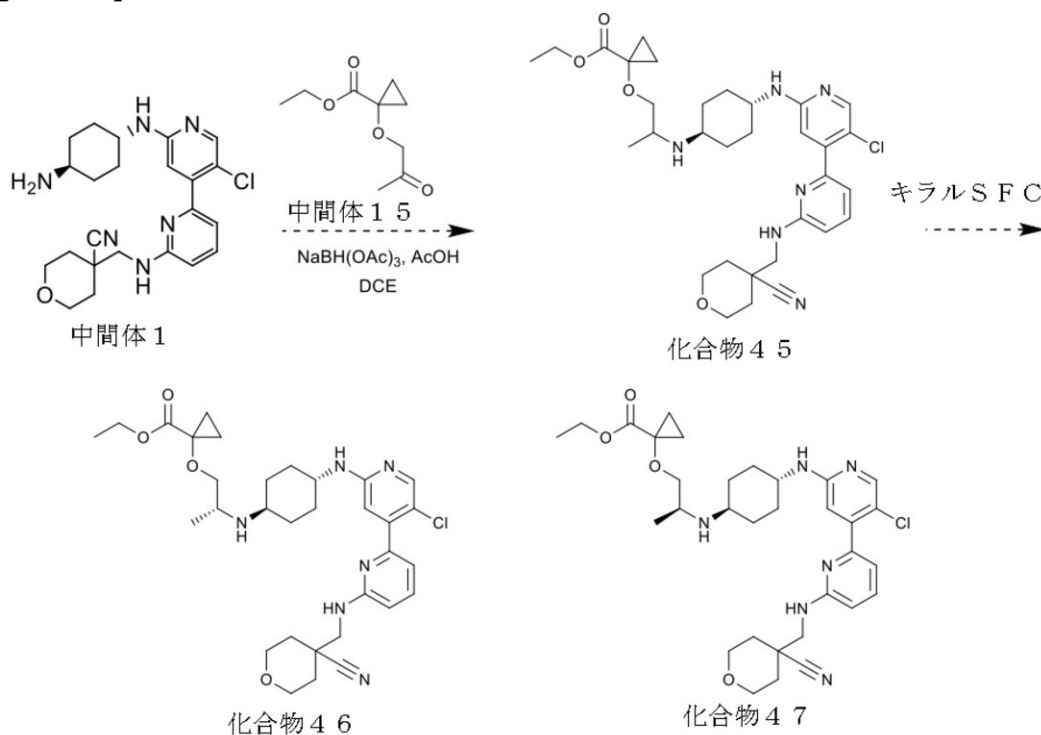
実施例 31

エチル 1-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート（化合物 46）およびエチル 1-((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート（化合物 47）の合成

10

【0543】

【化209】



20

30

【0544】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル（中間体 1）およびエチル 1-((2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート（中間体 15）の DCE 中溶液に、HOAc および NaBH(OAc)₃ を添加する。混合物を 20℃ で 36 時間攪拌する。混合物を水によって 0℃ でクエンチし、これを DCM で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取 HPLC によって精製して、エチル 1-((2-(((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート（化合物 45）を得る。

40

【0545】

エチル 1-((2-(((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート（化合物 45）をキラル SFC によって分離して、エチル 1-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-

50

2 H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) - [2, 4'-ビピリジン] - 2'-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 46) およびエチル 1-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) - [2, 4'-ビピリジン] - 2'-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 47) を得る。

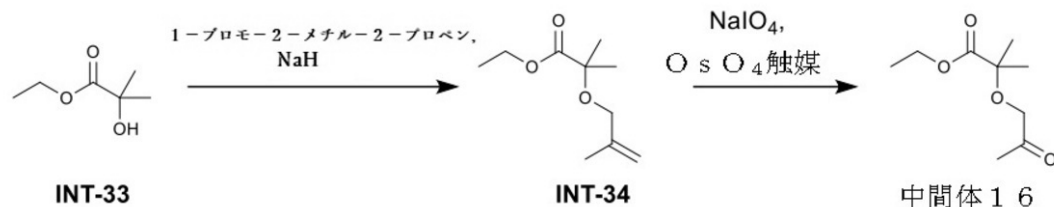
【0546】

実施例 32

エチル 2-メチル-2-(2-オキソプロポキシ) プロパノエート (中間体 16) の合成

【0547】

【化210】

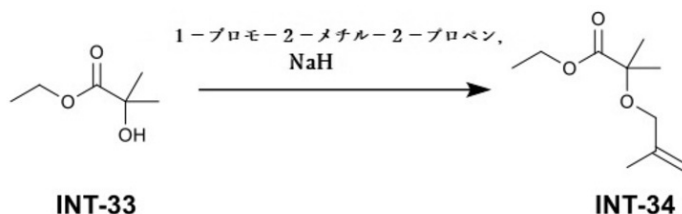


【0548】

ステップ 1: エチル 2-メチル-2-((2-メチルアリル) オキシ) プロパノエート (INT-34) の調製

【0549】

【化211】



【0550】

エチル 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノエート (INT-33) の DMF 中溶液に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2-メチル-2-((2-メチルアリル) オキシ) プロパノエート (INT-34) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0551】

ステップ 2: エチル 2-メチル-2-(2-オキソプロポキシ) プロパノエート (中間体 16) の調製

【0552】

10

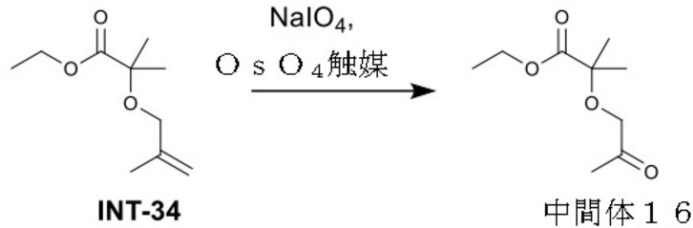
20

30

40

50

【化 2 1 2】



10

【0 5 5 3】

エチル 2-メチル-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-34) の THF および H₂O 中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O および NaIO₄ を添加する。混合物を 15℃ で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、エチル 2-メチル-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 16) を得る。

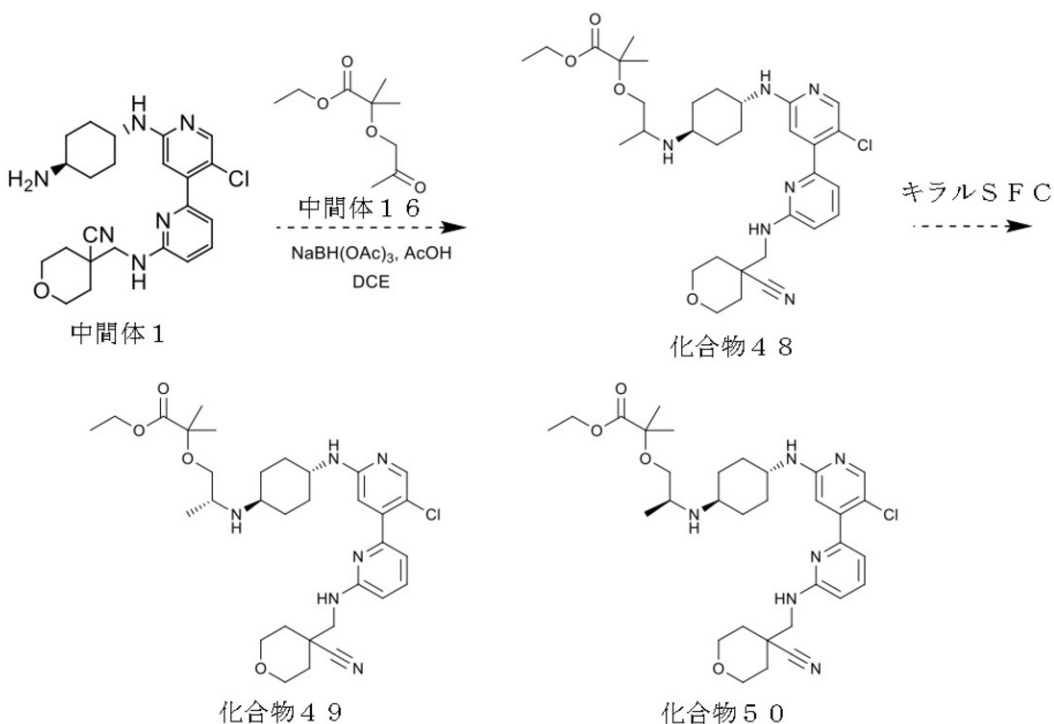
【0 5 5 4】

実施例 3 3

エチル 2-((R)-2-(((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート (化合物 49) およびエチル 2-((S)-2-(((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート (化合物 50) の合成

【0 5 5 5】

【化 2 1 3】



30

40

【0 5 5 6】

50

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)およびエチル2-メチル-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体16)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製して、エチル2-(2-((1*r*, 4*r*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート(化合物48)を得る。
【0557】

10

エチル2-(2-((1*r*, 4*r*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート(化合物48)をキラルSFCによって分離して、エチル2-((*R*)-2-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート(化合物49)およびエチル2-((*S*)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート(化合物50)を得る。
【0558】

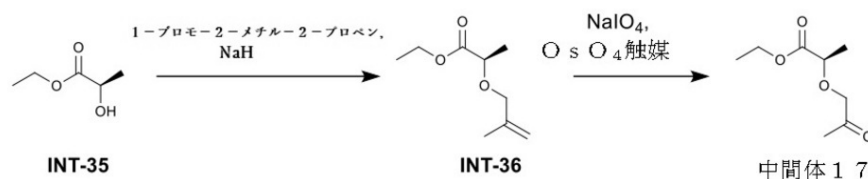
20

実施例34

エチル(*R*)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体17)の合成

【0559】

【化214】



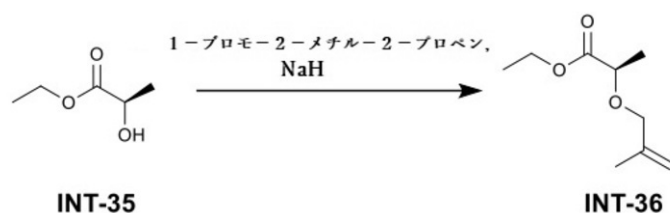
30

【0560】

ステップ1: エチル(*R*)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート(INT-36)の調製

【0561】

【化215】



40

【0562】

エチル(*R*)-2-ヒドロキシプロパノエート(INT-35)のDMF中溶液にNaHを添加し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロパンを添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc

50

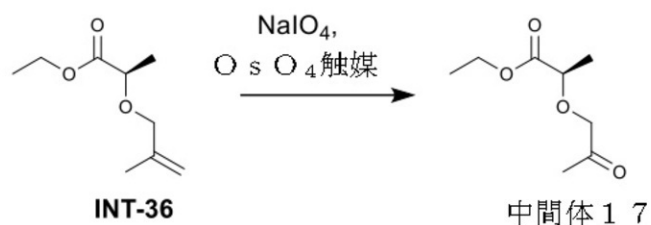
cで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル(R)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート(INT-36)を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0563】

ステップ2：エチル(R)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体17)の調製

【0564】

【化216】



10

【0565】

エチル(R)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート(INT-36)のTHFおよび H_2O 中溶液に、 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ および NaIO_4 を添加する。混合物を 15°C で4時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、エチル(R)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体17)を得る。

20

【0566】

実施例35

エチル(R)-2-((R)-2-((1r,4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物52)およびエチル(R)-2-((S)-2-((1r,4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物53)の合成

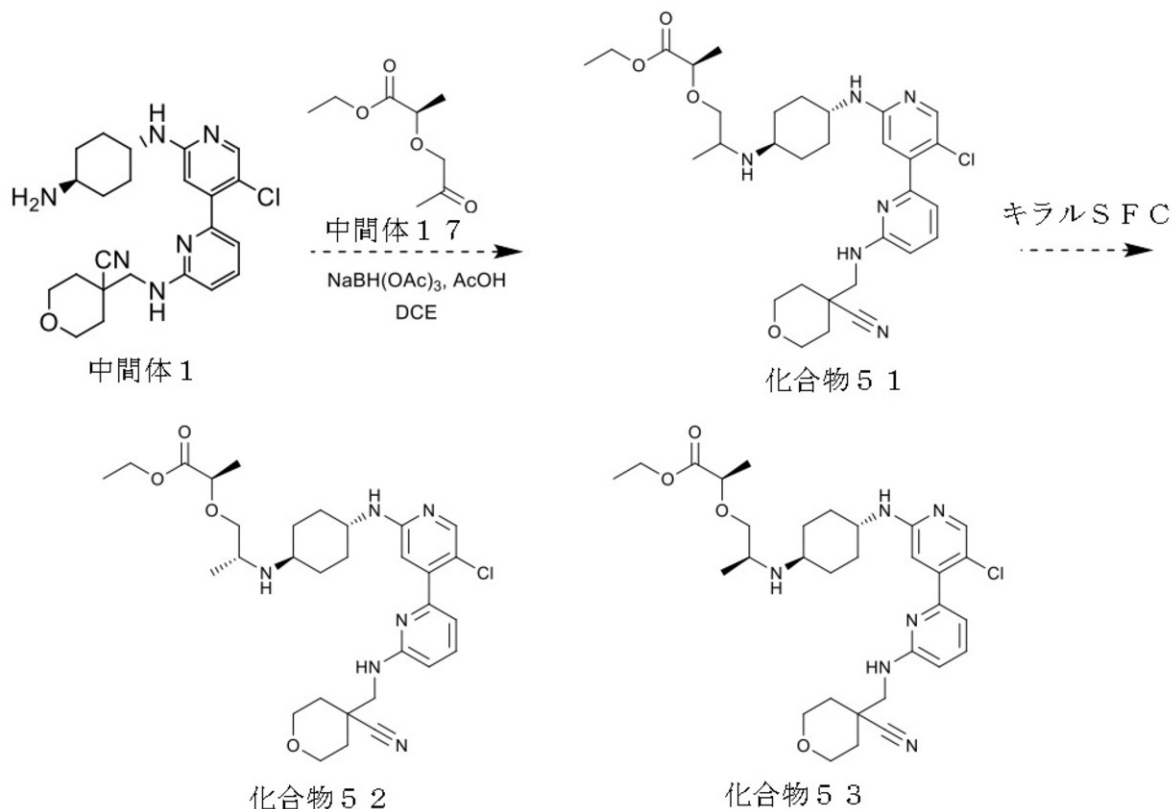
30

【0567】

40

50

【化 2 1 7】



10

20

【0568】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)およびエチル(R)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体17)のDCE中溶液に、HOAcおよび $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製して、エチル(2R)-2-(2-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物51)を得る。

30

【0569】

エチル(2R)-2-(2-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物51)をキラルSFCによって分離して、エチル(R)-2-((R)-2-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物52)およびエチル(R)-2-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物53)を得る。

40

【0570】

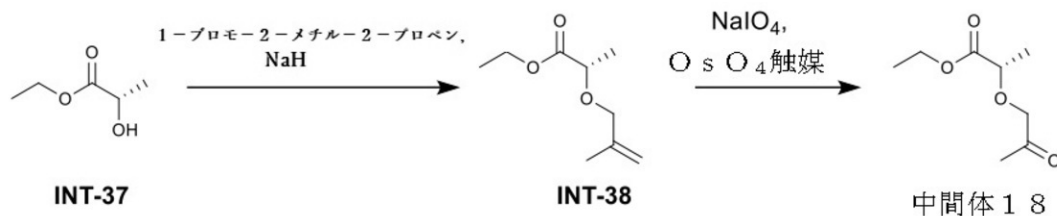
実施例36

エチル(S)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体18)の合成

【0571】

50

【化 2 1 8】

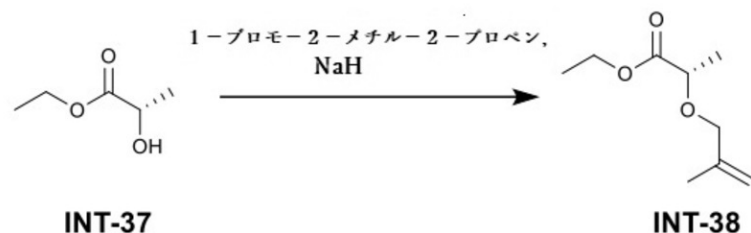


【0 5 7 2】

ステップ 1：エチル（S）-2-（（2-メチルアリル）オキシ）プロパノエート（INT-38）の調製 10

【0 5 7 3】

【化 2 1 9】



20

【0 5 7 4】

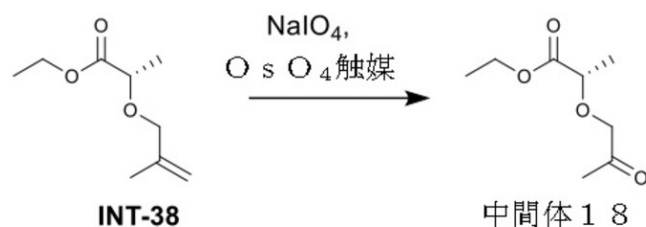
エチル（S）-2-ヒドロキシプロパノエート（INT-37）の DMF 中溶液に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル（S）-2-（（2-メチルアリル）オキシ）プロパノエート（INT-38）を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0 5 7 5】

