

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6521535号
(P6521535)

(45) 発行日 令和1年5月29日 (2019.5.29)

(24) 登録日 令和1年5月10日 (2019.5.10)

(51) Int.Cl.

F I

CO7D 213/79	(2006.01)	CO7D 213/79	CSP
CO7D 401/12	(2006.01)	CO7D 401/12	
CO7D 405/12	(2006.01)	CO7D 405/12	
CO7D 405/14	(2006.01)	CO7D 405/14	
CO7D 409/14	(2006.01)	CO7D 409/14	

請求項の数 32 (全 411 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-574454 (P2016-574454)
(86) (22) 出願日	平成27年6月25日 (2015.6.25)
(65) 公表番号	特表2017-523152 (P2017-523152A)
(43) 公表日	平成29年8月17日 (2017.8.17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/037812
(87) 国際公開番号	W02015/200709
(87) 国際公開日	平成27年12月30日 (2015.12.30)
審査請求日	平成30年6月21日 (2018.6.21)
(31) 優先権主張番号	62/017, 201
(32) 優先日	平成26年6月25日 (2014.6.25)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	516114754
	セルジーン クオンティセル リサーチ, インク. アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア州 サンディエゴ スイート 110 タウン・センター・ドライブ 9393
(74) 代理人	100082072
	弁理士 清原 義博
(72) 発明者	ボロアー, アモフ
	アメリカ合衆国 92116 カリフォル ニア州 サンディエゴ キャンパス・アベ ニュー・ナンバー3 4510

最終頁に続く

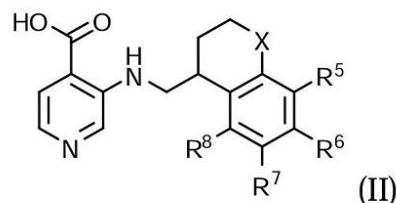
(54) 【発明の名称】 ヒストンデメチラーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) の構造を有する化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩であって、

【化 1】

式中、XはOまたはCH₂であり、R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-SO₂、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R¹)(R²)から選択され、R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキ

ル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から選択され、

R^5 、 R^7 、および R^8 はそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換された C_1-C_6 アルキル、随意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、随意に置換された C_3-C_7 カルボシクリル、随意に置換された C_3-C_7 カルボシクリルオキシ、随意に置換された C_4-C_{12} カルボシクリルアルキル、随意に置換された C_4-C_{12} カルボシクリルアルコキシ、随意に置換された C_1-C_6 アルキニル、随意に置換された C_1-C_6 アルケニル、随意に置換された C_6-C_{10} アリール、随意に置換された C_6-C_{10} アリールオキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリール-S-、随意に置換された C_7-C_{14} アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R^1)(R^2)から独立して選択され、

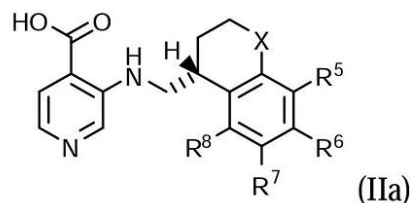
R^1 は水素または随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から選択され、

ただし、 R^5 、 R^7 、および R^8 の少なくとも1つは水素である、化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

式(I I a)の構造を有し、

【化2】



式中、XはOまたはCH₂であり、

R^6 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R^1)(R^2)から選択され、

R^1 は水素または随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から選択され、

R^5 、 R^7 、および R^8 はそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換された C_1-C_6 アルキル、随意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、随意に置換された C_3-C_7 カルボシクリル、随意に置換された C_3-C_7 カルボシクリルオキシ、随意に置換された C_4-C_{12} カルボシクリルアルキル、随意に置換された C_4-C_{12} カルボシクリルアルコキシ、随意に置換された C_1-C_6 アルキニル、随意に置換された C_1-C

C_6 アルケニル、随意に置換された $C_6 - C_{10}$ アリール、随意に置換された $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ、随意に置換された $C_6 - C_{10}$ アリール-S-、随意に置換された $C_7 - C_{14}$ アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換された $C_6 - C_{10}$ アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R¹)(R²)から独立して選択され、

R¹ は水素または随意に置換されたアルキルであり、R² は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から選択され、

ただし、R⁵、R⁷、およびR⁸の少なくとも1つは水素である、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

XはOである、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

XはCH₂である、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

R⁵は水素である、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

R⁷は水素である、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

R⁸は水素である、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

R⁵、R⁷、およびR⁸は水素である、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルオキシである、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

R⁶は随意に置換された $C_6 - C_{10}$ アリール-SO₂-、または随意に置換されたヘテロアリール-S-である、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項11】

R⁶は-N(R¹)(R²)であり、R¹は水素であり、およびR²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から選択される、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたヘテロアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO から選択される、請求項 2 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたヘテロアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO から選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 14】

R^2 は随意に置換されたアリールである、請求項 13 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

R^2 は随意に置換されたヘテロアリールである、請求項 13 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 16】

R^2 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO である、請求項 13 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

R^1 は随意に置換された C_1-C_3 アルキルである、請求項 14 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

R^1 は CH_3 基である、請求項 14 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 19】

随意に置換されたアリールは、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、随意に置換された C_2-C_5 アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、随意に置換された C_1-C_5 アルコキシ、随意に置換されたアルキルアミノ、随意に置換されたジアルキルアミノ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換される、請求項 14 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 20】

随意に置換されたアリールは、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、随意に置換された C_1-C_5 アルコキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換される、請求項 14 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 21】

随意に置換されたアリールは、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘ

50

テロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換される、請求項14に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

随意に置換されたアリールは、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換される、請求項14に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項23】

随意に置換されたアリールは、少なくとも1つの随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキルで置換される、請求項14に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

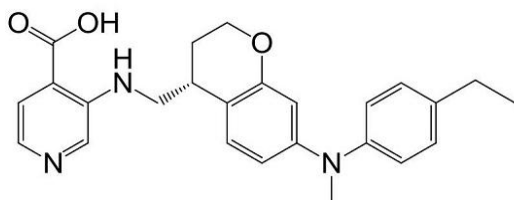
【請求項24】

R^1 は CH_3 基であり、XはOである、請求項22に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【請求項25】

以下の構造を有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

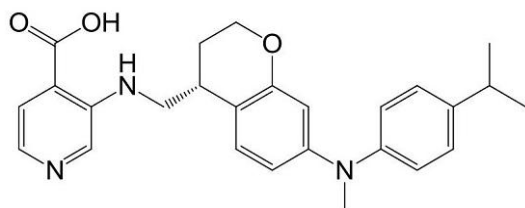
【化3】



【請求項26】

以下の構造を有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

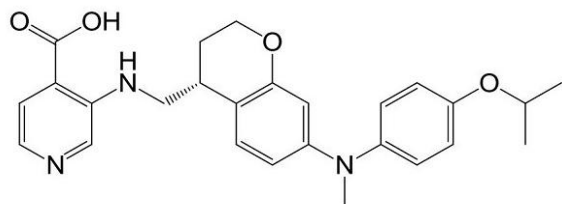
【化4】



【請求項27】

以下の構造を有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

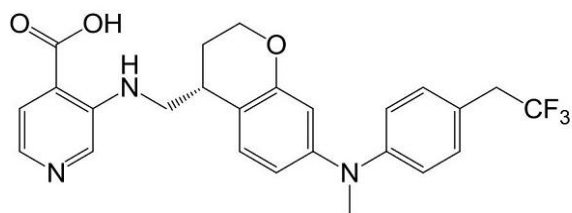
【化5】



【請求項28】

以下の構造を有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

【化 6】

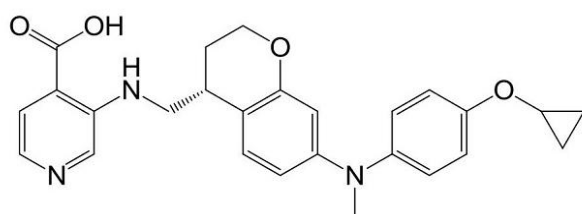


【請求項 29】

以下の構造を有する、請求項 2 に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩。

10

【化 7】



【請求項 30】

請求項 1 に記載される式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および、薬学的に許容な賦形剤を含む医薬組成物。