ステップ 2：エチル（S）-2-（2-オキソプロポキシ）プロパノエート（中間体 18）の調製 30

【0 5 7 6】

【化 2 2 0】



40

【0 5 7 7】

エチル（S）-2-（（2-メチルアリル）オキシ）プロパノエート（INT-38）の THF および H₂O 中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O および NaIO₄ を添加する。混合物を 15℃ で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、エチル（S）-2-（2-オキソプロポキシ）プロパノエート（中間体 18）を得る。

50

【0578】

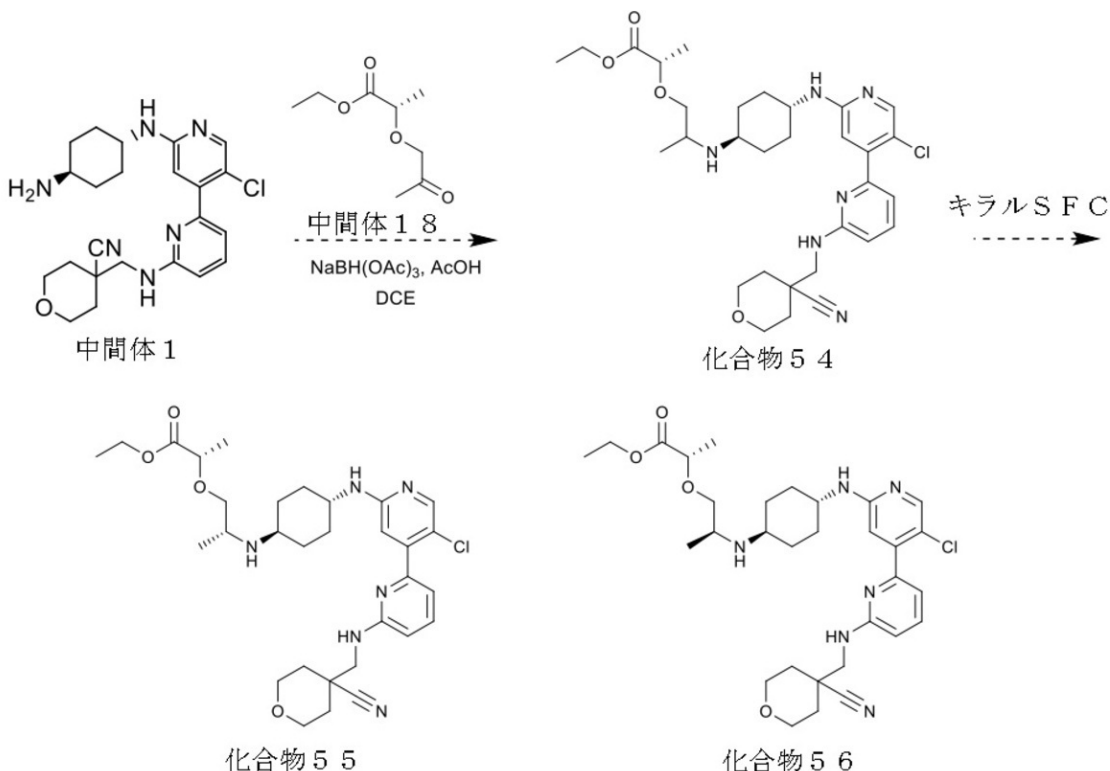
実施例 37

エチル (S) - 2 - ((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 55) およびエチル (S) - 2 - ((S) - 2 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 56) の合成

【0579】

10

【化221】



20

30

【0580】

4 - [[[6 - [2 - [(4 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - 5 - クロロ - 4 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 1) およびエチル (S) - 2 - (2 - オキソプロポキシ) プロパノエート (中間体 18) の DCE 中溶液に、HOAc および NaBH(OAc)₃ を添加する。混合物を 20℃ で 36 時間攪拌する。混合物を水によって 0℃ でクエンチし、これを DCM で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取 HPLC によって精製して、エチル (2S) - 2 - (2 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 54) を得る。

40

【0581】

エチル (2S) - 2 - (2 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 54) をキラル SFC によって分離して、エチル (S) - 2 - ((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 55) を得る。

50

シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 55) およびエチル (S) - 2 - ((S) - 2 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 56) を得る。

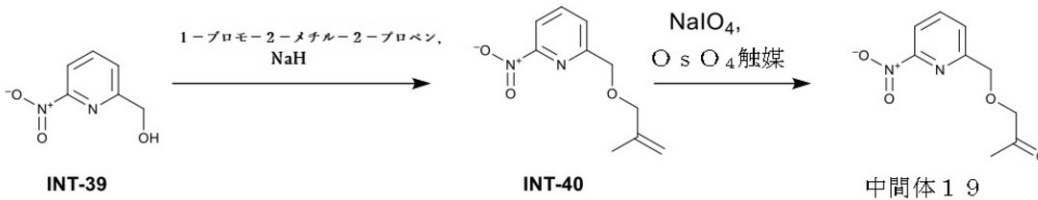
【0582】

実施例 38

1 - ((6 - ニトロピリジン - 2 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - オン (中間体 19) の合成

【0583】

【化222】

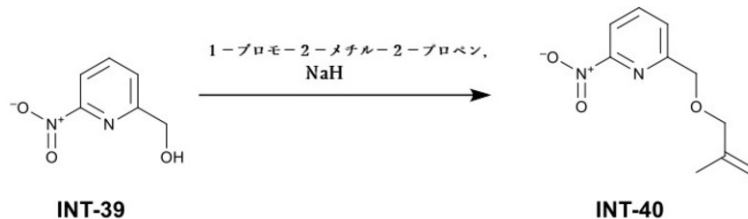


【0584】

ステップ 1: 2 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 6 - ニトロピリジン (INT - 40) の調製

【0585】

【化223】



【0586】

(6 - ニトロピリジン - 2 - イル) メタノール (INT - 39) の DMF 中溶液に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1 - ブロモ - 2 - メチル - 2 - プロペン を添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (((2 - メチルアリル) オキシ) メチル) - 6 - ニトロピリジン (INT - 40) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0587】

ステップ 2: エチル (S) - 2 - (2 - オキソプロポキシ) プロパノエート (中間体 19) の調製

【0588】

10

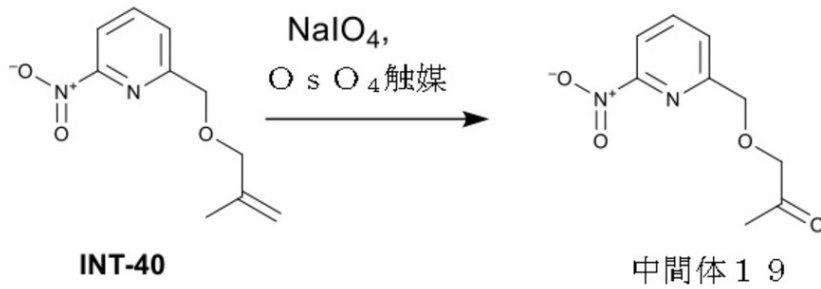
20

30

40

50

【化 2 2 4】



10

【0 5 8 9】

2-((2-メチルアリル)オキシ)メチル)-6-ニトロピリジン (INT-40) の THF および H₂O 中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O および NaIO₄ を添加する。混合物を 15℃ で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、エチル (S)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 19) を得る。

【0 5 9 0】

実施例 3 9

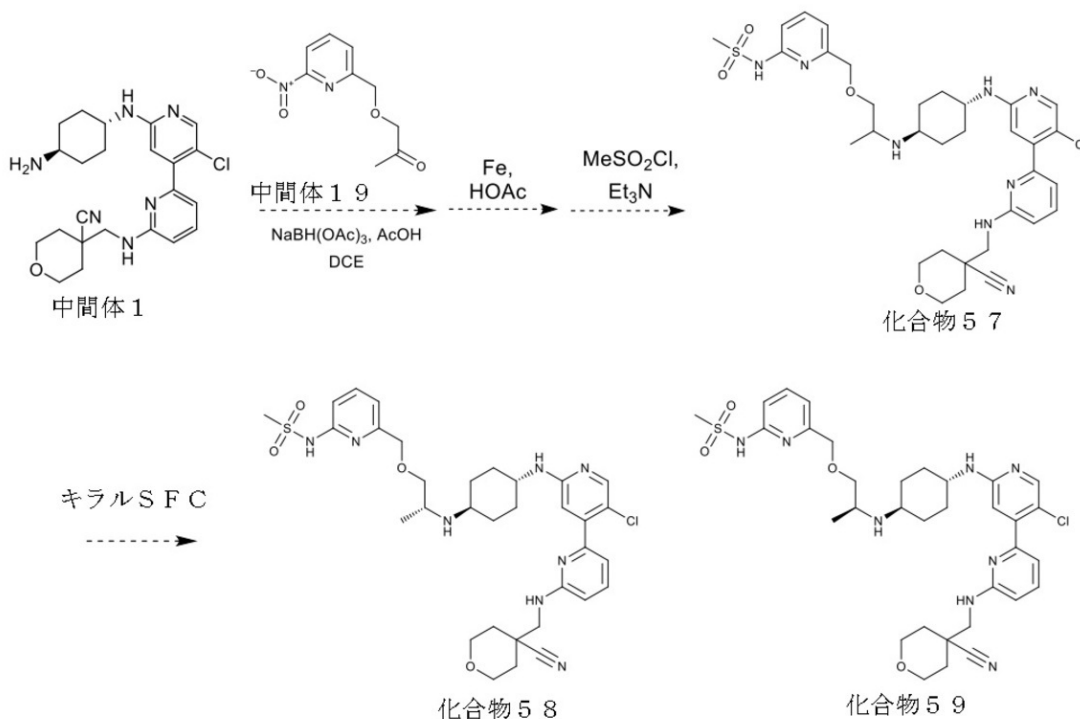
N-(6-((R)-2-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド (化合物 58) および N-(6-((S)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド (化合物 59) の合成

【0 5 9 1】

【化 2 2 5】

20

30



40

50

【0592】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)およびエチル(S)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体19)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製し、鉄および酢酸で還元し、メタンスルホンクロリドおよびトリエチルアミンでメシル化して、N-(6-((2-((1r, 4r)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物57)を得る。

10

【0593】

N-(6-((2-((1r, 4r)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物57)をキラルSFCによって分離して、N-(6-((R)-2-((1r, 4R)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物58)およびN-(6-((S)-2-((1r, 4S)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物59)を得る。

20

【0594】

実施例40

エチル(R)-3-((1r, 4R)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物61)およびエチル(S)-3-((1r, 4S)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物62)の合成

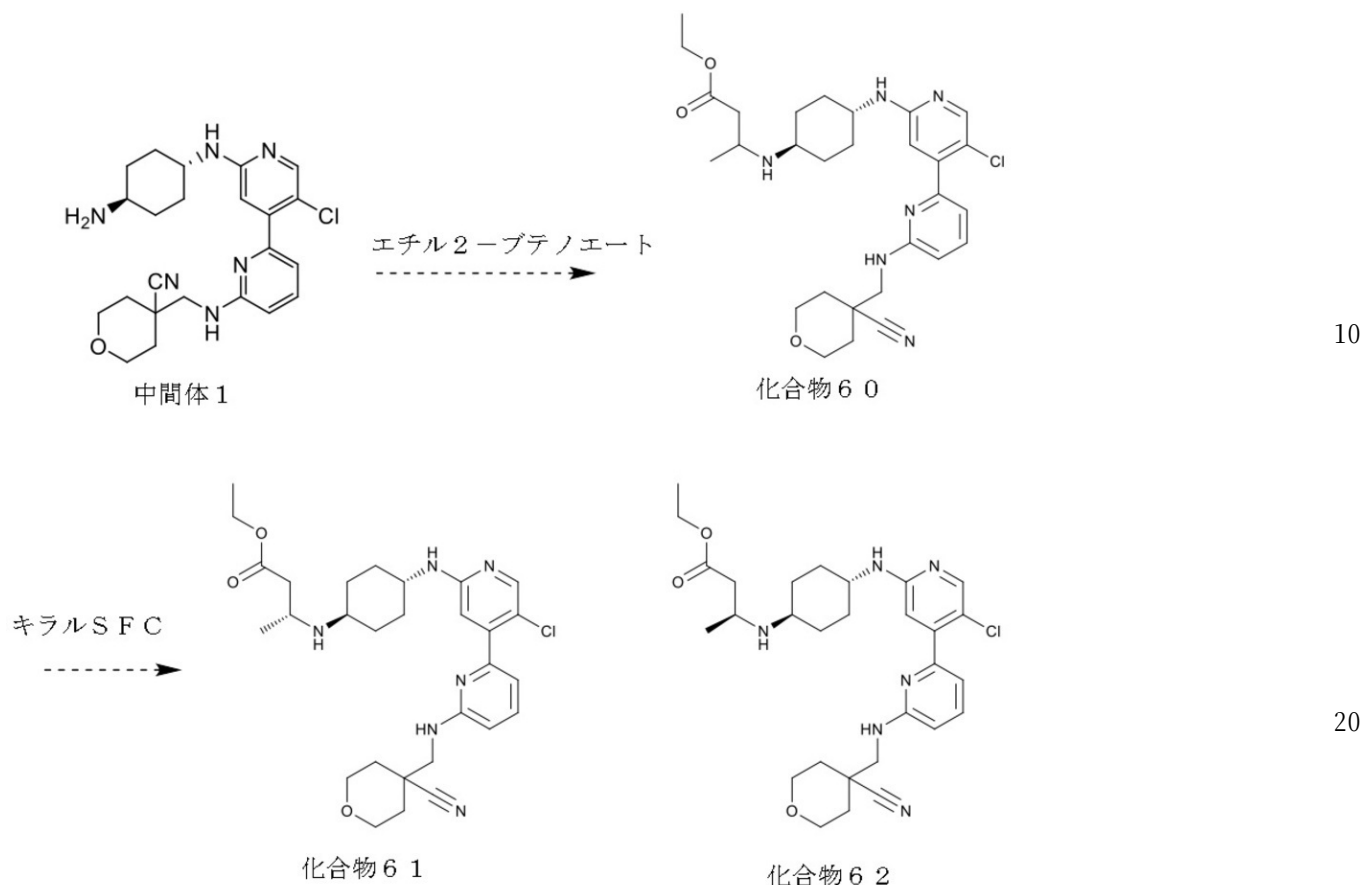
30

【0595】

40

50

【化 2 2 6】



【0 5 9 6】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体 1)をエチル 2-ブテノエートで処理して、エチル 3-((1*r*, 4*r*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物 6 0)を得る。

30

【0 5 9 7】

エチル 3-((1*r*, 4*r*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物 6 0)をキラル S F C によって分離して、エチル (R)-3-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物 6 1)およびエチル (S)-3-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物 6 2)を得る。