20

【請求項 31】

ヒストンデメチラーゼ J M J D 3 酵素を阻害するための薬剤の製造における請求項 1 に記載される式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 32】

患者の癌を処置するための薬剤の製造における請求項 1 に記載される式 (I I) の化合物、またはその薬学的に許容な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

<相互参照>

本出願は、2014年6月25日に出願された米国仮出願第62/017,201号の利益を主張するものであり、当該文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

癌および腫瘍疾患の有効な処置が当該技術分野で必要とされている。

【発明の概要】

【0003】

本明細書では、置換されたピリジン誘導体化合物と上記化合物を含む医薬組成物が提供される。主題の化合物および組成物は、ヒストンデメチラーゼの阻害に有用である。さらに、主題の化合物および組成物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、および／または黒色腫などの、癌の処置に有用である。本明細書に記載される置換されたピリジン誘導体化合物は、4-位置にカルボン酸、カルボン酸エステル、またはそのカルボン酸生物学的等価体を、3-位置に置換されたアミノ基を有する、二置換のピリジン環に基づく。

40

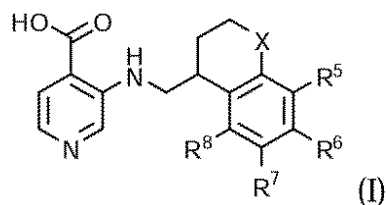
【0004】

1つの実施形態は、式 (I) の構造を有する化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0005】

50

【化 1】



式中、XはOまたはCH₂であり、

各R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、水素、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R¹)(R²)から独立して選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

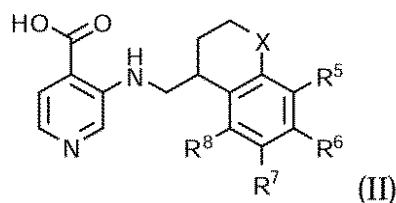
ただし、R⁵、R⁶、R⁷、またはR⁸の少なくとも1つは水素ではない。

【0006】

1つの実施形態は、式(II)の構造を有する化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0007】

【化 2】



式中、XはOまたはCH₂であり、

R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R¹)(R²)から選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

R⁵、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換されたC₁-C₆アルキル、随意に置換されたC₁-C₆アルコキシ、随意に置換されたC₃-C₇カルボシクリル、随意に置換されたC₃-C₇カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄-C₁₂カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄-C₁₂カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁-C₆アルキニル、随意に置換されたC₁-C₆アルケニル、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール、随意に置換されたC₆-C₁₀アリールオキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-S-、随意に置換されたC₇

—C₁₋₄ アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆—C₁₀ アリール—SO₂—、随意に置換されたヘテロアリール—S—、または—N(R¹)(R²)から独立して選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール—CO—、随意に置換されたヘテロアリール—CO—、随意に置換されたシクロアルキル—CO—、または随意に置換されたアルキル—CO—から独立して選択され、

10

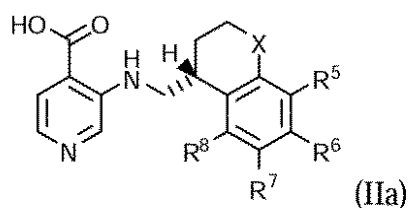
ただし、R⁵、R⁷、およびR⁸の少なくとも1つは水素である。

【0008】

1つの実施形態は、式(IIa)の構造を有する式(II)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0009】

【化3】



20

式中、XはOまたはCH₂であり、

R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆—C₁₀ アリール—SO₂—、随意に置換されたヘテロアリール—S—、または—N(R¹)(R²)から選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール—CO—、随意に置換されたヘテロアリール—CO—、随意に置換されたシクロアルキル—CO—、または随意に置換されたアルキル—CO—から独立して選択され、

30

R⁵、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素、ハロゲン、—OH、—CN、随意に置換されたC₁—C₆ アルキル、随意に置換されたC₁—C₆ アルコキシ、随意に置換されたC₃—C₇ カルボシクリル、随意に置換されたC₃—C₇ カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄—C₁₂ カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄—C₁₂ カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁—C₆ アルキニル、随意に置換されたC₁—C₆ アルケニル、随意に置換されたC₆—C₁₀ アリール、随意に置換されたC₆—C₁₀ アリールオキシ、随意に置換されたC₆—C₁₀ アリール—S—、随意に置換されたC₇—C₁₄ アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆—C₁₀ アリール—SO₂—、随意に置換されたヘテロアリール—S—、または—N(R¹)(R²)から独立して選択され、

40

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキ

50

ル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

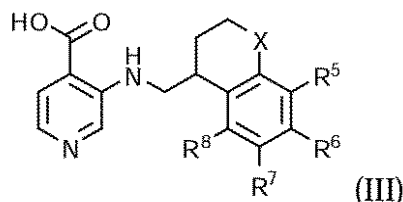
ただし、 R^5 、 R^7 、および R^8 の少なくとも1つは水素である。

【0010】

1つの実施形態は、式(III)の構造を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0011】

【化4】



10

式中、XはOまたは CH_2 であり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 の少なくとも1つは、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R^1)(R^2)から選択され、

20

R^1 は水素または随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

残りの R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 の基は、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換された C_1-C_6 アルキル、随意に置換された C_1-C_6 アルコキシ、随意に置換された C_3-C_7 カルボシクリル、随意に置換された C_3-C_7 カルボシクリルオキシ、随意に置換された C_4-C_{12} カルボシクリルアルキル、随意に置換された C_4-C_{12} カルボシクリルアルコキシ、随意に置換された C_1-C_6 アルキニル、随意に置換された C_1-C_6 アルケニル、随意に置換された C_6-C_{10} アリール、随意に置換された C_6-C_{10} アリールオキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリール-S-、随意に置換された C_7-C_{14} アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R^1)(R^2)から独立して選択され、

30

40

R^1 は水素または随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択される。

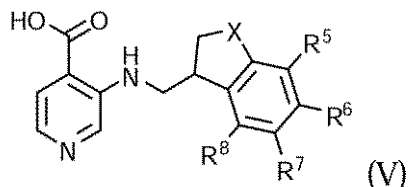
【0012】

1つの実施形態は、式(V)の構造を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0013】

50

【化 5】



式中、XはOまたはCH₂であり、

R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N(R¹)(R²)から選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から独立して選択され、

R⁵、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素、ハロゲン、－OH、－CN、随意に置換されたC₁－C₆アルキル、随意に置換されたC₁－C₆アルコキシ、随意に置換されたC₃－C₇カルボシクリル、随意に置換されたC₃－C₇カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄－C₁₂カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄－C₁₂カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁－C₆アルキニル、随意に置換されたC₁－C₆アルケニル、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール、随意に置換されたC₆－C₁₀アリールオキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－S－、随意に置換されたC₇－C₁₄アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N(R¹)(R²)から独立して選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から独立して選択され、

ただし、R⁵、R⁷、およびR⁸の少なくとも1つは水素である。

【0014】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体と、本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0015】

1つの実施形態は、ヒストンデメチラーゼ酵素を本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物またはその立体異性体に接触させる工程を含む、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法を提供する。

【0016】

1つの実施形態は、本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を含む組成物を被験体に投与する工程を含む、被験体の癌を処置する方法を含む。

【0017】

<参照による組み込み>

本明細書で言及されるすべての出版物、特許、および特許出願は、あたかも個々の出版物、特許、または特許出願が言及することにより具体的かつ個々に組込まれるために特に個々に指示される程度には、言及により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書や添付の請求項で使用されるように、単数形「(a)、(an)、および(the)」は、文脈で特段の定めのない限り、複数の指示物を含んでいる。ゆえに、例えば、「薬剤」への言及は複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は1以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に既知の同等物などへの言及を含む。範囲が、分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性のために本明細書で使用されると、範囲およびその中の具体的な実施形態のすべての組み合わせおよびサブの組み合わせが包含されるように意図される。数または数値域に言及するときの用語「約」は、言及される数または数値域が、実験的な可変性内の（または統計的実験誤差内の）概算であることを意味し、故に、数または数値域は、明示された数または数値域の1%と15%の間で変わり得る。用語「含んでいる(comprising)」(および、「含む(comprise)」)または「含む(comprises)」、あるいは「有している(having)」または「含んでいる(including)」などの関連語は、他の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「から成る」または「から本質的に成る」場合があることを除外するようには意図されない。

【0019】

(定義)

本明細書と添付の請求項で使用されるように、別段の定めのない限り、以下の用語は下に示す意味を有する。

【0020】

「アミノ」は $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0021】

「シアノ」は $-CN$ ラジカルを指す。

【0022】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0023】

「オキサ」は $-O-$ ラジカルを指す。

【0024】

「オキソ」は $=O$ ラジカルを指す。

【0025】

「チオキソ」は $=S$ ラジカルを指す。

【0026】

「イミノ」は $=N-H$ ラジカルを指す。

【0027】

「オキシモ」は $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0028】

「ヒドラジノ」は $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0029】

「アルキル」は、炭素と水素の原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15の炭素原子（例えば C_1-C_{15} アルキル）を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキルは1～13の炭素原子（例えば C_1-C_{13} アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子（例えば C_1-C_8 アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～5の炭素原子（例えばC

$_1$ - C_5 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 1 ～ 4 の炭素原子 (例えば C_1 - C_4 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 1 ～ 3 の炭素原子 (例えば C_1 - C_3 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 1 ～ 2 の炭素原子 (例えば C_1 - C_2 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 1 つの炭素原子 (例えば C_1 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 5 ～ 15 の炭素原子 (例えば C_5 - C_{15} アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 5 ～ 8 の炭素原子 (例えば C_5 - C_8 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 2 ～ 5 の炭素原子 (例えば C_2 - C_5 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 2 ～ 10 の炭素原子 (例えば C_2 - C_{10} アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキルは 3 ～ 5 の炭素原子 (例えば C_3 - C_5 アルキル) を含む。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル (n -プロピル)、1-メチルエチル (イソ-プロピル)、1-ブチル (n -ブチル)、1-メチルプロピル (sec -ブチル)、2-メチルプロピル (イソ-ブチル)、1, 1-ジメチルエチル ($tert$ -ブチル)、または 1-ペンチル (n -ペンチル) から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において別段の定めのない限り、アルキル基は以下の置換基の 1 つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 または 2 である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0030】

「アルケニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも 1 つの炭素炭素二重結合を含み、2 ～ 12 の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは、2 ～ 8 の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは、2 ～ 4 の炭素原子を含む。アルケニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エテニル (すなわちビニル)、プロプ ($prop$) - 1 - エニル (すなわちアリル)、ブト (but) - 1 - エニル、ペンタ ($pent$) - 1 - エニル、 $pent-1$ 、4-ジエニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニル基は、以下の置換基の 1 つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 または 2 である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0031】

「アルキニル」は、炭素と水素の原子のみからなり、少なくとも 1 つの炭素炭素三重結合を含み、2 ～ 12 の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは 2 ～ 8 の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは 2 ～ 4 の炭素原子を含む。アルキニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニル基は、以下の置換基の 1 つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ

、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0032】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、1～12の炭素原子（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなど）を有する、ラジカル基に分子の残りを結合させる直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残りおよびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖における1つの炭素を介する、または鎖内の任意の2-炭素を介するものであり得る。特定の実施形態において、アルキレンは1～8の炭素原子（例えば C_1-C_8 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～5の炭素原子（例えば C_1-C_5 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～4の炭素原子（例えば C_1-C_4 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～3の炭素原子（例えば C_1-C_3 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～2の炭素原子（例えば C_1-C_2 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1つの炭素原子（例えば C_1 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは5～8の炭素原子（例えば C_5-C_8 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは2～5の炭素原子（例えば C_2-C_5 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは3～5の炭素原子（例えば C_3-C_5 アルキレン）を含む。本明細書において別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0033】

「アリール」は、環状の炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系に由来するラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と、5から18の炭素原子からの炭素のみを含み、環系の環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、それはヒュッケル理論に従って環状の非局在化した $(4n+2)\pi$ -電子系を含む。アリール基が得られる環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「アリール」または接頭辞「 $ar-$ 」（「アラルキル」におけるものなど）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボサイクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R$

10

20

30

40

50

$\text{R}^b - \text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b - \text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b - \text{O} - \text{R}^c - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b - \text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b - \text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b - \text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は1または2である)、 $-\text{R}^b - \text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は1または2である)、 $-\text{R}^b - \text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (t は1または2である)、および $-\text{R}^b - \text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール (1つ以上のハロ群で随意に置換される)、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接の単結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

10

【0034】

「アラルキル」は、式 $-\text{R}^c$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、例えばメチレン、エチレンなど上で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【0035】

「アラルケニル」は、式 $-\text{R}^d$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^d は上で定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリール基部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように随意に置換される。

20

【0036】

「アラルキニル」は、式 $-\text{R}^e$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^e は上で定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように、随意に置換される。

【0037】

「アラルコキシ (A l k o x y)」は、式 $-\text{O} - \text{R}^c$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、例えばメチレン、エチレンなど、上で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルコキシラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルコキシラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

30

【0038】

「カルボシクリル」は、炭素原子と水素原子のみからなる、安定した非芳香族単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指し、これは、3～15の炭素原子を有する縮合したまたは架橋した環系を含むこともある。特定の実施形態において、カルボシクリルは3～10の炭素原子を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは5～7の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに結合する。カルボシクリルは、飽和 (即ち、単一のC-C結合のみを含む)、または不飽和 (即ち、1以上の二重結合または三重結合を含む) であり得る。完全に飽和したカルボシクリルラジカルは「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、例えば、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を含む。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式のカルボシクリルラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル (すなわち、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニル)、ノルボルネニル、デカリニル (decalinyl)、7, 7-ジメチル-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニルなどを含む。本明細書において具体的に他に明示されない限り、用語「カルボシクリル」は、アル

40

50

キル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

【0039】

「カルボシクリル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、ここで、 R^c は上で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【0040】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、ここで、 R^c は上で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【0041】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0042】

「フルオロアルキル」は、上で定義されるように、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどの、上で定義されるような1以上のフルオロラジカルによって置換されるアルキルラジカルを指す。フルオロアルキルラジカルは、アルキル基について上に定義されるように随意に置換され得る。

【0043】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される2～12の炭素原子と1～6のヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、これは融合または架橋した環系を含み得る。ヘテロシクリルラジカルにおけるヘテロ原子は随意に酸化されることもある。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合することもある。こうしたヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、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、および、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、用語「ヘテロシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

【0044】

「N-ヘテロシクリル」または「N結合 (N-attached) ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの結合点はヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。こうしたN-ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【0045】

「C-ヘテロシクリル」または「C結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。そのようなC-ヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、2-モルホリニル、2-または3-または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどを含む。

【0046】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -ヘテロシクリルのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルがヘテロシクリルを含む窒素である場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0047】