40

【0 5 9 8】

実施例 4 1

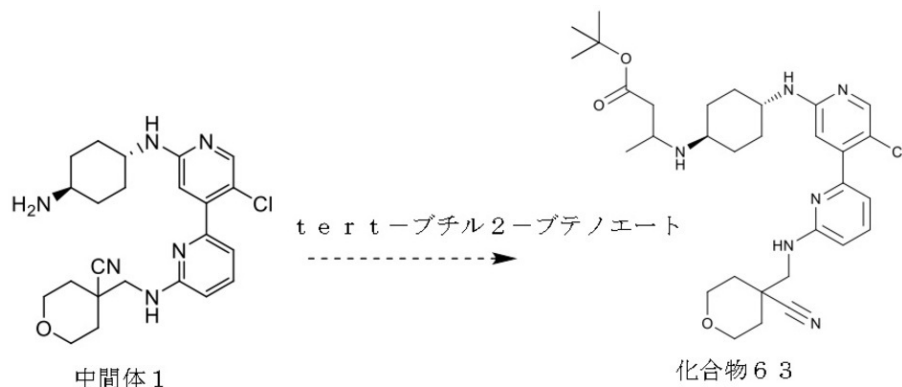
tert-ブチル (R)-3-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物 6 4)および tert-ブチル (S)-3-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,

50

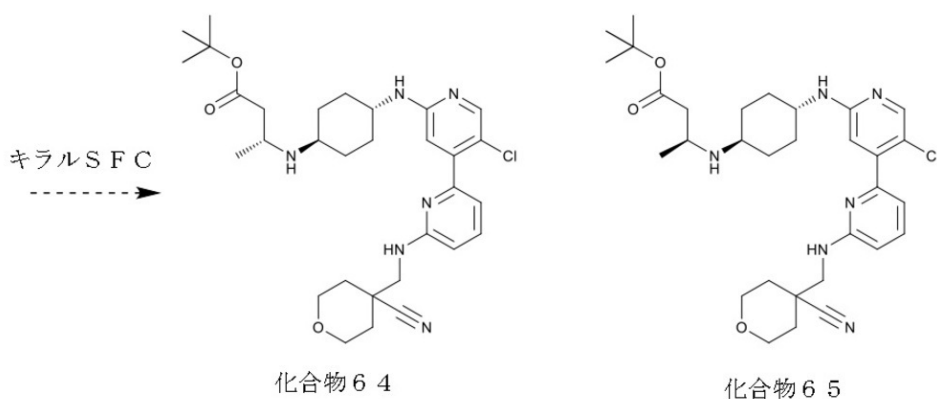
4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物65)の合成

【0599】

【化227】



10



20

【0600】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)をtert-ブチル2-ピテノエートで処理して、tert-ブチル3-((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物63)を得る。

30

【0601】

tert-ブチル3-((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物63)をキラルSFCによって分離して、tert-ブチル(R)-3-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物64)およびtert-ブチル(S)-3-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタノエート(化合物65)を得る。

40

【0602】

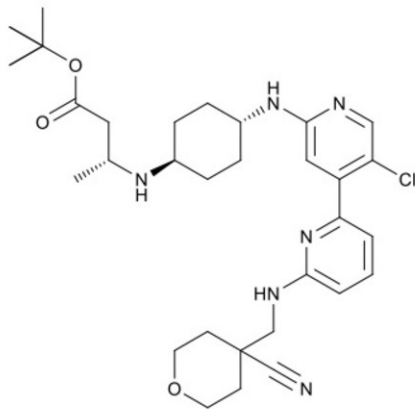
実施例42

(R)-3-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタン酸(化合物66)の合成

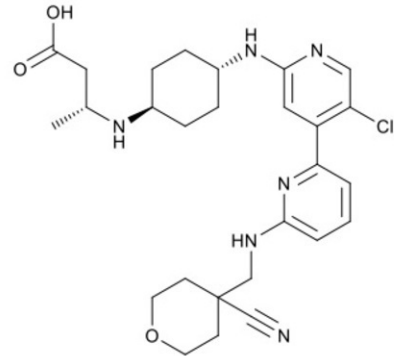
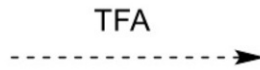
50

【0603】

【化228】



化合物 6 4



化合物 6 6

10

【0604】

tert-ブチル (R) - 3 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) ブタノエート (化合物 6 4) をトリフルオロ酢酸で処理して、(R) - 3 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) ブタン酸 (化合物 6 6) を得る。

20

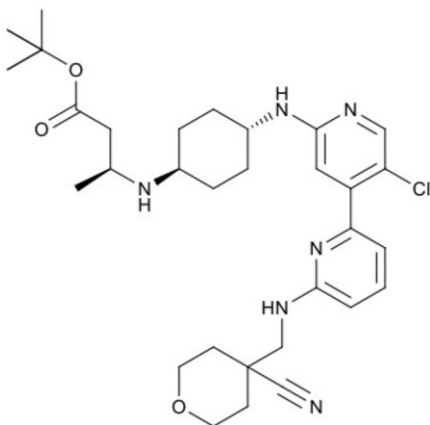
【0605】

実施例 4 3

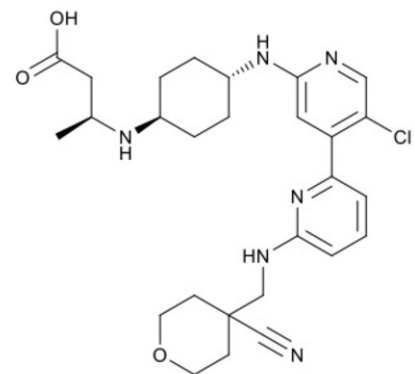
(S) - 3 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) ブタン酸 (化合物 6 7) の合成

【0606】

【化229】



化合物 6 5

TFA
----->

化合物 6 7

40

【0607】

tert-ブチル (S) - 3 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) ブタノエート (化合物 6

50

5) をトリフルオロ酢酸で処理して、(S) - 3 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) ブタン酸 (化合物67) を得る。

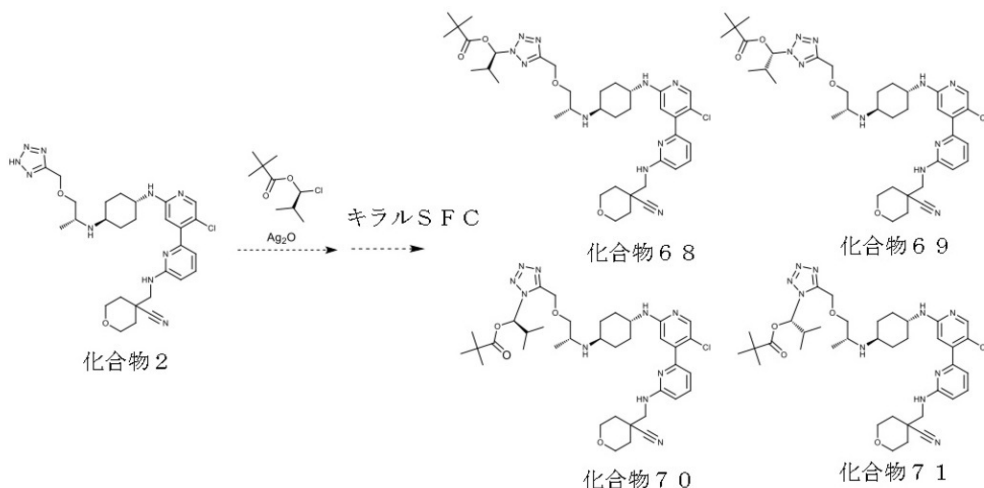
【0608】

実施例44

(R) - 1 - (5 - (((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピルピバレート (化合物68)、(S) - 1 - (5 - (((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピルピバレート (化合物69)、4 - (((5' - クロロ - 2' - (((1R, 4r) - 4 - ((R) - 1 - ((1 - ((R) - 1 - ((3, 3 - ジメチルブタ - 1 - エン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルプロピル) - 1H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物70)、および (S) - 1 - (5 - (((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル) - 1H - テトラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロピルピバレート (化合物71) の合成

【0609】

【化230】



【0610】

4 - (((2' - (((1R, 4r) - 4 - (((R) - 1 - ((2H - テトラゾール - 5 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 5' - クロロ - [2, 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物2) を、(S) - 1 - クロロ - 2 - メチルプロピルピバレートおよび Ag₂O で処理し、キラル SFC によって分離して、(R) - 1 - (5 - (((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) - 2 - メチルプロピルピバレート (化合物68)、(S) - 1 - (5 - (((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シア

ノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-メチルプロピルピバレート(化合物69)、4-((5'-クロロ-2'-((1R,4r)-4-((R)-1-((1-((R)-1-((3,3-ジメチルブタ-1-エン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物70)、および(S)-1-(5-((R)-2-((1r,4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)-2-メチルプロピルピバレート(化合物71)を得る。

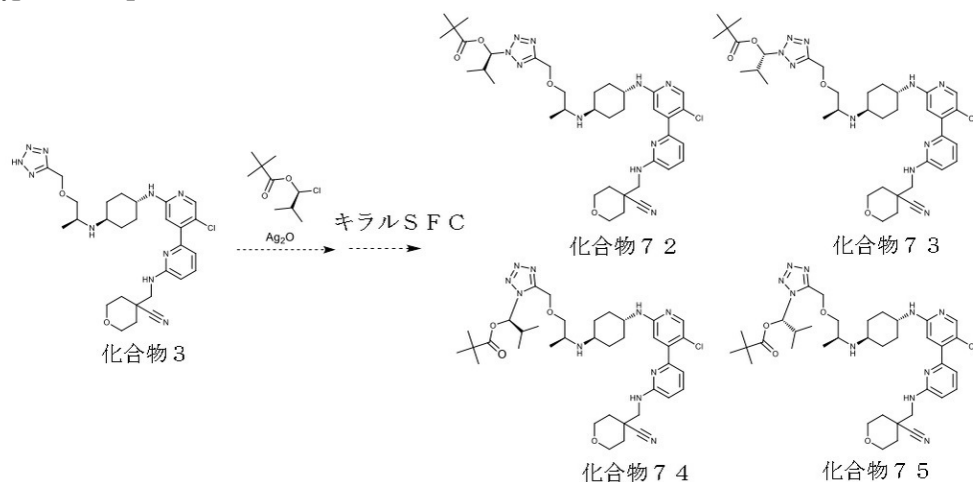
【0611】

実施例45

(R)-1-(5-((S)-2-((1r,4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-メチルプロピルピバレート(化合物72)、(S)-1-(5-((S)-2-((1r,4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-2H-テトラゾール-2-イル)-2-メチルプロピルピバレート(化合物73)、4-((5'-クロロ-2'-((1S,4r)-4-((S)-1-((1-((R)-1-((3,3-ジメチルブタ-1-エン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロピル)-1H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物74)、および(S)-1-(5-((S)-2-((1r,4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)メチル)-1H-テトラゾール-1-イル)-2-メチルプロピルピバレート(化合物75)の合成

【0612】

【化231】



【0613】

4-((2'-((1S,4r)-4-((S)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'

ークロロー〔2, 4′-ビピリジン〕-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2 H
 -ピラン-4-カルボニトリル (化合物 3) を、(S)-1-クロロ-2-メチルプロピ
 ルピバレートおよび Ag_2O で処理し、キラル SFC によって分離して、(R)-1-(
 5-(((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5′-クロロ-6-(((4-シア
 ノテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ)-〔2, 4′-ビピリジン
 〕-2′-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル)-2 H-テト
 ラゾール-2-イル)-2-メチルプロピルピバレート (化合物 72)、(S)-1-(
 5-(((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5′-クロロ-6-(((4-シア
 ノテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ)-〔2, 4′-ビピリジン
 〕-2′-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル)-2 H-テト
 ラゾール-2-イル)-2-メチルプロピルピバレート (化合物 73)、4-(((5′
 -クロロ-2′-(((1S, 4r)-4-(((S)-1-((1-((R)-1-(
 (3, 3-ジメチルブター-1-エン-2-イル) オキシ)-2-メチルプロピル)-1 H
 -テトラゾール-5-イル) メトキシ) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル)
 アミノ)-〔2, 4′-ビピリジン〕-6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2 H
 -ピラン-4-カルボニトリル (化合物 74)、および (S)-1-(5-(((S)-
 2-(((1r, 4S)-4-((5′-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-
 2 H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ)-〔2, 4′-ビピリジン〕-2′-イル) ア
 ミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) メチル)-1 H-テトラゾール-1-イル
)-2-メチルプロピルピバレート (化合物 75) を得る。

10

20

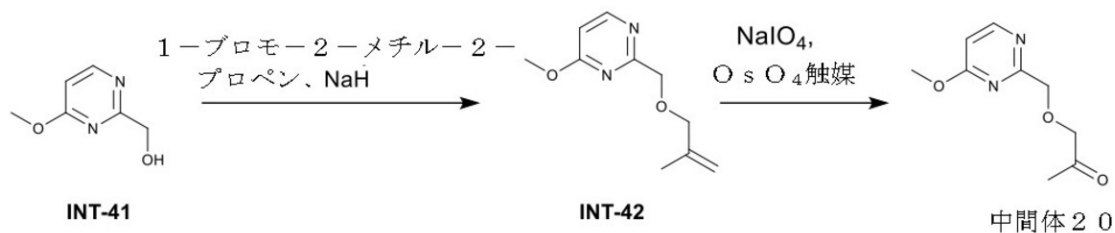
【0614】

実施例 46

1-((4-メトキシピリミジン-2-イル) メトキシ) プロパン-2-オン (中間体 2
 0) の合成

【0615】

【化232】



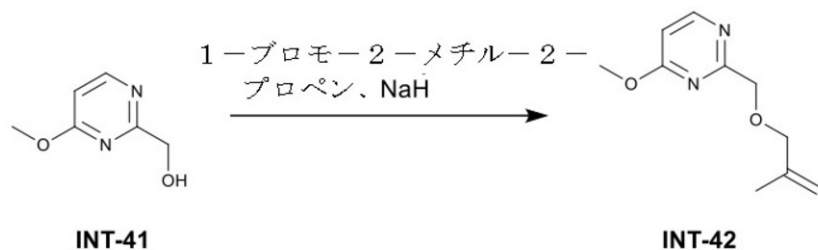
30

【0616】

ステップ 1：4-メトキシ-2-(((2-メチルアリル) オキシ) メチル) ピリミジ
 ン (INT-42) の調製

【0617】

【化233】



40

【0618】

(4-メトキシピリミジン-2-イル) メタノール (INT-41) の DMF 中溶液に
 NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2

50

ープロパンを添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-メトキシ-2-((2-メチルアリル)オキシ)メチル)ピリミジン(INT-42)を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

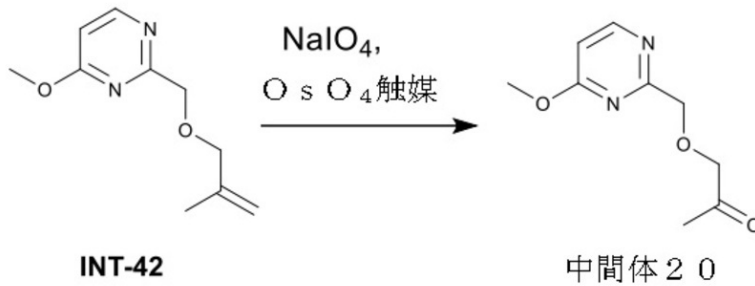
【0619】

ステップ2：1-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-オン(中間体20)の調製

【0620】

【化234】

10



20

【0621】

4-メトキシ-2-((2-メチルアリル)オキシ)メチル)ピリミジン(INT-42)のTHFおよびH₂O中溶液に、K₂OsO₄・2H₂OおよびNaIO₄を添加する。混合物を15℃で4時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相をNa₂S₂O₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-オン(中間体20)を得る。

【0622】

実施例47

30

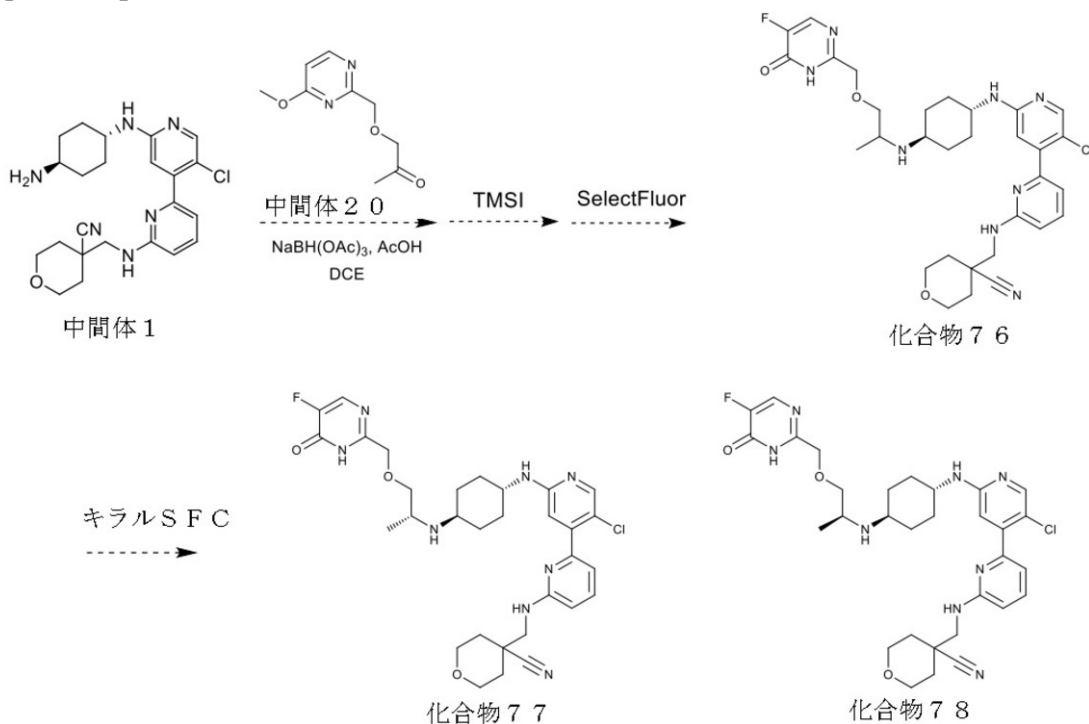
4-(((5'-クロロ-2'-((1R,4r)-4-((R)-1-((5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物77)および4-(((5'-クロロ-2'-((1S,4r)-4-((S)-1-((5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物78)の合成

【0623】

40

50

【化 2 3 5】



10

20

【0 6 2 4】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)および1-((4-メトキシピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-オン(中間体20)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製し、TMSIでシリル化し、SelectFluorでフッ素化して、4-((5'-クロロ-2'-((1r, 4r)-4-((1-((5-フルオロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物76)を得る。

30

【0 6 2 5】

4-((5'-クロロ-2'-((1r, 4r)-4-((1-((5-フルオロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物76)をキラルSFCによって分離して、4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4r)-4-((R)-1-((5-フルオロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物77)および4-((5'-クロロ-2'-((1S, 4r)-4-((S)-1-((5-フルオロ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-2-イル)メトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物78)を得る。

40

【0 6 2 6】

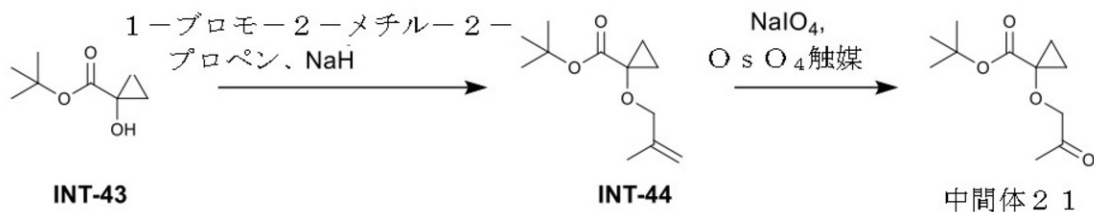
実施例 4 8

50

tert-ブチル 1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート
(中間体 21) の合成

【0627】

【化236】



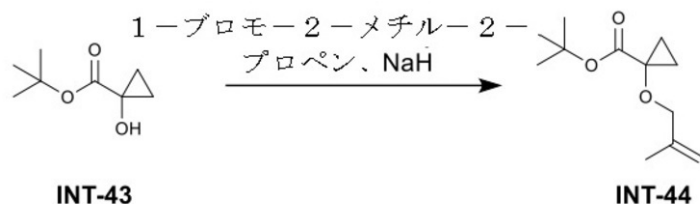
10

【0628】

ステップ1：**tert**-ブチル 1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-44) の調製

【0629】

【化237】



20

【0630】

tert-ブチル 1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-43) の DMF 中溶液に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブromo-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、**tert**-ブチル 1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-44) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

30

【0631】

ステップ2：**tert**-ブチル 1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (中間体 21) の調製

【0632】

【化238】



40

【0633】

tert-ブチル 1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (INT-44) の THF および H₂O 中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O および NaIO₄ を添加する。混合物を 15℃ で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマ

50

トグラフィーによって精製して、tert-ブチル 1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (中間体 21) を得る。

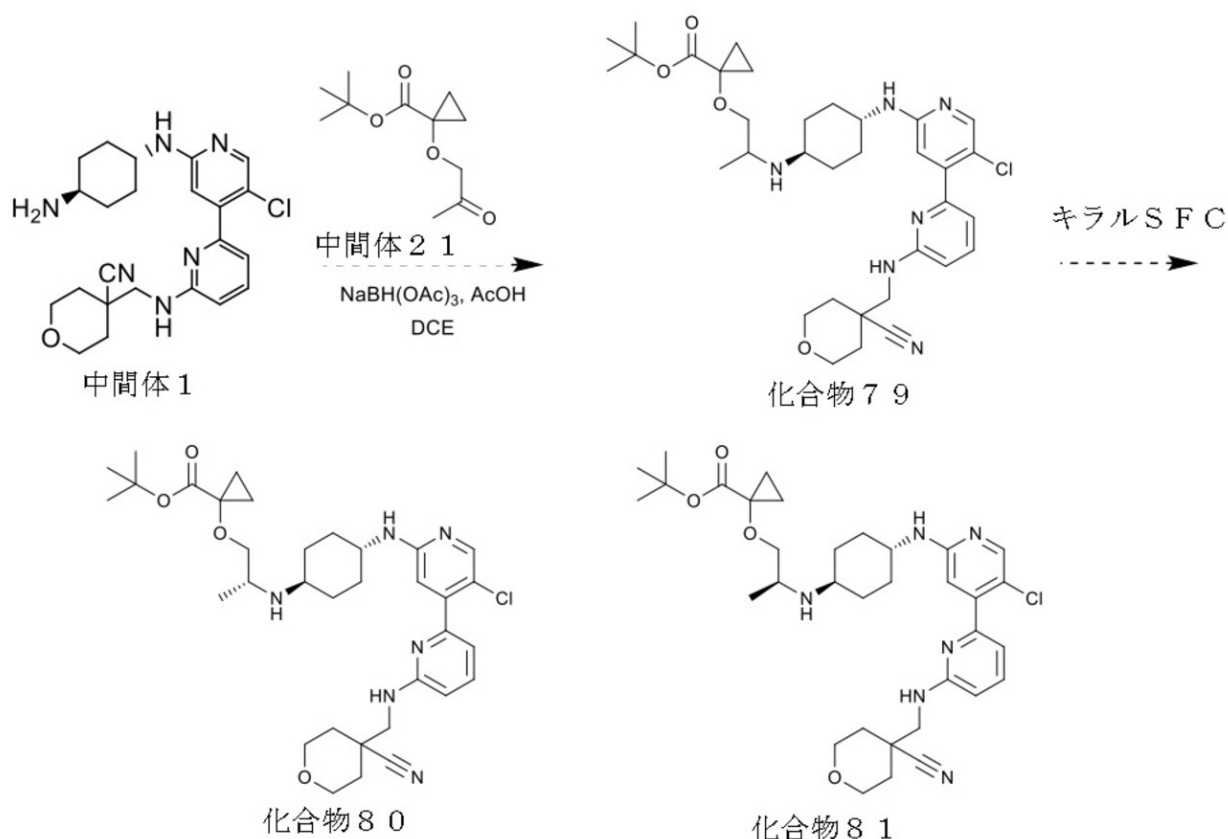
【0634】

実施例 49

tert-ブチル 1-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 80) および tert-ブチル 1-((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 81) の合成

【0635】

【化239】



【0636】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル (中間体 1) および tert-ブチル 1-(2-オキソプロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (中間体 21) の DCE 中溶液に、HOAc および NaBH(OAc)₃ を添加する。混合物を 20℃ で 36 時間攪拌する。混合物を水によって 0℃ でクエンチし、これを DCM で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取 HPLC によって精製して、tert-ブチル 1-((R)-2-(((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 79) を得る。

【0637】

tert-ブチル 1-((2-(((1r, 4r)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 79) をキラル SFC によって分離して、tert-ブチル 1-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 80) および tert-ブチル 1-((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 81) を得る。

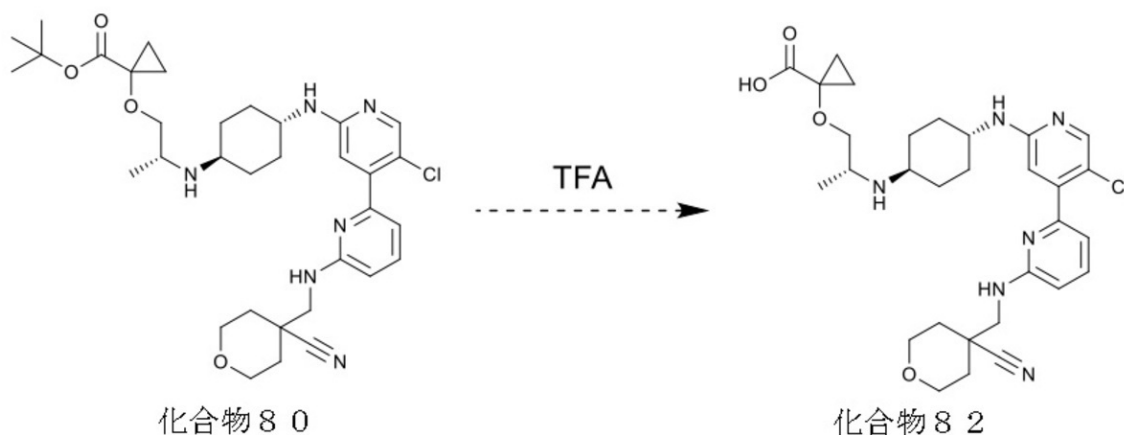
【0638】

実施例 50

(R)-3-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタン酸 (化合物 66) の合成

【0639】

【化240】



【0640】

tert-ブチル 1-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 80) をトリフルオロ酢酸で処理して、1-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (化合物 82) を得る。

【0641】

実施例 51

(S)-3-(((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-(((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ブタン酸 (化合物 67) の合成

【0642】

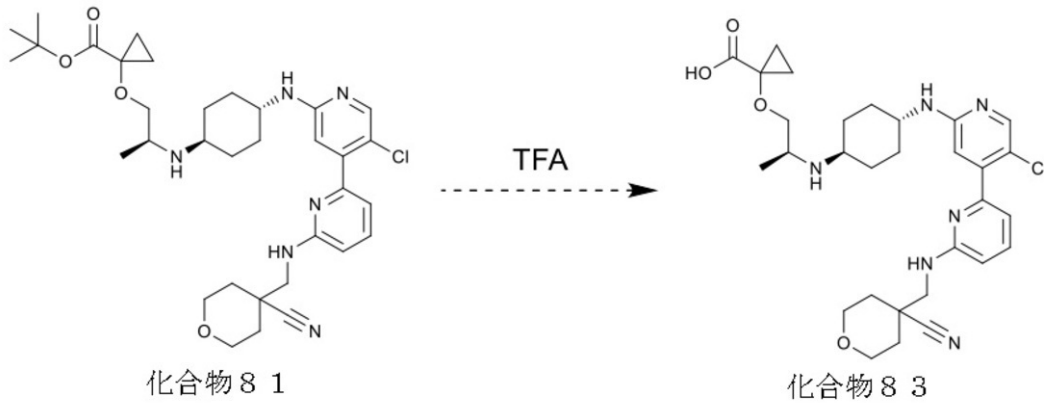
20

30

40

50

【化 2 4 1】



10

【0 6 4 3】

tert-ブチル 1-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボキシレート (化合物 8 1) をトリフルオロ酢酸で処理して、1-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)シクロプロパン-1-カルボン酸 (化合物 8 3) を得る。

20

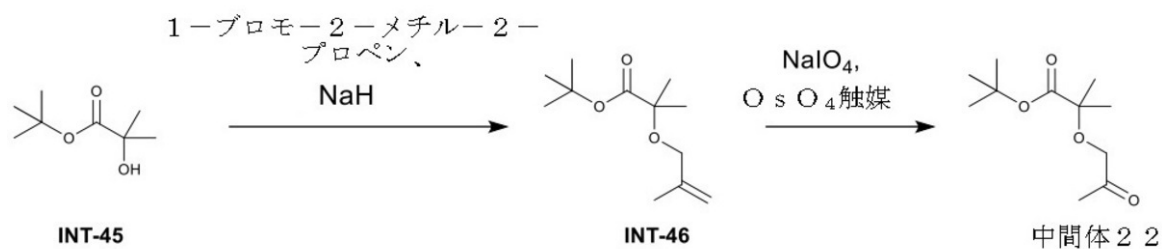
【0 6 4 4】

実施例 5 2

tert-ブチル 2-メチル-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 2 2) の合成

【0 6 4 5】

【化 2 4 2】



30

【0 6 4 6】

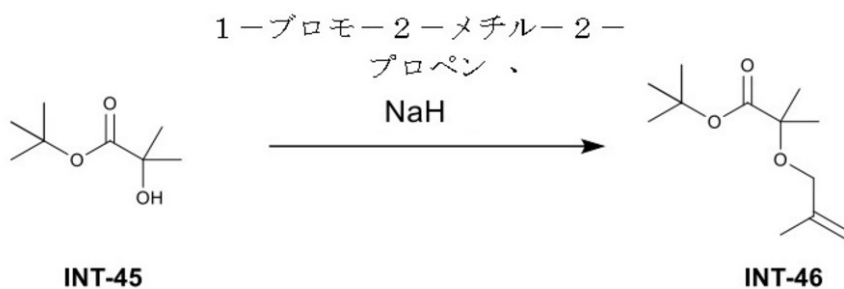
ステップ 1: tert-ブチル 2-メチル-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-4 6) の調製

40

【0 6 4 7】

50

【化 2 4 3】



10

【0 6 4 8】

tert-ブチル 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノエート (INT-45) の DMF 中溶液に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 2-メチル-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-46) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

20

【0 6 4 9】

ステップ 2: tert-ブチル 2-メチル-2-((2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 2 2) の調製

【0 6 5 0】

【化 2 4 4】



30

【0 6 5 1】

tert-ブチル 2-メチル-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-46) の THF および H₂O 中溶液に、K₂OsO₄・2H₂O および NaIO₄ を添加する。混合物を 15℃ で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 2-メチル-2-((2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 2 2) を得る。

40

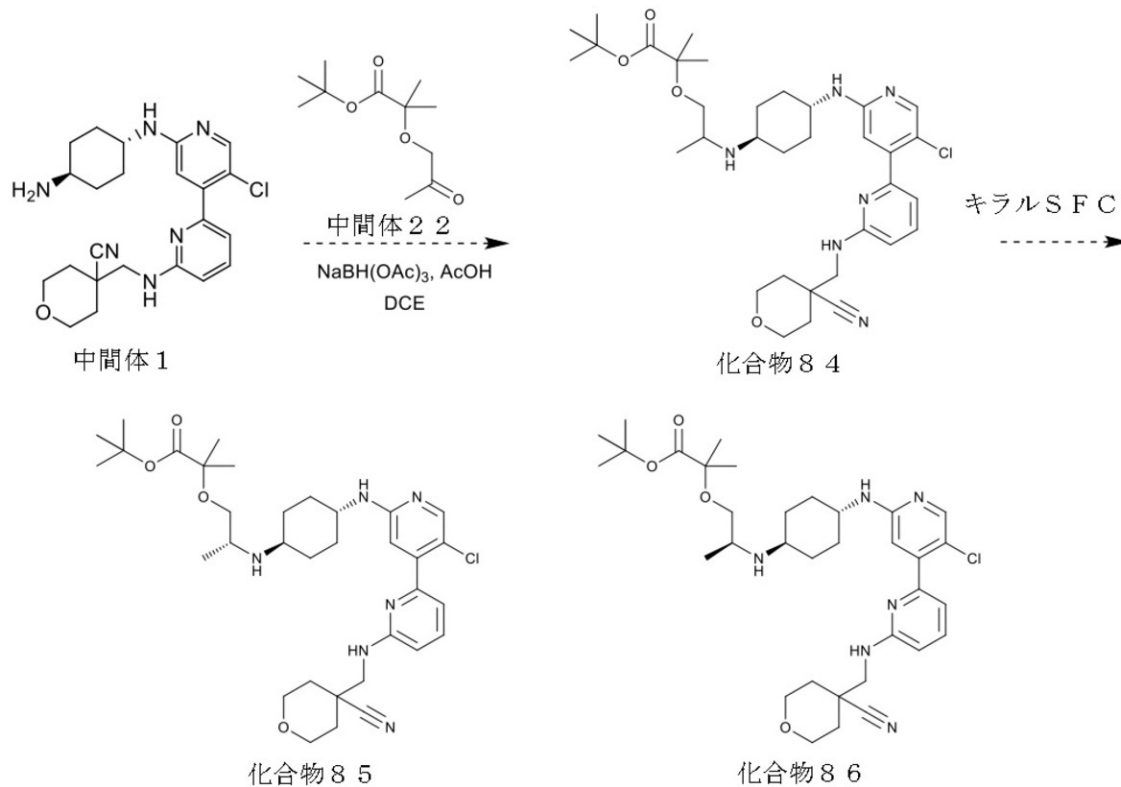
【0 6 5 2】

実施例 5 3

tert-ブチル 2-((R)-2-(((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート (化合物 8 5) および tert-ブチル 2-((S)-2-(((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロ

50

ヘキシル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルプロパノエート (化合物 8 6) の合成
 【 0 6 5 3 】
 【 化 2 4 5 】



10

20

【 0 6 5 4 】

4 - [[[6 - [2 - [(4 - アミノシクロヘキシル) アミノ] - 5 - クロロ - 4 - ピリジル] - 2 - ピリジル] アミノ] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 1) および tert - ブチル 2 - メチル - 2 - (2 - オキソプロポキシ) プロパノエート (中間体 22) の D C E 中溶液に、H O A c および N a B H (O A c)₃ を添加する。混合物を 20 °C で 36 時間攪拌する。混合物を水によって 0 °C でクエンチし、これを D C M で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取 H P L C によって精製して、tert - ブチル 2 - (2 - (((1 r , 4 r) - 4 - ((5 ' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルプロパノエート (化合物 8 4) を得る。

30

【 0 6 5 5 】

tert - ブチル 2 - (2 - (((1 r , 4 r) - 4 - ((5 ' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルプロパノエート (化合物 8 4) をキラル S F C によって分離して、tert - ブチル 2 - ((R) - 2 - (((1 r , 4 R) - 4 - ((5 ' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルプロパノエート (化合物 8 5) および tert - ブチル 2 - ((S) - 2 - (((1 r , 4 S) - 4 - ((5 ' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) - 2 - メチルプロパノエート (化合物 8 6) を得る。

40

【 0 6 5 6 】

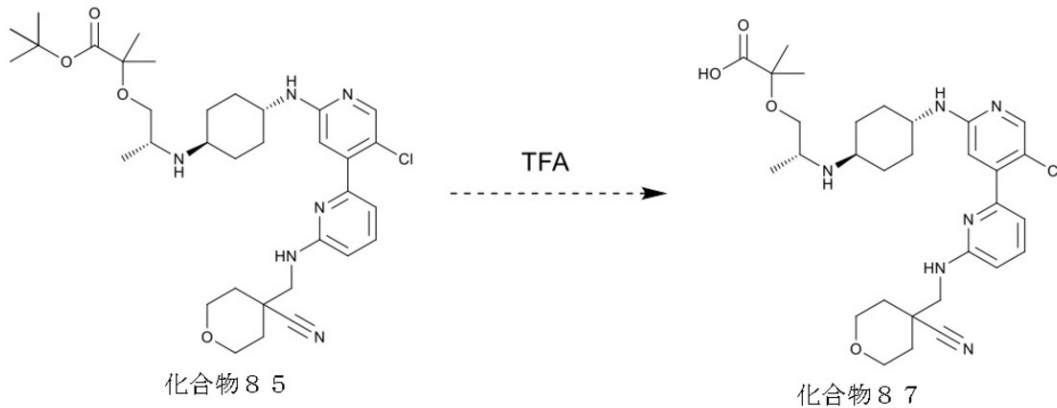
50

実施例 5 4

tert-ブチル 2-((R)-2-(((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパン酸 (化合物 8 7) の合成

【0657】

【化246】



10

【0658】

tert-ブチル 2-((R)-2-(((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート (化合物 8 5) をトリフルオロ酢酸で処理して、2-((R)-2-(((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパン酸 (化合物 8 7) を得る。

20

【0659】

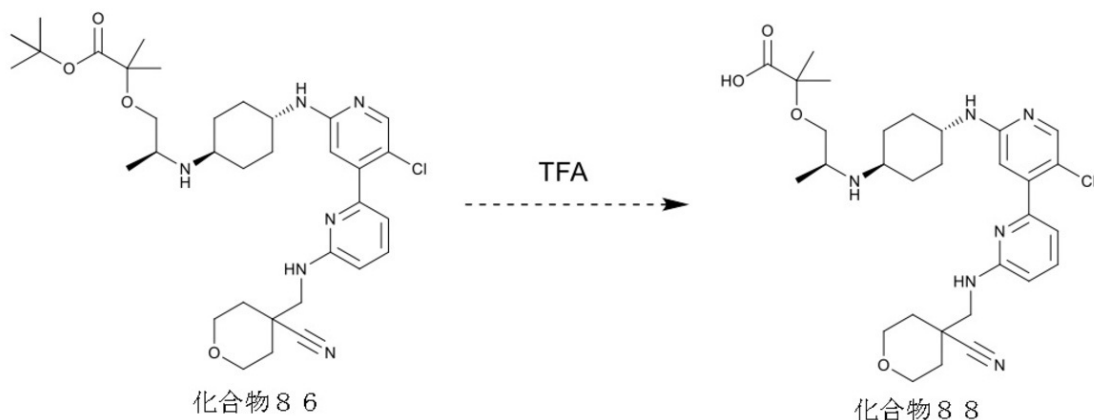
実施例 5 5

tert-ブチル 2-((S)-2-(((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパン酸 (化合物 8 8) の合成

30

【0660】

【化247】



40

【0661】

50

tert-ブチル 2-((*S*)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパノエート (化合物 86) をトリフルオロ酢酸で処理して、2-((*S*)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)-2-メチルプロパン酸 (化合物 88) を得る。

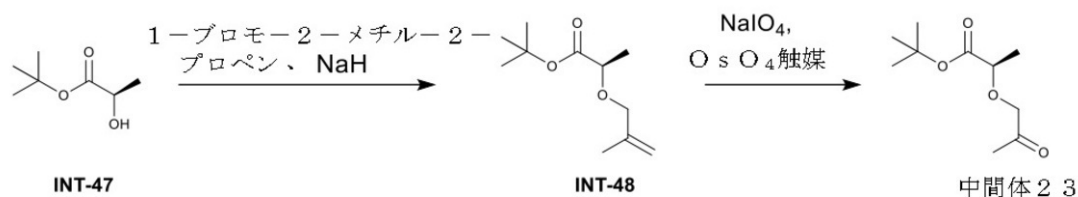
【0662】

実施例 56

tert-ブチル (R)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 23) の合成

【0663】

【化248】

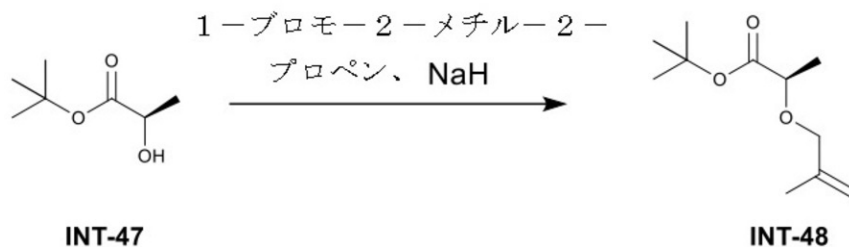


【0664】

ステップ 1: *tert*-ブチル (R)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-48) の調製

【0665】

【化249】



【0666】

tert-ブチル (R)-2-ヒドロキシプロパノエート (INT-47) の DMF 溶液中に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル (R)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-48) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0667】

ステップ 2: *tert*-ブチル (R)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 23) の調製

【0668】

10

20

30

40

50

【化 2 5 0】



【0 6 6 9】

10

tert-ブチル (R) - 2 - ((2 - メチルアリル) オキシ) プロパノエート (INT - 4 8) の THF および H₂O 中溶液に、K₂O s O₄ · 2 H₂O および Na IO₄ を添加する。混合物を 1 5 °C で 4 時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を Na₂S₂O₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (R) - 2 - (2 - オキソプロポキシ) プロパノエート (中間体 2 3) を得る。

【0 6 7 0】

実施例 5 7

tert-ブチル (R) - 2 - ((R) - 2 - (((1 r , 4 R) - 4 - ((5 ' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 9 0) および tert-ブチル (R) - 2 - ((S) - 2 - (((1 r , 4 S) - 4 - ((5 ' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2 , 4 ' - ビピリジン] - 2 ' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 9 1) の合成

20

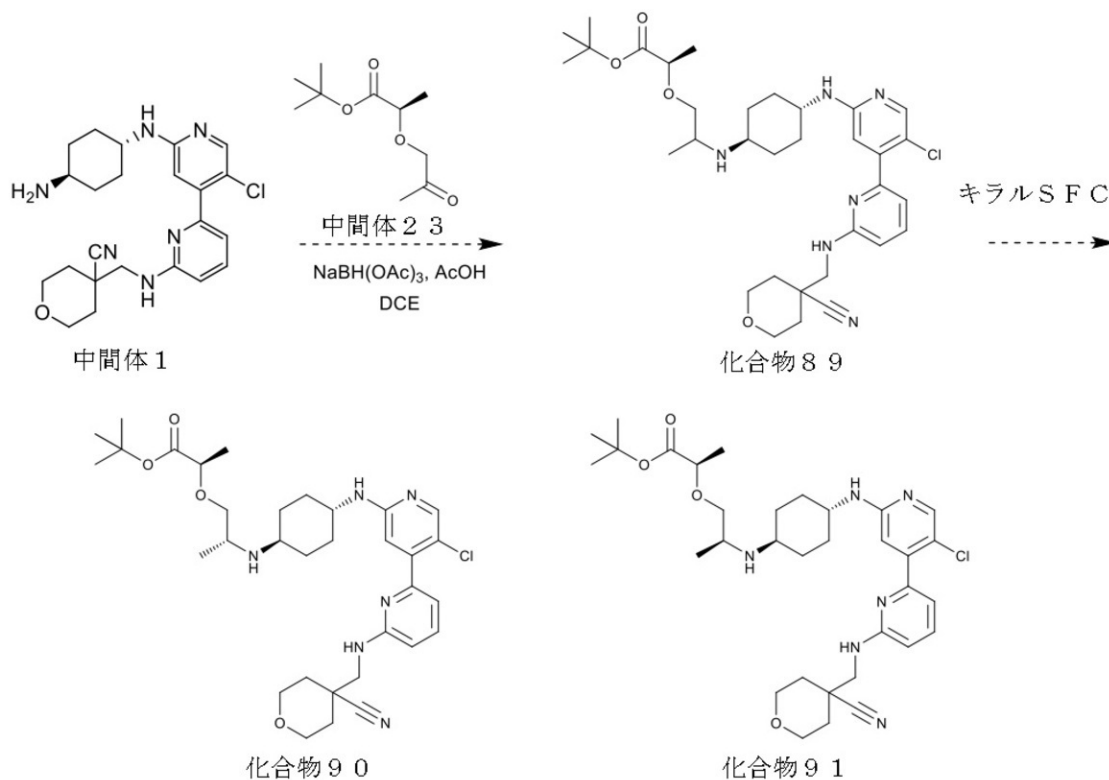
【0 6 7 1】

30

40

50

【化 2 5 1】



10

20

【0 6 7 2】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)およびtert-ブチル(R)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体23)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製して、tert-ブチル(2R)-2-(2-((1r, 4R)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物89)を得る。

30

【0 6 7 3】

tert-ブチル(2R)-2-(2-((1r, 4R)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物89)をキラルSFCによって分離して、tert-ブチル(R)-2-((R)-2-((1r, 4R)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物90)およびtert-ブチル(R)-2-((S)-2-((1r, 4S)-4-(5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物91)を得る。

40

【0 6 7 4】

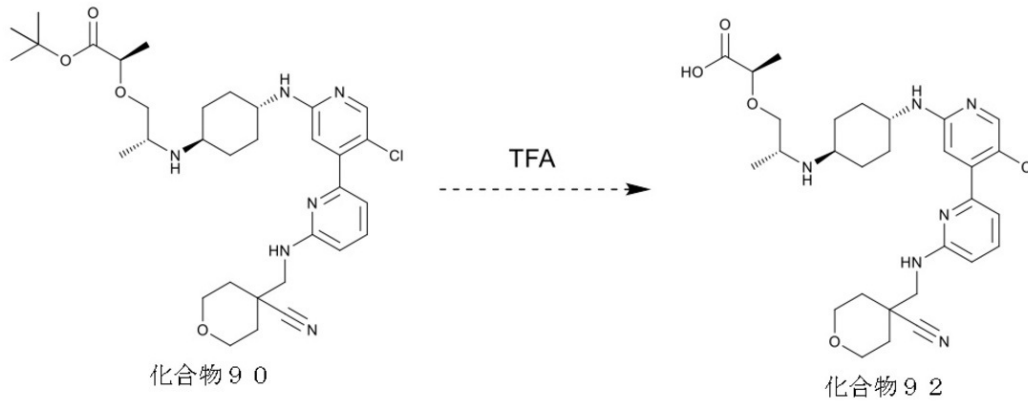
実施例 5 8

50

(R)-2-((R)-2-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパン酸(化合物92)の合成

【0675】

【化252】



10

【0676】

tert-ブチル(R)-2-((R)-2-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物90)をトリフルオロ酢酸で処理して、(R)-2-((R)-2-((1*r*, 4*R*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパン酸(化合物92)を得る。

20

【0677】

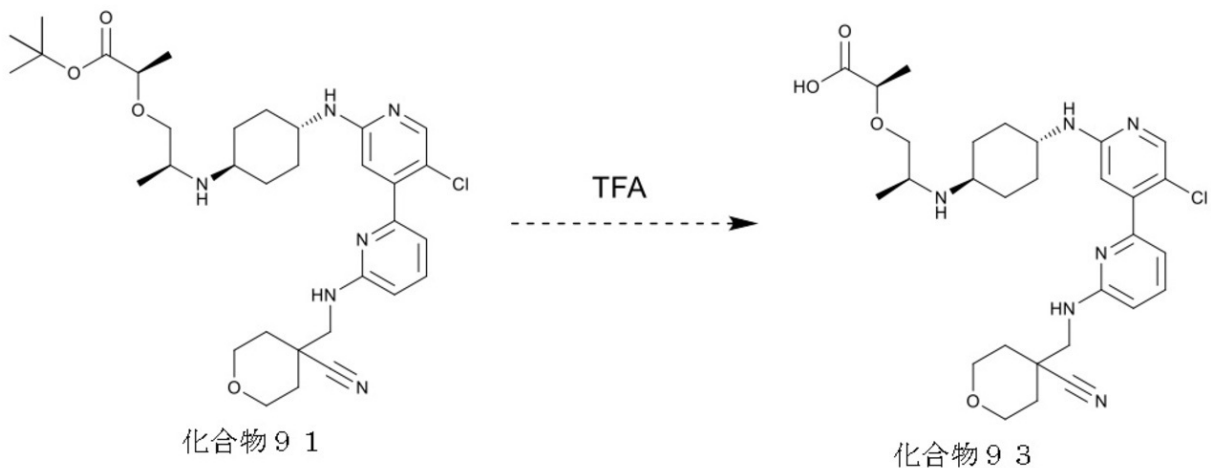
実施例59

(R)-2-((S)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパン酸(化合物93)の合成

30

【0678】

【化253】



40

【0679】

50

tert-ブチル (R)-2-((S)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート (化合物 91) をトリフルオロ酢酸で処理して、(R)-2-((S)-2-((1*r*, 4*S*)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパン酸 (化合物 93) を得る。