「ヘテロシクリルアルコキシ (Heterocycl y l a l k o x y)」は、式 $-O-R^c$ -ヘテロシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルがヘテロシクリルを含む窒素である場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシク

リル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0048】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される2～17の炭素原子と1～6のヘテロ原子を含む、3～18員の芳香環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和である、つまり、これは、ヒュッケル理論に従って環状の非局在化(4n+2)π電子系を含んでいる。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子は、随意に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、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(dioxepinyl)、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、ベンゾジオキソリル(benzodioxolyl)、ベンゾジオキシニル(benzodioxinyl)、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル(benzopyranonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル(benzofuranonyl)、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(furanonyl)、フロ(furo)[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、イソオキサゾリル、5,8-メタノ(methano)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル(tetrahydroquinazolinyl)、ナフチリジニル(naphthyridinyl)、1,6-ナフチリジノニル(naphthyridinonyl)、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、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(phenothiazinyl)、フェノキサジニル(phenoxazinyl)、フタラジニル、プテリジニル(pteridinyl)、プリニル(purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ(pyrazolo)[3,4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド(pyrido)[3,2-d]ピリミジニル、ピリド(pyrido)[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-d]ピリジニル、およびチオフエニル(すなわち、チエニル)が挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シア

10

20

30

40

50

ノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、ここで上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

10

【0049】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

20

【0050】

「C-ヘテロアリール」は、上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点はヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【0051】

「ヘテロアリールアルキル」は式 $-R^c-$ ヘテロアリールのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールがヘテロアリールを含む窒素である場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

30

【0052】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式 $-O-R^c-$ ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールがヘテロアリールを含む窒素である場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

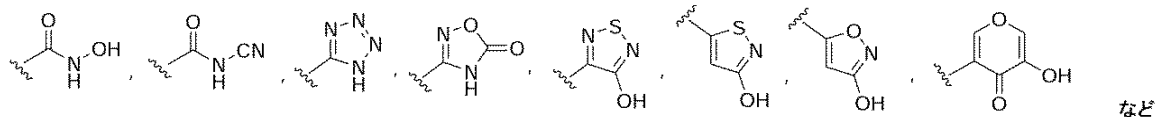
40

【0053】

本明細書で使用されるように、「カルボン酸生物学的等価体」は、カルボン酸部分として同様の物理的、生物学的、および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【0054】

【化 6】



【0055】

いくつかの例では、化合物またはその薬学的に許容可能な塩は1つ以上の不斉中心を含み、(R)または(S)として、アミノ酸では(D)または(L)として、絶対立体化学の観点から、定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせる。本明細書に記載される化合物がオレフィンの二重結合または幾何学的な不斉の他の中心を含む場合、別段の定めのない限り、化合物はEとZの両方の幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を含むことが意図される。同様に、すべてのあり得る異性体、同じくそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態、並びにすべての互変異性体も含まれている。用語「幾何異性体」は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体（例えば、cisまたはtrans）を指す。「位置異性体」との用語は、ベンゼン環のまわりのオルト、メタ、およびパラ異性体などの、中心環のまわりの構造異性体を指す。

10

【0056】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合した同じ原子から構成されるが、異なる三次元構造を有する化合物を指し、これは交換可能ではない。本明細書に提供される開示が様々な立体異性体とその混合物を包含し、その分子構造が互いの重ね合わせることができない(nonsuperimposable)鏡像である2つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含んでいることが企図される。

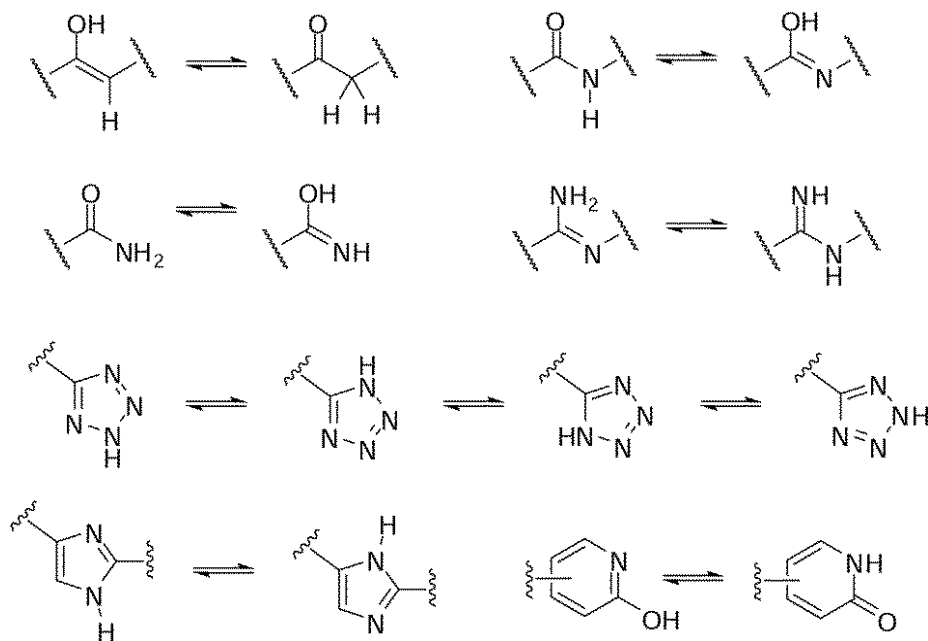
20

【0057】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で示される化合物は、特定の実施形態において、互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状态、温度、溶媒、およびpHを含む、様々な因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、次のものを含む：

【0058】

【化 7】



40

【0059】

50

「随意の」または「随意に」は、後に記載される事象または状況が生じるまたは生じない場合があり、この記載が、事象または状況が生じる場合の例を含むことを意図する。例えば、「随意に置換したアリール」は、アリールラジカルが置換され得るまたは置換され得ないこと、およびその記載が置換したアリールラジカルおよび置換のないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

【0060】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸性および塩基性の両方の追加の塩を含む。本明細書に記載される置換されたピリジン誘導体化合物のいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、全ての薬学的に適切な塩形態を包含することを意図している。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

10

【0061】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、それは、生物学的にまたは他に望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸 (alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族酸および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、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、サリチル酸などを含む。したがって、典型的な塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、安息香酸メチル、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、酢酸フェニル、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などを含む。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される (例えば、全体として引用することで本明細書に組み込まれる、「Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)」を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通する方法および技術に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を生成することによって調製され得る。

20

30

【0062】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、それは、生物学的にまたは他に望ましくないものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に加えることによって調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ性土類金属または有機アミンなどの、金属またはアミンにより形成される。無機塩基に由来する塩は、限定されないが、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、アルミニウムの塩などを含む。有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、1級アミン、2級アミン、3級アミン、自然発生する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および、塩基イオン交換樹脂、例えば、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、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン (hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン (ethylenediani

40

50

line)、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。上述の Berge et al. を参照。

【0063】

本明細書で使用されるように、「処置」または「処置すること」または「緩和すること」または「寛解させること」は、本明細書で交換可能に使用される。これらの用語は、限定されないが、治療効果および／または予防効果を含む、有益なまたは所望の結果を得るための手法を指す。「治療効果」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。また、治療効果は、患者が未だに根本的な障害による影響を受け得るにもかかわらず、患者の改善が観察されるように、根本的な障害に関連した生理学的症状の1つ以上の根絶または寛解により達成される。予防効果に関して、組成物は、疾患の診断が行われなくとも、特定の疾患を進行させる危険のある患者に、または疾患の生理学的な症状の1つ以上を報告する患者に投与され得る。

10

【0064】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、または、加溶媒分解によって、本明細書に記載される生物学的に活性な化合物に変換されることもある化合物を示すよう意図されている。ゆえに、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物活性化合物の前駆物質を指す。プロドラッグは、被験体に投与される時は不活性であり得るが、例えば加水分解により、活性化合物にインビボで変換される。プロドラッグ化合物は哺乳動物の生命体において、溶解度、組織適合性、または遅延放出という利点を与える（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 21-24 (Elsevier, Amsterdamを参照)。

20

【0065】

プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987のなかで提供されており、文献は両方とも引用によって十分に本明細書に組み込まれる。

30

【0066】

「プロドラッグ」との用語も、こうしたプロドラッグが哺乳動物の被検体に投与される際に生体内で活性化合物を放出する、任意の共有結合した担体を含むことを意図している。活性化合物のプロドラッグは、本明細書に記載されるように、ルーチン操作 (routine manipulation) またはインビボのいずれかで、修飾物が切断されて親の活性化合物になるような方法で、活性化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは化合物を含み、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトの基は、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与されると、切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプトの基を形成する任意の基に結合される。プロドラッグの例は、限定されないが、活性化合物におけるアルコールまたはアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、および安息香酸塩の誘導体などを含む。

40

【0067】

(置換されたピリジン誘導体化合物)

ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する置換されたピリジン誘導体化合物が本明細書に記載されている。これらの化合物、およびこれらの化合物を含む組成物は、癌および腫瘍疾患の処置に有用である。本明細書に記載される化合物は、実施形態によっては、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、および／または黒色腫などを処置するのに役立つ。

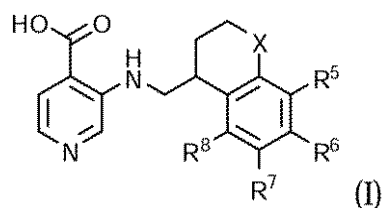
【0068】

1つの実施形態は、式(I)の構造を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

50

【0069】

【化8】



式中、XはOまたはCH₂であり、

各R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、水素、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N(R¹)(R²)から独立して選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から

ただし、R⁵、R⁶、R⁷、またはR⁸の少なくとも1つは水素ではない。

【0070】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOである。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、XはCH₂である。

【0071】

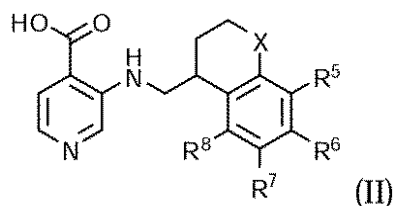
別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵は水素である。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁷は水素である。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁸は水素である。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁷とR⁸は水素である。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶は水素ではない。

【0072】

1つの実施形態は、式(II)の構造を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0073】

【化9】



式中、XはOまたはCH₂であり、

R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－

S-、または-N (R¹) (R²) から選択され、

R¹ は水素または随意に置換されたアルキルであり、R² は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

R⁵、R⁷、およびR⁸ はそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換されたC₁-C₆ アルキル、随意に置換されたC₁-C₆ アルコキシ、随意に置換されたC₃-C₇ カルボシクリル、随意に置換されたC₃-C₇ カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄-C₁₂ カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄-C₁₂ カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁-C₆ アルキニル、随意に置換されたC₁-C₆ アルケニル、随意に置換されたC₆-C₁₀ アリール、随意に置換されたC₆-C₁₀ アリールオキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀ アリール-S-、随意に置換されたC₇-C₁₄ アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀ アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N (R¹) (R²) から独立して選択され、

R¹ は水素または随意に置換されたアルキルであり、R² は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

ただし、R⁵、R⁷、およびR⁸ の少なくとも1つは水素である。

【0074】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、XはCH₂である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵、R⁷、およびR⁸ はそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換されたC₁-C₆ アルキル、あるいは随意に置換されたC₁-C₆ アルコキシから独立して選択される。

【0075】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵ は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁷ は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁸ は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁷ とR⁸ は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶ は水素ではない。

【0076】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶ は随意に置換されたヘテロシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶ は随意に置換されたヘテロシクリルオキシである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶ は随意に置換されたヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶ は随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に

許容可能な塩を提供し、 R^6 は随意に置換された C_6-C_{10} アリール- SO_2 -、または随意に置換されたヘテロアリール-S-である。

【0077】

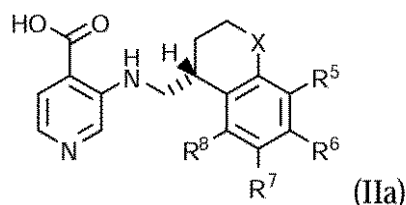
別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は水素であり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたヘテロアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -から独立して選択される。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたヘテロアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -から独立して選択される。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたアルキルである。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたヘテロアリールである。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたヘテロシクリルである。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたシクロアルキルである。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたシクロアルキルアルキルである。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたアリール- CO -である。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたヘテロアリール- CO -である。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたシクロアルキル- CO -である。別の実施形態は、式(I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたアルキル- CO -である。

【0078】

1つの実施形態は、式(I I a)の構造を有する、式(I I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0079】

【化10】



式中、XはOまたは CH_2 であり、

R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N(R¹)(R²)から選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から独立して選択され、

10

R⁵、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素、ハロゲン、－OH、－CN、随意に置換されたC₁－C₆アルキル、随意に置換されたC₁－C₆アルコキシ、随意に置換されたC₃－C₇カルボシクリル、随意に置換されたC₃－C₇カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄－C₁₂カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄－C₁₂カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁－C₆アルキニル、随意に置換されたC₁－C₆アルケニル、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール、随意に置換されたC₆－C₁₀アリールオキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－S－、随意に置換されたC₇－C₁₄アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N(R¹)(R²)から独立して選択され、

20

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から独立して選択され、

ただし、R⁵、R⁷、およびR⁸の少なくとも1つは水素である。

【0080】

30

別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOである。別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはCH₂である。

【0081】

別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵は水素である。別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁷は水素である。別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁸は水素である。別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵、R⁷、およびR⁸は水素である。別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOであり、および、R⁵、R⁷、およびR⁸は水素である。

40

【0082】

別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶は随意に置換されたヘテロシクリル、または随意に置換されたヘテロシクリルオキシである。

【0083】

別の実施形態は、式(I I a)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶は随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、または随意に置換されたヘテロアリール－S－である。

【0084】

50

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は水素であり、および、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたヘテロアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO から独立して選択される。

【0085】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたヘテロアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO から独立して選択される。

10

【0086】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたヘテロアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO から独立して選択される。

20

【0087】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。

【0088】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたヘテロアリールである。

30

【0089】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO 、随意に置換されたシクロアルキル- CO 、または随意に置換されたアルキル- CO である。

【0090】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換された C_1-C_3 アルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は O であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換された C_1-C_3 アルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。

40

【0091】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3

50

基であり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOであり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。

【0092】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、随意に置換された C_2-C_5 アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、随意に置換された C_1-C_5 アルコキシ、随意に置換されたアルキルアミノ、随意に置換されたジアルキルアミノ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOであり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、随意に置換された C_2-C_5 アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、随意に置換された C_1-C_5 アルコキシ、随意に置換されたアルキルアミノ、随意に置換されたジアルキルアミノ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

【0093】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、随意に置換された C_1-C_5 アルコキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOであり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、随意に置換された C_1-C_5 アルコキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

【0094】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOであり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に

置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

【0095】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は O であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

10

【0096】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、少なくとも1つの随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキルで置換された、随意に置換されたアリールである。別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は O であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、少なくとも1つの随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキルで置換された、随意に置換されたアリールである。

20

【0097】

別の実施形態は、式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は O であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