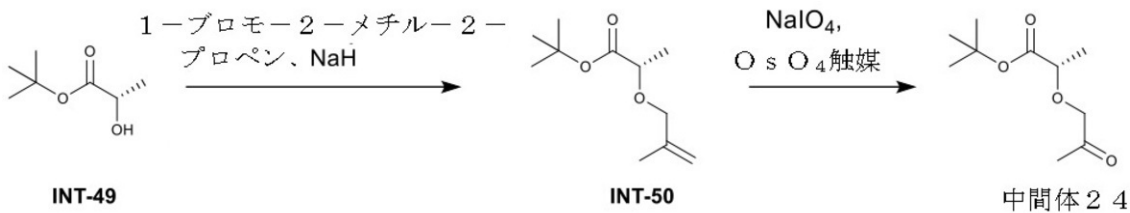
【0680】

実施例 60

tert-ブチル (S)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 24) の合成

【0681】

【化254】



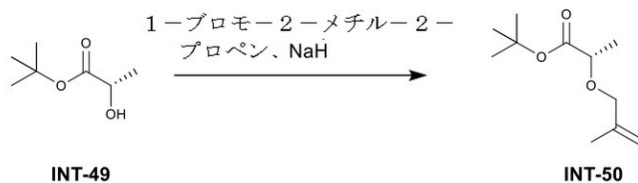
20

【0682】

ステップ 1: *tert*-ブチル (S)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-50) の調製

【0683】

【化255】



30

【0684】

tert-ブチル (S)-2-ヒドロキシプロパノエート (INT-49) の DMF 溶液中に NaH を添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、*tert*-ブチル (S)-2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパノエート (INT-50) を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

40

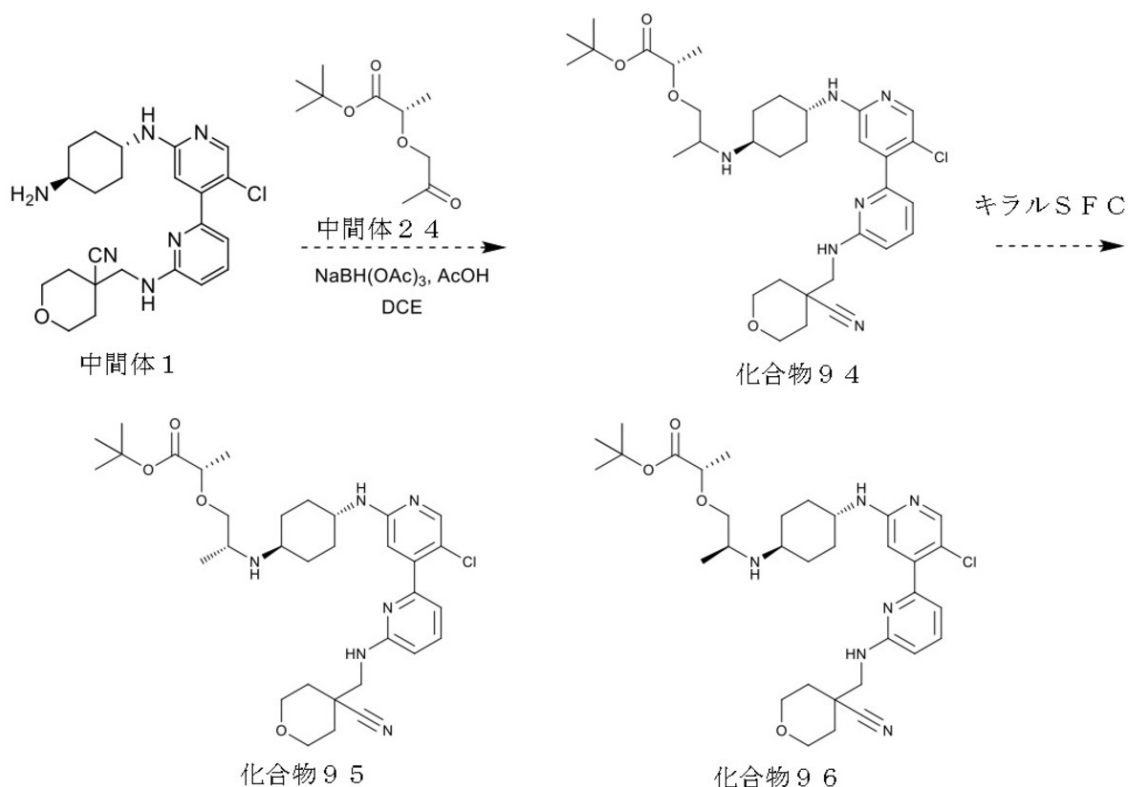
【0685】

ステップ 2: *tert*-ブチル (S)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート (中間体 24) の調製

【0686】

50

【化 2 5 7】



10

20

【0690】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)およびtert-ブチル(S)-2-(2-オキソプロポキシ)プロパノエート(中間体24)のDCE中溶液に、HOAcおよび $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製して、tert-ブチル(2S)-2-(2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物94)を得る。

30

【0691】

tert-ブチル(2S)-2-(2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物94)をキラルSFCによって分離して、tert-ブチル(S)-2-((R)-2-((1r, 4R)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物95)およびtert-ブチル(S)-2-((S)-2-((1r, 4S)-4-((5'-クロロ-6-((4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-2'-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)プロポキシ)プロパノエート(化合物96)を得る。

40

【0692】

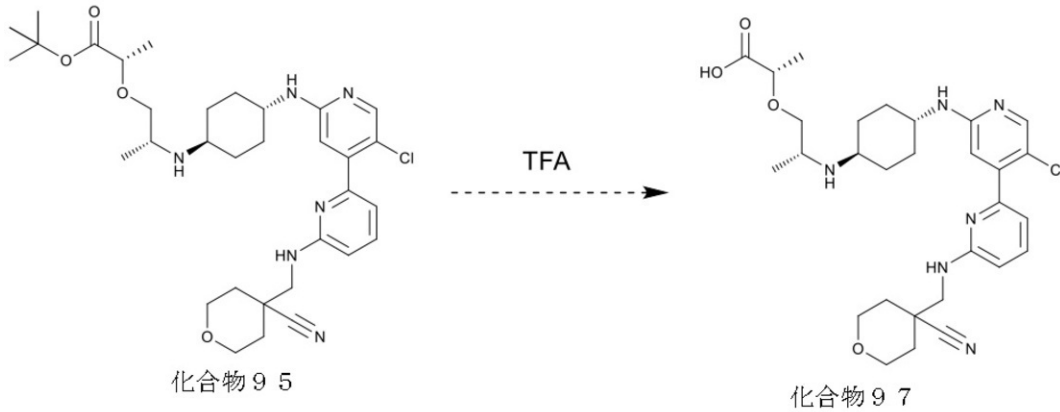
実施例62

50

(S) - 2 - ((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパン酸 (化合物 97) の合成

【0693】

【化258】



10

【0694】

tert-ブチル (S) - 2 - ((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパノエート (化合物 95) をトリフルオロ酢酸で処理して、(S) - 2 - ((R) - 2 - (((1r, 4R) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパン酸 (化合物 97) を得る。

20

【0695】

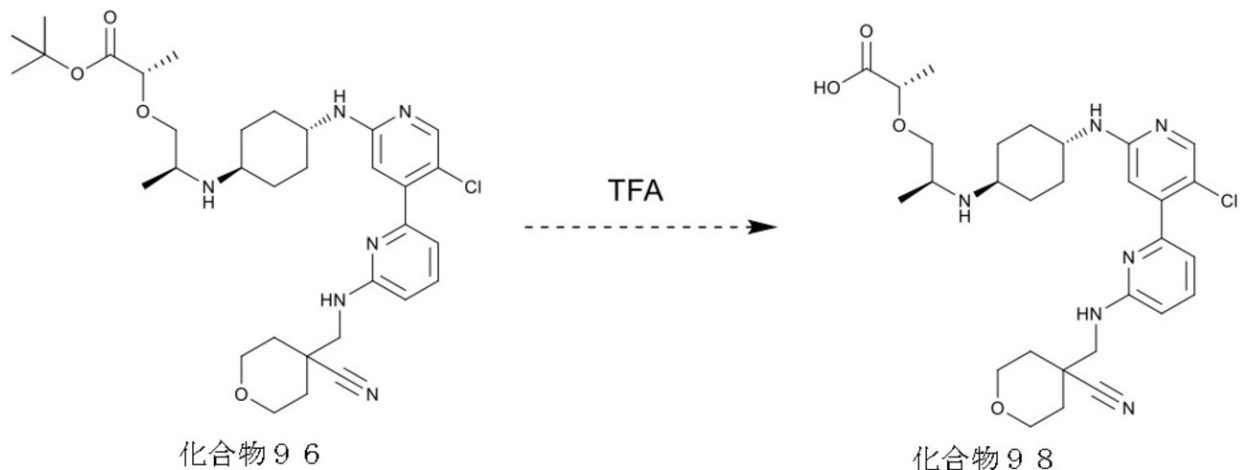
実施例 63

(S) - 2 - ((S) - 2 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパン酸 (化合物 98) の合成

30

【0696】

【化259】



40

【0697】

tert-ブチル (S) - 2 - ((S) - 2 - (((1r, 4S) - 4 - ((5' - クロロ - 6 - (((4 - シアノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - [2, 4' - ビピリジン] - 2' - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) プロポキシ) プロパン酸 (化合物 98) の合成

50

10

20

【化 2 6 0】



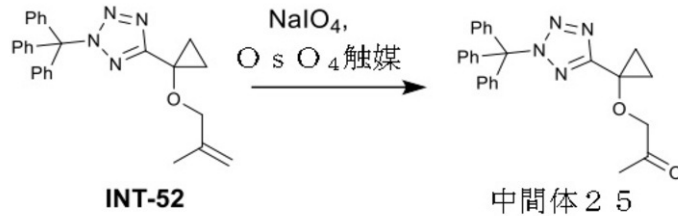
【化 2 6 1】



【 0 7 0 4 】

50

【化 2 6 2】



【0 7 0 5】

10

5-((1-((2-メチルアリル)オキシ)シクロプロピル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-52))のTHFおよびH₂O中溶液に、K₂OsO₄・2H₂OおよびNaIO₄を添加する。混合物を15℃で4時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相をNa₂S₂O₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-((1-((2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-オン(中間体25))を得る。

【0 7 0 6】

実施例 6 5

4-(((2'-((1R, 4r)-4-((R)-1-((1-((2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物100)および4-(((2'-((1S, 4r)-4-((S)-1-((1-((2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物101)の合成

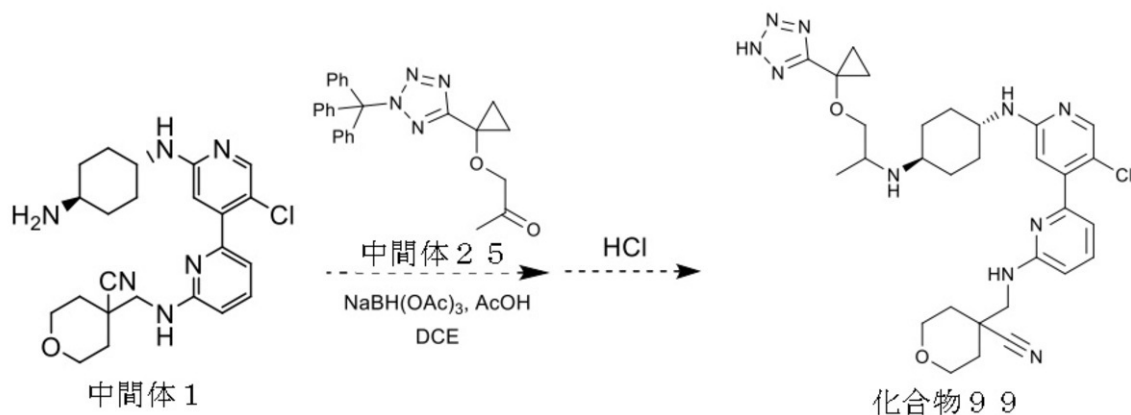
【0 7 0 7】

30

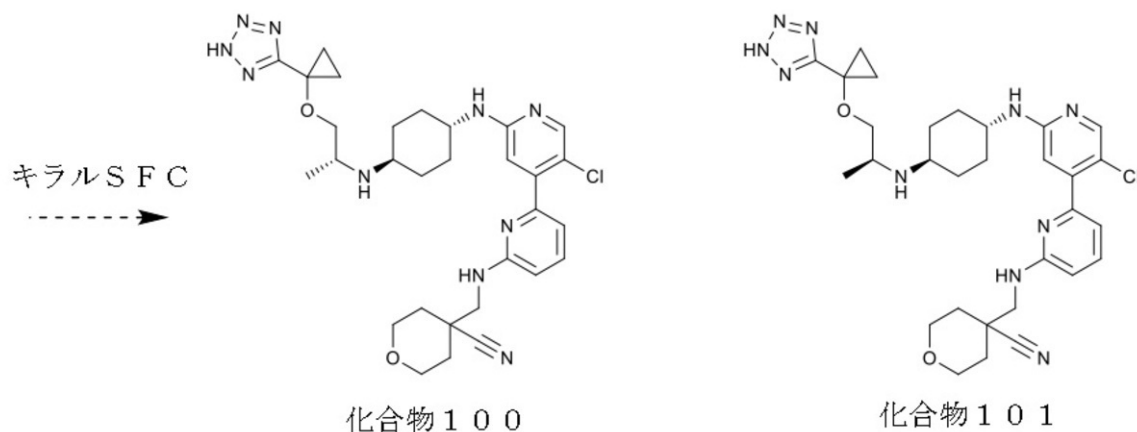
40

50

【化 2 6 3】



10



20

【0 7 0 8】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)および1-(1-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-オン(中間体25)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製し、HClで脱保護して、4-((2'-((1R,4R)-4-(1-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物99)を得る。

30

【0 7 0 9】

4-((2'-((1R,4R)-4-(1-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物99)をキラルSFCによって分離して、4-((2'-((1R,4R)-4-(1-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物100)および4-((2'-((1S,4R)-4-(1-(1-(2H-テトラゾール-5-イル)シクロプロポキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物101)を得る。

40

50

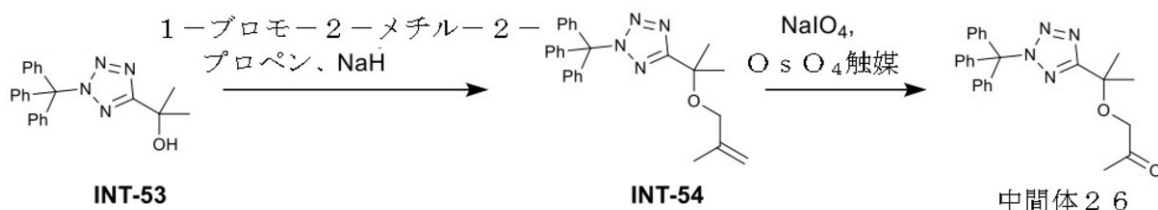
【0710】

実施例66

1-((2-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-オン(中間体26)の合成

【0711】

【化264】

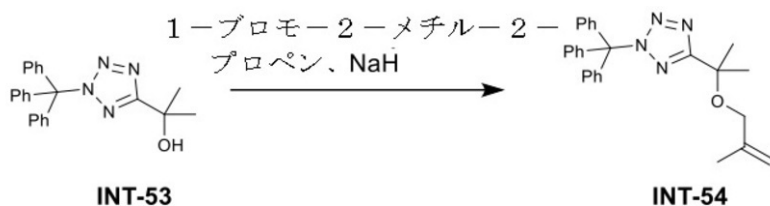


【0712】

ステップ1: 5-(2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパン-2-イル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-54)の調製

【0713】

【化265】



【0714】

2-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-オール(INT-53)のDMF中溶液にNaHを添加し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌する。1-ブロモ-2-メチル-2-プロペンを添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパン-2-イル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-54)を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

【0715】

ステップ2: 1-((2-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-オン(中間体26)の調製

【0716】

【化266】



【0717】

5-(2-((2-メチルアリル)オキシ)プロパン-2-イル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-54)のTHFおよびH₂O中溶液に、K₂OsO₄・2H₂OおよびNaIO₄を添加する。混合物を15℃で4時間攪拌する。混合物を水で希釈