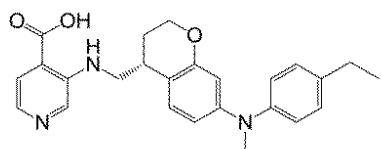
30

【0098】

別の実施形態は、以下の構造を有する式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0099】

【化11】



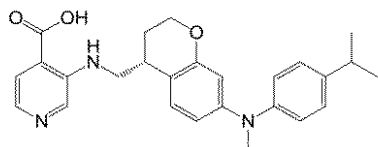
40

【0100】

別の実施形態は、以下の構造を有する式 (I I a) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0101】

【化12】



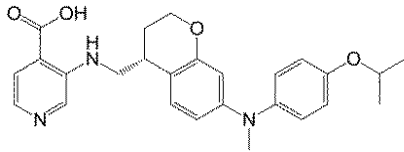
50

【0102】

別の実施形態は、以下の構造を有する式（I I a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0103】

【化13】



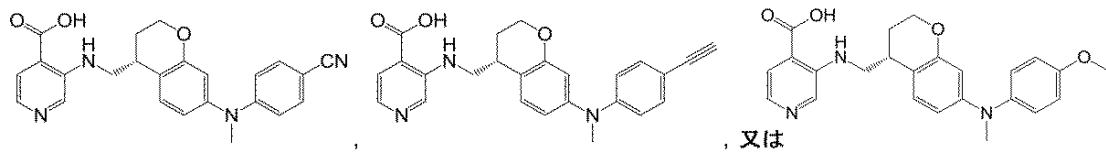
10

【0104】

別の実施形態は、以下から選択される式（I I a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0105】

【化14】



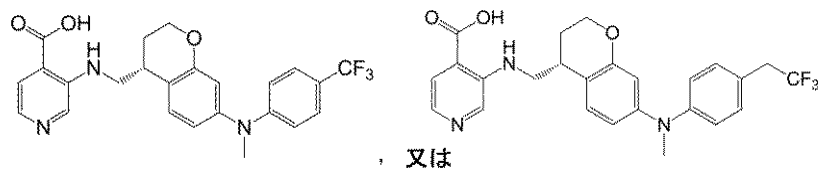
20

【0106】

別の実施形態は、以下から選択される式（I I a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0107】

【化15】



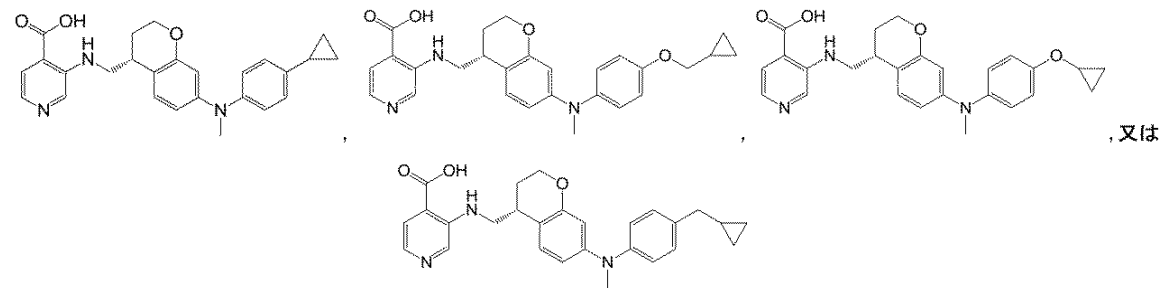
30

【0108】

別の実施形態は、以下から選択される式（I I a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0109】

【化16】



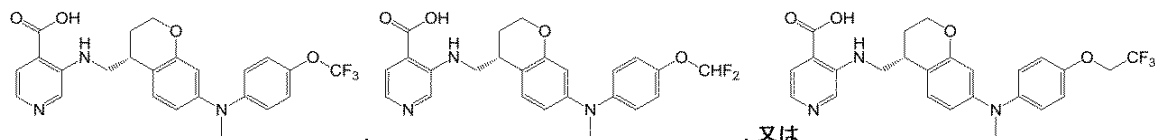
40

【0110】

別の実施形態は、以下から選択される式（I I a）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0111】

【化 1 7】



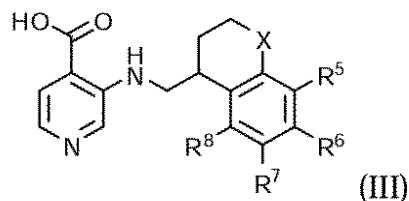
【0 1 1 2】

1つの実施形態は、式（I I I）の構造を有する化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0 1 1 3】

10

【化 1 8】



式中、XはOまたはCH₂であり、

R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸の少なくとも1つは、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N（R¹）（R²）から選択され、

20

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から独立して選択され、

30

残りのR⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸の基は、水素、ハロゲン、－OH、－CN、随意に置換されたC₁－C₆アルキル、随意に置換されたC₁－C₆アルコキシ、随意に置換されたC₃－C₇カルボシクリル、随意に置換されたC₃－C₇カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄－C₁₂カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄－C₁₂カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁－C₆アルキニル、随意に置換されたC₁－C₆アルケニル、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール、随意に置換されたC₆－C₁₀アリールオキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－S－、随意に置換されたC₇－C₁₄アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆－C₁₀アリール－SO₂－、随意に置換されたヘテロアリール－S－、または－N（R¹）（R²）から独立して選択され、

40

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール－CO－、随意に置換されたヘテロアリール－CO－、随意に置換されたシクロアルキル－CO－、または随意に置換されたアルキル－CO－から独立して選択される。

【0 1 1 4】

別の実施形態は、式（I I I）の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可

50

【0 1 1 5】

10

20

50

)(R^2)であり、 R^2 は随意に置換されたシクロアルキルである。別の実施形態は、式(I I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたシクロアルキルアルキルである。別の実施形態は、式(I I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたアリーール- $CO-$ である。別の実施形態は、式(I I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたヘテロアリーール- $CO-$ である。別の実施形態は、式(I I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたシクロアルキル- $CO-$ である。別の実施形態は、式(I I I)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^2 は随意に置換されたアルキル- $CO-$ である。

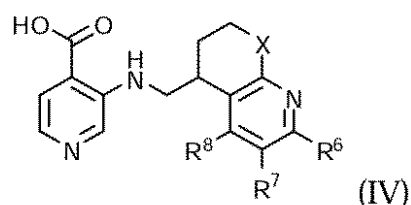
10

【0118】

1つの実施形態は、式(IV)の構造を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0119】

【化19】



20

式中、XはOまたは CH_2 であり、

R^6 は、随意に置換されたアリーール、随意に置換されたヘテロアリーール、または $-N(R^1)(R^2)$ であり、

R^1 は水素または随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアリーールまたは随意に置換されたヘテロアリーールから選択され、および、

R^7 と R^8 はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、随意に置換された C_1-C_6 アルキル、または随意に置換された C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される。

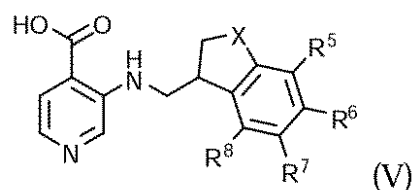
30

【0120】

1つの実施形態は、式(V)の構造を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0121】

【化20】



40

式中、

XはOまたは CH_2 であり、

R^6 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換された C_6-C_{10} アリーール- SO_2- 、随意に置換されたヘテロアリーール-S-、または $-N(R^1)(R^2)$ から選択され、

R^1 は水素または随意に置換されたアルキルであり、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリーール、随意に置換されたヘテロアリーール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキ

50

ル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

R⁵、R⁷、およびR⁸はそれぞれ、水素、ハロゲン、-OH、-CN、随意に置換されたC₁-C₆アルキル、随意に置換されたC₁-C₆アルコキシ、随意に置換されたC₃-C₇カルボシクリル、随意に置換されたC₃-C₇カルボシクリルオキシ、随意に置換されたC₄-C₁₂カルボシクリルアルキル、随意に置換されたC₄-C₁₂カルボシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₁-C₆アルキニル、随意に置換されたC₁-C₆アルケニル、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール、随意に置換されたC₆-C₁₀アリールオキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-S-、随意に置換されたC₇-C₁₄アラルコキシ、随意に置換されたヘテロアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールオキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルオキシ、置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリルアルコキシ、随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-SO₂-、随意に置換されたヘテロアリール-S-、または-N(R¹)(R²)から独立して選択され、

R¹は水素または随意に置換されたアルキルであり、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択され、

ただし、R⁵、R⁷、およびR⁸の少なくとも1つは水素である。

【0122】

別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、XはOである。別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、XはCH₂である。

【0123】

別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵は水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁷は水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁸は水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁵、R⁷、およびR⁸は水素である。

【0124】

別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶は随意に置換されたヘテロシクリルまたは随意に置換されたヘテロシクリルオキシである。

【0125】

別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶は随意に置換されたC₆-C₁₀アリール-SO₂-、または随意に置換されたヘテロアリール-S-である。

【0126】

別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、R⁶は-N(R¹)(R²)であり、R¹は水素であり、および、R²は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール-CO-、随意に置換されたヘテロアリール-CO-、随意に置換されたシクロアルキル-CO-、または随意に置換されたアルキル-CO-から独立して選択される。

【0127】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたヘテロアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -から独立して選択される。

【0128】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたヘテロアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -から独立して選択される。別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。

【0129】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたヘテロアリールである。

【0130】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -である。

【0131】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換された C_1-C_3 アルキルであり、および、 R^2 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -である。

【0132】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたアリール- CO -、随意に置換されたシクロアルキル- CO -、または随意に置換されたアルキル- CO -である。

【0133】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された C_1-C_5 アルキル、随意に置換された C_2-C_5 アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

アミノ、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシ、随意に置換されたアルキルアミノ、随意に置換されたジアルキルアミノ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

【0134】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシ、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

10

【0135】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルキル、随意に置換されたシクロアルキルアルコキシ、または随意に置換されたシクロアルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

20

【0136】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

【0137】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は随意に置換されたアルキルであり、および、 R^2 は、少なくとも1つの随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキルで置換された、随意に置換されたアリールである。

30

【0138】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は O であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

40

【0139】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は CH_2 であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は、随意に置換された $C_1 - C_5$ アルキル、ハロゲン、または随意に置換された $C_1 - C_5$ アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換された、随意に置換されたアリールである。

【0140】

別の実施形態は、式 (V) の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、 X は O であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-N(R^1)(R^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールであ

50

る。

【0141】

別の実施形態は、式(V)の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供し、Xは CH_2 であり、 R^5 、 R^7 、および R^8 は水素であり、 R^6 は $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ であり、 R^1 は CH_3 基であり、および、 R^2 は随意に置換されたアリールである。

【0142】

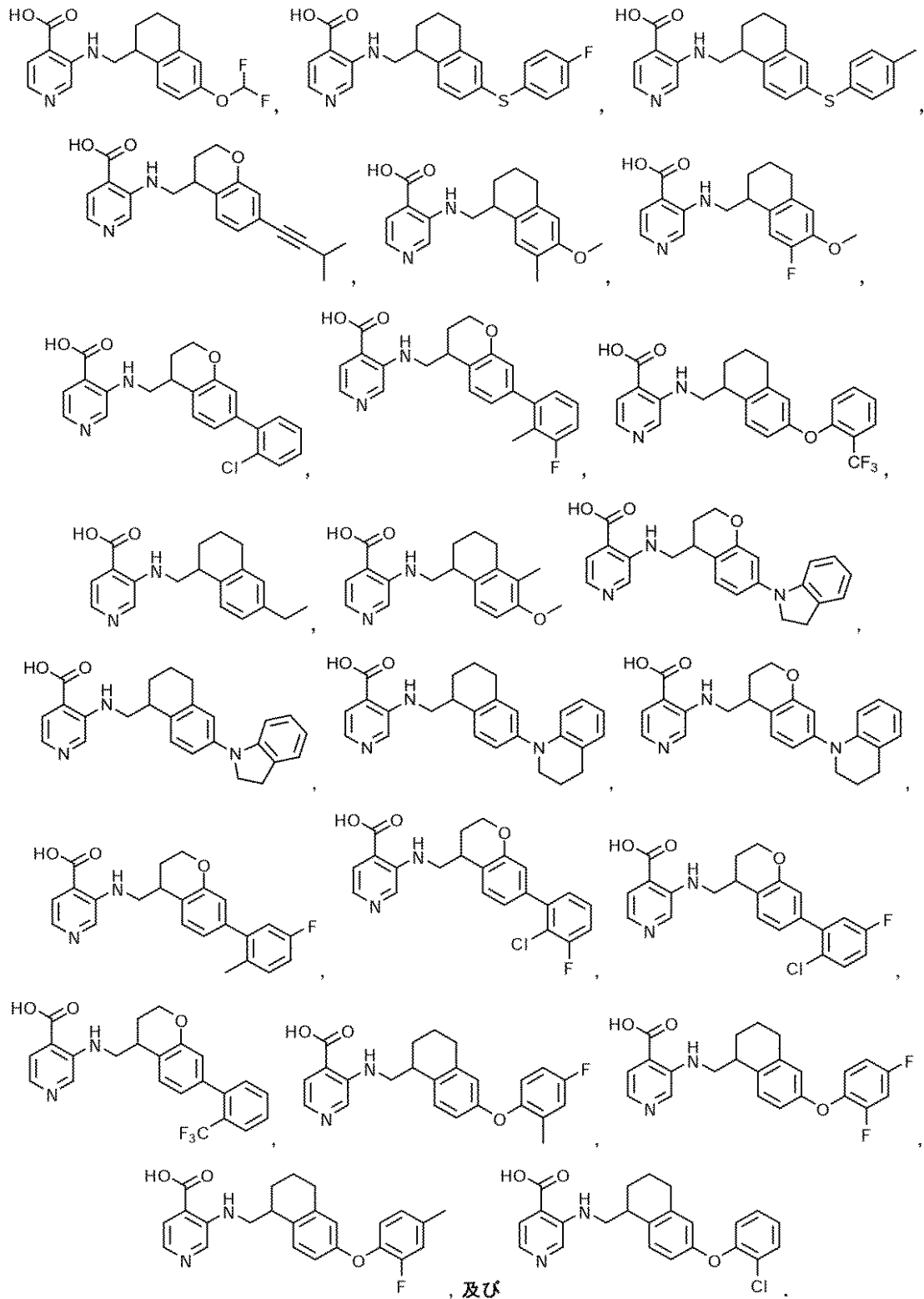
1つの実施形態は、以下から選択される化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0143】

Chemical structures of various compounds are shown, including substituted pyridines, benzimidazoles, and related heterocycles, many with carboxylic acid groups and various substituents like trifluoromethyl, phenyl, and thienyl groups.