し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-((2-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-オン(中間体26)を得る。

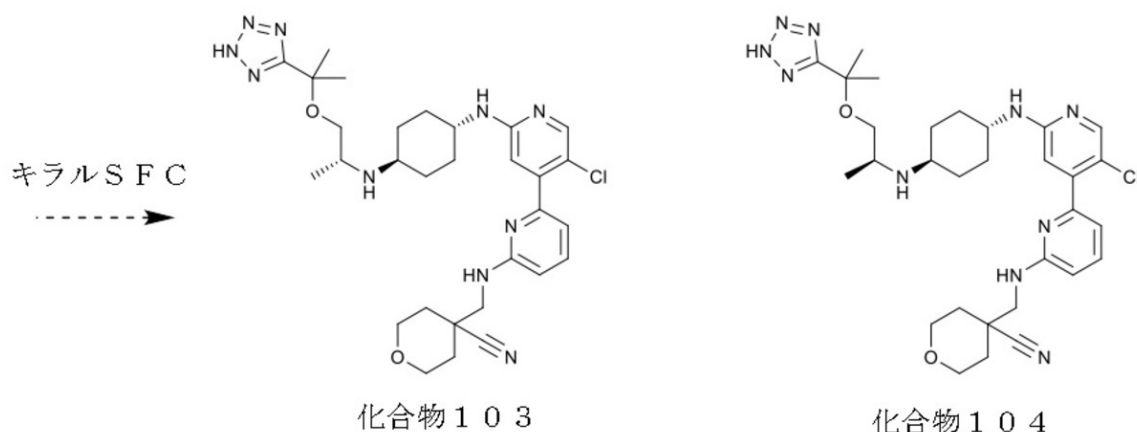
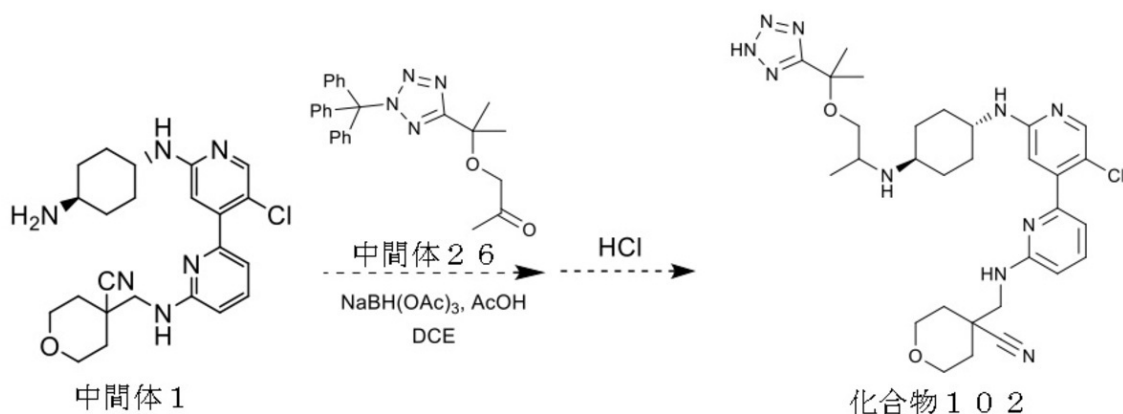
【0718】

実施例67

4-(((2'-(1R,4r)-4-((R)-1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物103)および4-(((2'-(1S,4r)-4-((S)-1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物104)の合成

【0719】

【化267】



【0720】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)および1-((2-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-オン(中間体26)のDCE中溶液に、HOAcおよび $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製し、HClで脱保護して、4-(((2'-(1r,4r)-4-((R)-1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物103)および4-(((2'-(1s,4r)-4-((S)-1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物104)の合成

1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物102)を得る。

【0721】

4-(((2'-(((1r,4r)-4-((1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物102)をキラルSFCによって分離して、4-(((2'-(((1R,4r)-4-((R)-1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物103)および4-(((2'-(((1S,4r)-4-((S)-1-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物104)を得る。

10

【0722】

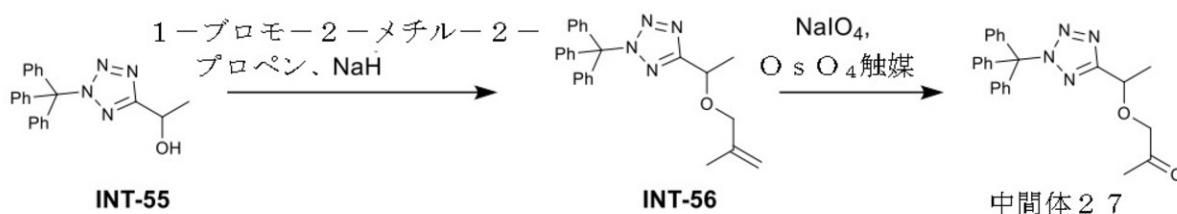
実施例68

1-(1-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-オン(中間体27)の合成

20

【0723】

【化268】



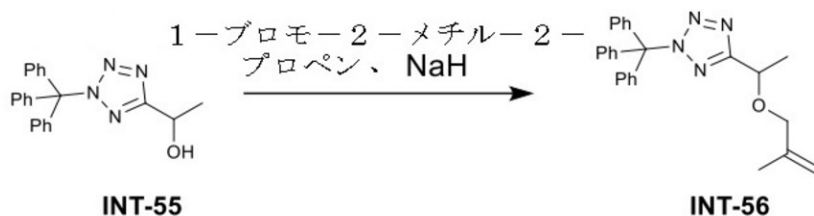
30

【0724】

ステップ1: 5-(1-((2-メチルアリル)オキシ)エチル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-56)の調製

【0725】

【化269】



40

【0726】

1-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オール(INT-55)のDMF中溶液にNaHを添加し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌する。1-ブromo-2-メチル-2-プロパンを添加し、反応混合物を25℃で2時間攪拌し、ブラインでクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5-(1-((2-メチルアリル)オキシ)エチル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-56)を得る。粗生成物は、さらなる精製を伴わずに、次のステップにおいて直接使用する。

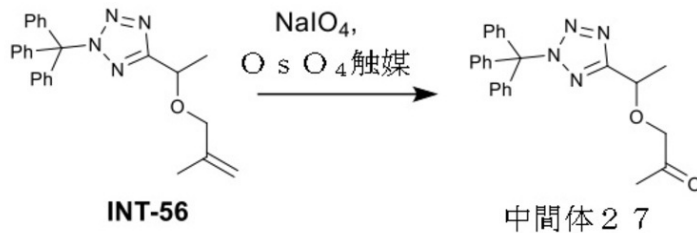
50

【0727】

ステップ2：1-(1-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-オン(中間体27)の調製

【0728】

【化270】



10

【0729】

5-(1-(2-メチルアリル)オキシ)エチル)-2-トリチル-2H-テトラゾール(INT-56)のTHFおよびH₂O中溶液に、K₂OsO₄・2H₂OおよびNaIO₄を添加する。混合物を15℃で4時間攪拌する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相をNa₂S₂O₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(1-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-オン(中間体27)を得る。

20

【0730】

実施例69

4-((2'-(1R,4r)-4-(2R,3S)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)ブタン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物106)、4-((2'-(1S,4r)-4-(S)-1-(R)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物107)、4-((2'-(1R,4r)-4-(2R,3R)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)ブタン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物108)、および4-((2'-(1S,4r)-4-(S)-1-(S)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物109)の合成

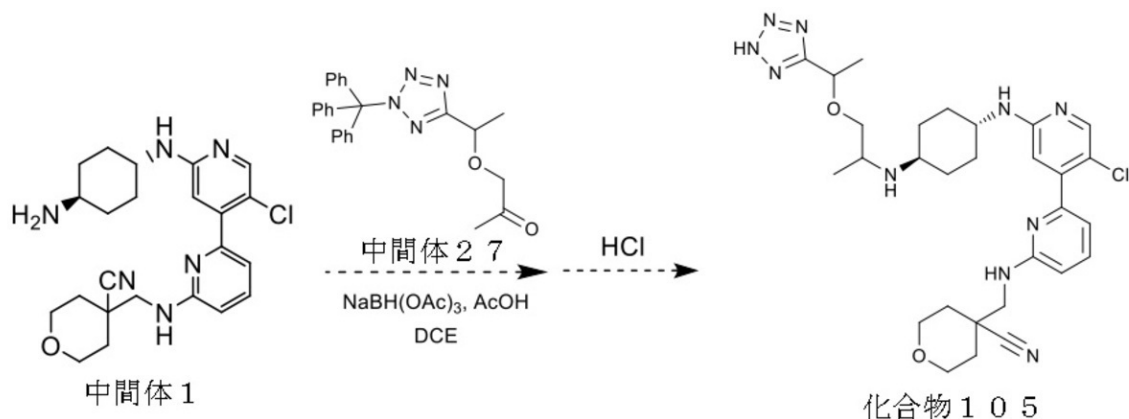
30

【0731】

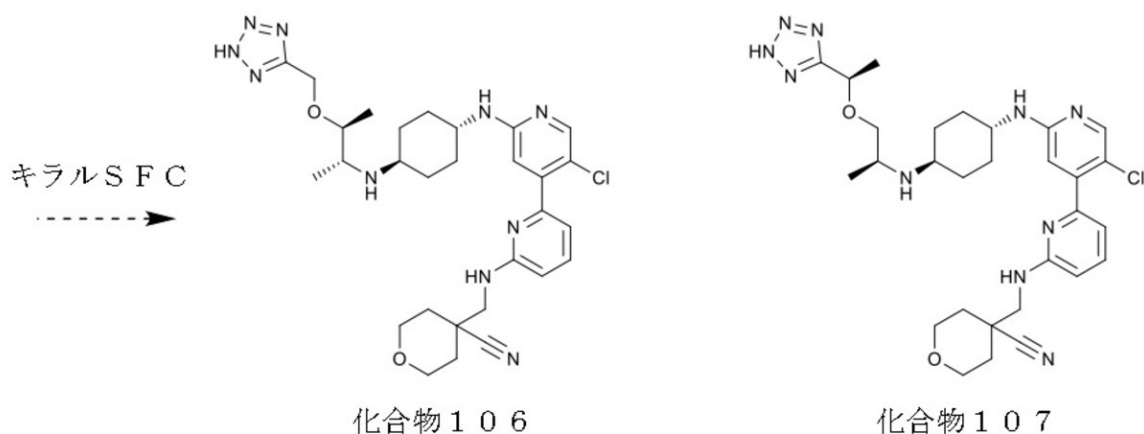
40

50

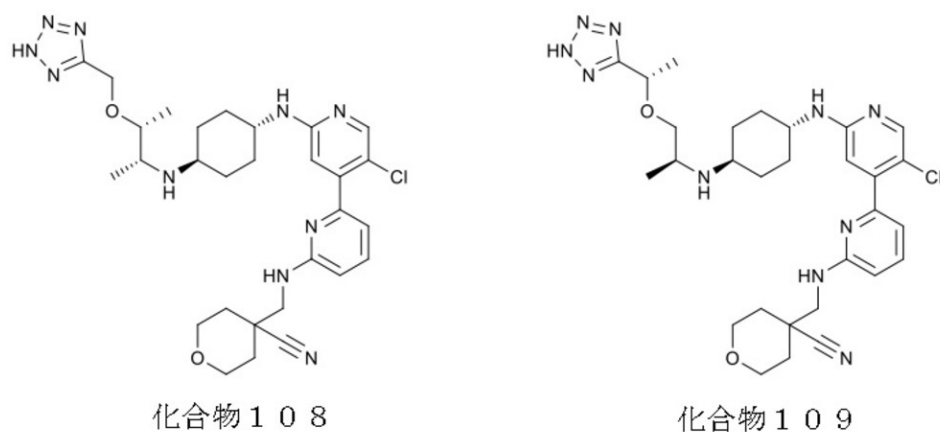
【化 2 7 1】



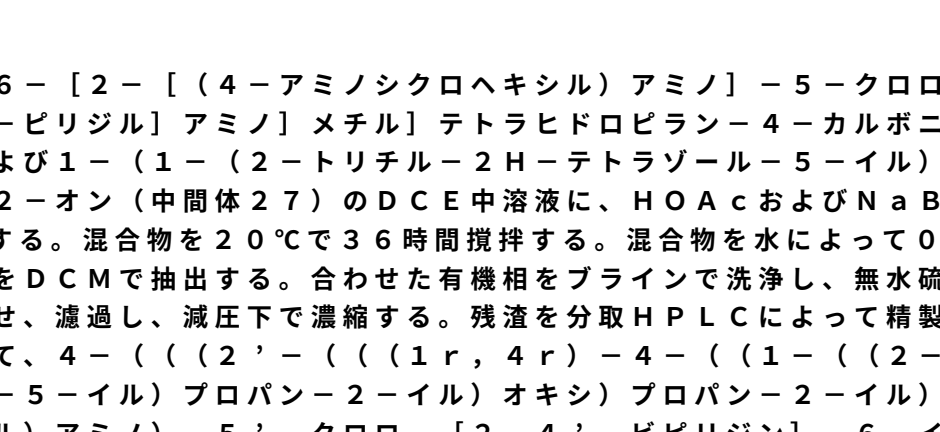
10



20



30



化合物 109

【0732】

4-[[[6-[2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-4-ピリジル]-2-ピリジル]アミノ]メチル]テトラヒドロピラン-4-カルボニトリル(中間体1)および1-(1-(2-トリチル-2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-オン(中間体27)のDCE中溶液に、HOAcおよびNaBH(OAc)₃を添加する。混合物を20℃で36時間攪拌する。混合物を水によって0℃でクエンチし、これをDCMで抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取HPLCによって精製し、HClで脱保護して、4-((2'-((1r,4r)-4-((1-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物102)を得る。

40

【0733】

50

4-((2'-(1R,4R)-4-((1-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-2-イル)オキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物102)をキラルSFCによって分離して、4-((2'-(1R,4R)-4-((2R,3S)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)ブタン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物106)、4-((2'-(1S,4R)-4-((S)-1-(R)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物107)、4-((2'-(1R,4R)-4-((2R,3R)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)メトキシ)ブタン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物108)、および4-((2'-(1S,4R)-4-((S)-1-(S)-1-(2H-テトラゾール-5-イル)エトキシ)プロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-5'-クロロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル(化合物109)を得る。

10

20

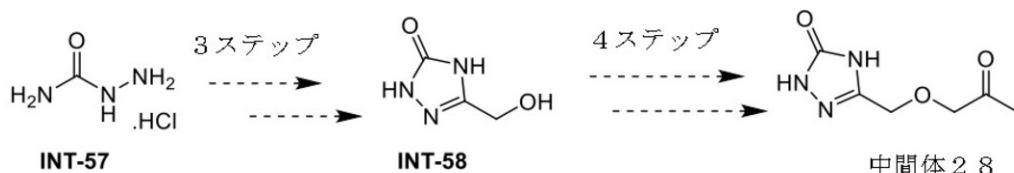
【0734】

実施例70

5-((2-オキソプロポキシ)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体28)の合成

【0735】

【化272】



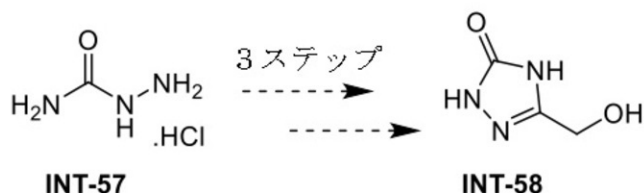
30

【0736】

ステップ1: 5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(INT-58)の調製

【0737】

【化273】



40

【0738】

ヒドラジンカルボキサミド塩酸塩(INT-57)を、3つの合成ステップで、5-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(INT-58)へと変換する。

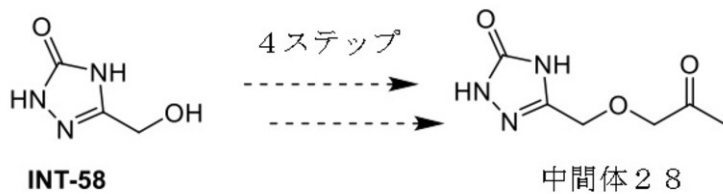
【0739】

ステップ2: 5-((2-オキソプロポキシ)メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体28)の調製

50

【 0 7 4 0 】

【 化 2 7 4 】



【 0 7 4 1 】

10

5-ヒドロキシメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (INT-58) を、4つの合成ステップで、5-((2-オキソプロポキシ) メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2 8) へと変換する。

【 0 7 4 2 】

実施例 7 1

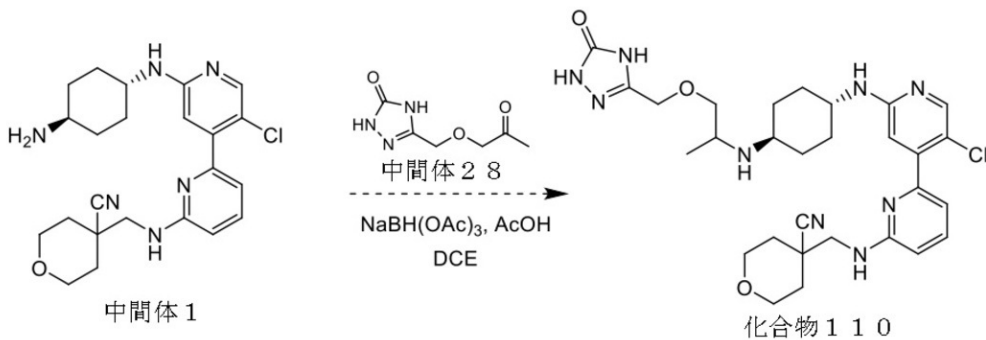
4- (((5'-クロロ-2'- (((1R, 4r) -4- (((R) -1- ((5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) メトキシ) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2,4'-ビピリジン] -6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 1 1 1

20

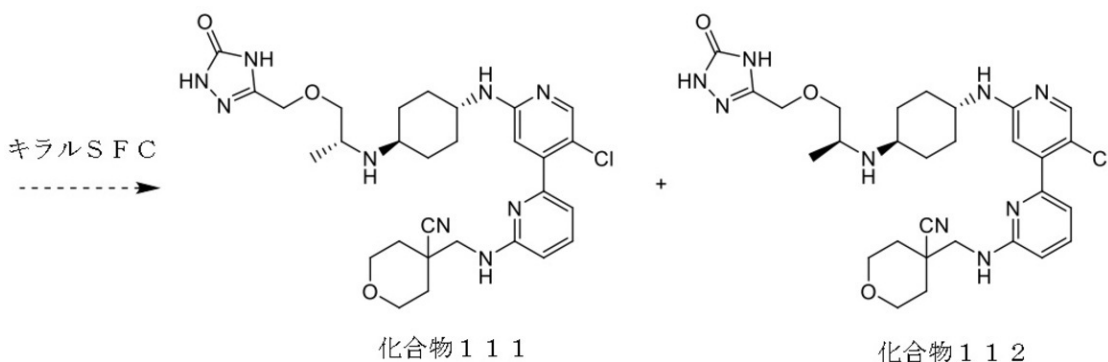
) および 4- (((5'-クロロ-2'- (((1S, 4r) -4- (((S) -1- ((5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) メトキシ) プロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2,4'-ビピリジン] -6-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (化合物 1 1 2) の合成

【 0 7 4 3 】

【 化 2 7 5 】



30



40

【 0 7 4 4 】

4- [[[6- [2- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -5-クロロ-4-ピ

50

リジル] - 2 - ビリジル] アミノ] メチル] テトラヒドロピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 1) および 5 - ((2 - オキソプロポキシ) メチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (中間体 28) の D C E 中溶液に、H O A c および N a B H (O A c) ₃ を添加する。混合物を 20 °C で 36 時間攪拌する。混合物を水によって 0 °C でクエンチし、これを D C M で抽出する。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を分取 H P L C によって精製して、4 - (((5' - クロロ - 2' - (((1 r , 4 r) - 4 - ((1 - ((5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2 , 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 110) を得る。 10

【 0745】

4 - (((5' - クロロ - 2' - (((1 r , 4 r) - 4 - ((1 - ((5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2 , 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 110) をキラル S F C によって分離して、4 - (((5' - クロロ - 2' - (((1 R , 4 r) - 4 - (((R) - 1 - ((5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2 , 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 111) および 4 - (((5' - クロロ - 2' - (((1 S , 4 r) - 4 - (((S) - 1 - ((5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ) プロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - [2 , 4' - ビピリジン] - 6 - イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (化合物 112) を得る。 20

【 0746】

実施例 72

C D K 9 生化学的アッセイ

96 ウェルプレートの各ウェルに、10 mM D T T を含む 5 x キナーゼアッセイバッファー (6 μ L) 、500 μ M A T P (1 μ L) 、5 x C D K 基質 (10 μ L) 、および水 (8 μ L) を添加した。試験群および陽性対照群には 5 μ L の化合物を添加し、ブランク群には 5 μ L の溶媒を添加した。試験群および陽性対照群には、100 ng の C D K 9 / C y c l i n T を 20 μ L の水に溶解したものを添加し、ブランク群には 20 μ L の 1 x キナーゼアッセイバッファーを添加した。反応混合物を 30 °C で 45 分間インキュベートし、50 μ L の K i n a s e - G l o (登録商標) M a x を各ウェルに添加し、プレートを遮光して室温で 15 分間インキュベートした。発光はマイクロプレートリーダーで測定し、I C ₅₀ 値は P r i s m 9 ソフトウェアを使用して算出した。 30

【 0747】

上記の手順に従って得られた I C ₅₀ 値が、表 1 にまとめられている。

【 0748】

40

【表 1】

化合物	IC ₅₀ (nM)
NVP-2	B
2	D
3	D
5	A
6	A
8	B
9	C
12	D
13	D
15	B
16	C
18	D
19	B
21	A
22	B
24	D
25	D
27	A
28	D
30	A
31	A
33	C
34	D
36	A
37	A
40	B
41	C

A<2.50nM; 2.50nM≤B<5.00nM; 5.00nM≤C<10.00nM; 10.00nM<D

【0749】

実施例 73

がん細胞生存率アッセイ

ヒト肝臓がん細胞株 Hep G 2、Hep 3 B、Huh 7、および SK-HEP-1 細胞を洗浄し、37℃のインキュベーター内で0.25%トリプシン（Corning #25-053-CI）で剥離するまでトリプシン処理を施した。これらの細胞を再懸濁し、96ウェルプレートに5,000細胞／ウェルの密度で播種した。細胞接着後、化合物を2倍希釈の最終濃度で添加した。化合物による処置の72時間後、CellTiter-Glo（登録商標）2.0を、培地／CellTiter-Glo（登録商標）2.0の

比率が 2 : 1 となるようにウェルに添加した。プレートを遮光し、2 分間振盪し、10 分間インキュベートした。発光はマイクロプレートリーダーで測定し、EC₅₀ 値は Prism 9 ソフトウェアを使用して算出した。

【 0 7 5 0 】

上記の手順に従って得られた EC₅₀ 値が、表 2 にまとめられている。

【 0 7 5 1 】

【表 2】

化合物	HepG2 EC ₅₀ (nM)	Hep3B EC ₅₀ (nM)	Huh7 EC ₅₀ (nM)	SK-HEP-1 EC ₅₀ (nM)
2	D	D	C	D
3	D	ND	D	D
5	C	ND	A	A
6	C	B	A	A
8	D	ND	D	D
9	D	D	D	D
12	D	ND	ND	ND
13	D	ND	ND	ND
15	A	ND	A	A
16	B	ND	A	A
18	A	A	A	A
19	A	ND	A	A
21	D	C	ND	ND
22	D	C	ND	ND
24	D	D	ND	ND
25	D	D	ND	ND
27	D	D	ND	ND
28	D	D	ND	ND
30	C	D	ND	ND
31	D	D	ND	ND
33	A	B	ND	ND
34	A	B	ND	ND
36	B	C	ND	ND
37	B	B	ND	ND
40	A	B	ND	ND
41	A	B	ND	ND

A<100nM; 100nM≤B<500nM; 500nM≤C<1,000nM; 1,000nM<D; ND=データ無し

【 0 7 5 2 】

実施例 7 4

薬物動態および組織分布試験。

マウス実験では、C D - 1 マウスに 5 m g / k g の化合物懸濁液を単回経口投与し、化合物の肝臓および血液の薬物動態を分析した。化合物濃度を決定するための肝臓および血液試料は、化合物の投与から 2 時間後に得た（各化合物について n = 3）。5 m g / k g の化合物懸濁液を単回経口投与した後の C D - 1 マウスにおける肝臓および血液中の化合物濃度の比率が、図 1 にまとめられている。図 1 のデータから、化合物 1 8、4 0、および 3 3 が、N V P - 2 よりも肝臓／血液比率が高いことが示され、これらの化合物が改善された肝臓選択性を有することが実証される。

【 0 7 5 3 】

ラット実験では、S p r a g u e - D a w l e y (S D) ラットに 5 m g / k g の化合物懸濁液を単回経口投与し、頸静脈および門脈から採取した血液中の化合物の薬物動態を分析した。化合物濃度を決定するための血液試料は、化合物の投与から 0 . 2 5 時間、0 . 5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、および 2 4 時間後に頸静脈および門脈から得た（各化合物について n = 3）。採取した肝臓および血液試料を L C - M S / M S 法を使用して分析して、化合物濃度を定量した。5 m g / k g の化合物懸濁液を単回経口投与した後の S p r a g u e - D a w l e y (S D) ラットにおける頸静脈および門脈から採取した血液中の化合物濃度の比率が、図 2 にまとめられている。図 2 のデータから、化合物 6 および 1 8 が、N V P - 2 よりも肝臓の流出／流入比率が低いことが示され、これらの化合物が改善された肝臓選択性を有することが実証される。

【 0 7 5 4 】

実施例 7 5

耐容性および安全性評価試験

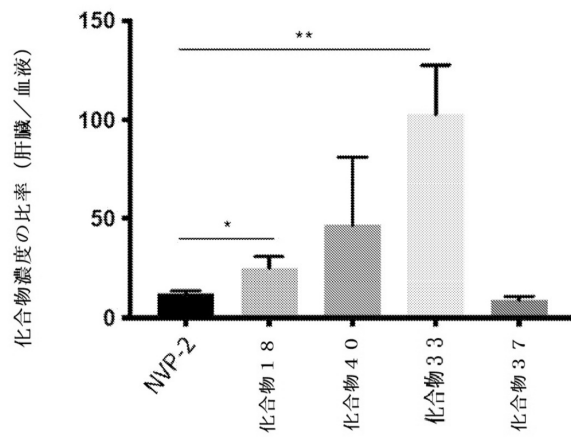
B A L B / c ヌードマウスを、体重に基づいて、コンピュータによる無作為化手順で各群に無作為に割り当てた。全動物の体重を毎日測定し、ビヒクルおよび化合物で処置した B A L B / c ヌードマウスの体重変化（1 日目に対する相対値）を記録した。通常のモニタリングでは、すべての試験動物を、移動性などの挙動、食物および水の消費量、体重、目／毛のつやの消失、ならびに任意の他の異常な効果についてモニタリングした。死亡率および／または異常な臨床徴候はすべて記録した。動物は、それらが著しく体重を失った（痩せ細った、2 0 % 超の明らかな体重減少）時点で安楽死させた。ビヒクルおよび化合物で処置した B A L B / c ヌードマウスの平均体重変化（1 日目に対する相対値）が、図 3 にまとめられている。図 3 のデータから、化合物 1 8 が、N V P - 2 よりも毒性が低いことが示される。

【 0 7 5 5 】

本発明の好ましい実施形態が、本明細書において示され、説明されてきたが、そのような実施形態は単に例として提供されていることが当業者には明らかであろう。多数の変形、変更、および代替が、本発明を逸脱することなく当業者に今や想起されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態に取って代わる様々な代案が、本発明を實踐する際に採用され得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、この特許請求の範囲に入る方法および構造、ならびにそれらの均等物が、それによって網羅されることが意図される。

【図面】

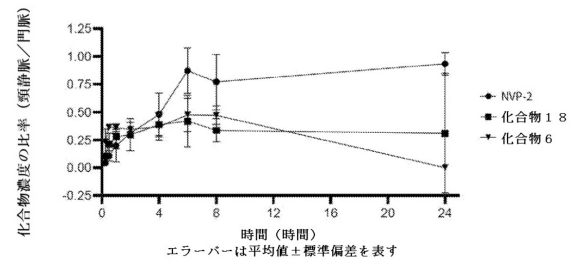
【図 1】



エラーバーは平均値±標準偏差を表す。

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$

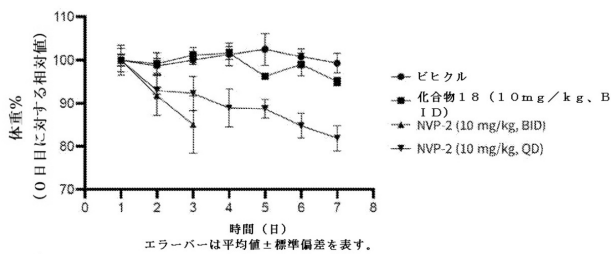
【図 2】



エラーバーは平均値±標準偏差を表す

10

【図 3】



エラーバーは平均値±標準偏差を表す。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/032495

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/14 A61K31/44 A61P35/00 ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2012/101065 A2 (NOVARTIS AG [CH]; ANTONIOS-MCCREA WILLIAM R [US] ET AL.) 2 August 2012 (2012-08-02) claim 1	1-47		
X	WO 2012/101063 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BARSANTI PAUL A [US] ET AL.) 2 August 2012 (2012-08-02) claim 1	1-47		
X	WO 2012/101062 A1 (NOVARTIS AG [CH]; ANTONIOS-MCCREA WILLIAM R [US] ET AL.) 2 August 2012 (2012-08-02) claim 1	1-47		
	----- -/--			
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
3 July 2021		24/08/2021		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bérillon, Laurent		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/032495

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/012661 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BARSANTI PAUL A [US] ET AL.) 3 February 2011 (2011-02-03) claim 1 -----	1-47
X	ROBERT THOMAS ET AL: "Development of a CDK10/CycM in vitro Kinase Screening Assay and Identification of First Small-Molecule Inhibitors", FRONTIERS IN CHEMISTRY, vol. 8, 147, 27 February 2020 (2020-02-27) , pages 1-12, XP55820672, DOI: 10.3389/fchem.2020.00147 table 1, last entry, compound NVP-2 -----	1-47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/032495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012101065 A2	02-08-2012	NONE	
WO 2012101063 A1	02-08-2012	NONE	
WO 2012101062 A1	02-08-2012	CN 103339110 A EP 2668162 A1 JP 2014506878 A US 2013303507 A1 WO 2012101062 A1	02-10-2013 04-12-2013 20-03-2014 14-11-2013 02-08-2012
WO 2011012661 A1	03-02-2011	AR 077505 A1 AU 2010277588 A1 BR 112012008074 A2 CA 2767066 A1 CL 2012000092 A1 CN 102482218 A CO 6612188 A2 CR 20120051 A CU 20120015 A7 DO P2012000025 A EA 201200209 A1 EC SP12011638 A EP 2459535 A1 ES 2536479 T3 GT 201200022 A JP 5650735 B2 JP 2013500311 A JP 2015052005 A KR 20120038015 A MA 33540 B1 NI 201200016 A NZ 597551 A PE 20121127 A1 SG 177660 A1 TW 201107307 A US 2011028492 A1 US 2013172354 A1 US 2014288076 A1 UY 32810 A WO 2011012661 A1 ZA 201109166 B	31-08-2011 19-01-2012 01-03-2016 03-02-2011 03-08-2012 30-05-2012 01-02-2013 26-03-2012 15-04-2012 15-06-2012 30-08-2012 29-02-2012 06-06-2012 25-05-2015 10-12-2013 07-01-2015 07-01-2013 19-03-2015 20-04-2012 01-08-2012 15-08-2012 25-10-2013 16-08-2012 29-03-2012 01-03-2011 03-02-2011 04-07-2013 25-09-2014 28-02-2011 03-02-2011 27-05-2013

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

ート 6 6 5 スイート 2 8 0

(72)発明者 リー, コーチュアン

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ 3 番 ストリート 6 6 5 スイ
ート 2 8 0

F ターム (参考) 4C063 AA03 AA05 BB09 CC78 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC60 BC62 GA02 GA07 GA08
GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZB26 ZB27