【 0 1 4 4 】

【化 2 2】

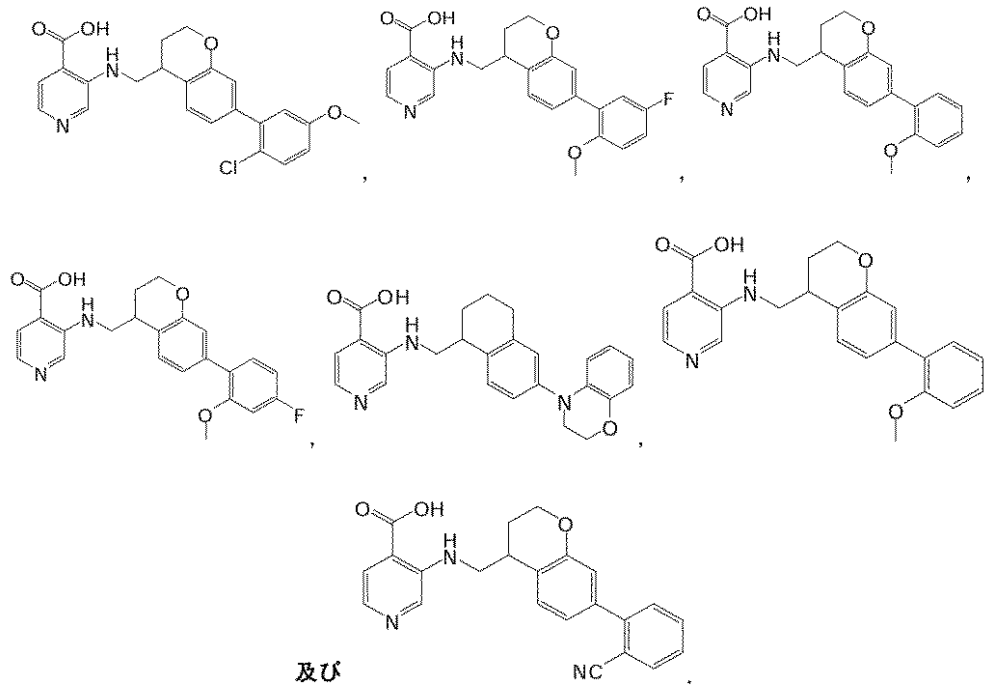


【0145】

1つの実施形態は、以下から選択される化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0146】

【化 2 3】



10

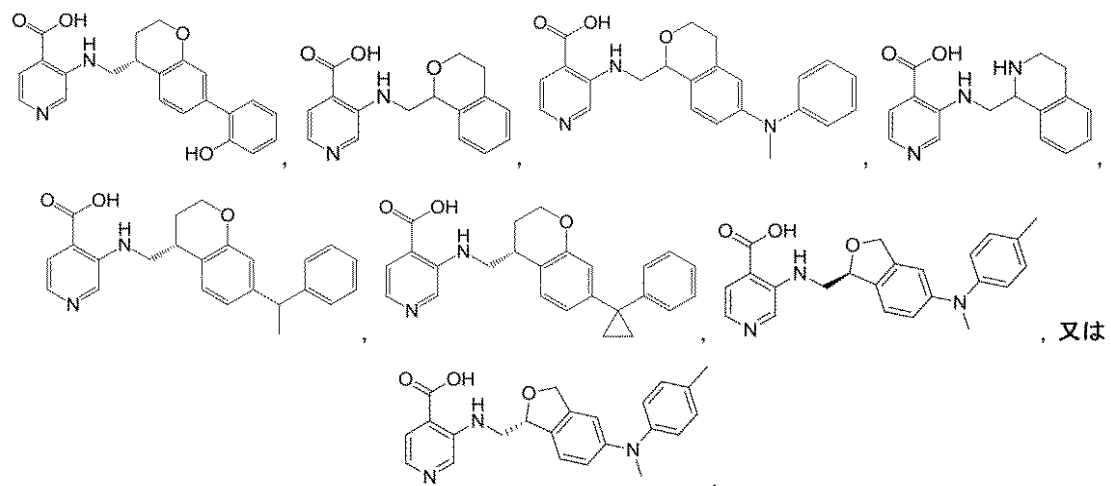
20

【0147】

1つの実施形態は、以下から選択される化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0148】

【化 2 4】



30

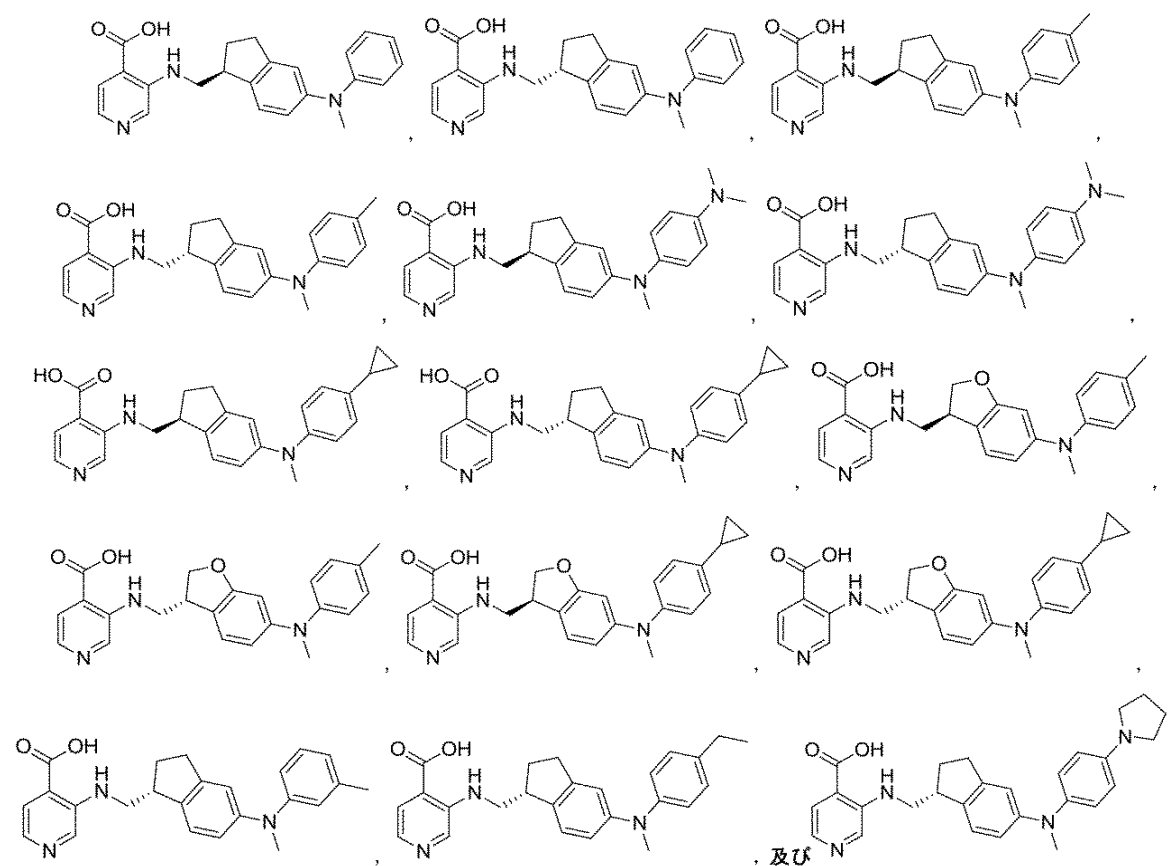
40

【0149】

1つの実施形態は、以下から選択される化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0150】

【化 2 5】



10

20

【0151】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩は、表1で提供される構造を有する。

【0152】

【表 1 - 1】

表 1

化学合成 実施例	構造	コメント
1		3-(((1S)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
2		3-(((1S)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
3		3-(((6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
4		3-(((6-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
5		3-(((6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
6		3-(((1R)-6-[(2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
7		3-(((1R)-6-[(3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
8		3-(((1R)-6-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2】

化学合成 実施例	構造	コメント
9		3-({[(1R)-6-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
10		3-({[(1R)-6-[エチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
11		3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
12		3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
13		3-({[(1R)-6-[(6-メトキシピリジン 3-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
14		3-({[7-(7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸
15		3-({[7-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
16		3-({[7-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
17		3-({[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 1 - 3】

化学合成 実施例	構造	コメント
18		3-({[(4R)-7-[メチル(フェニル)アミノ]-3,4-ジ ヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
19		3-({[(4R)-7-[(2-フルオロフェニル)(メチル) アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4- イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン 酸
20		3-({[(4R)-7-[(3-フルオロフェニル)(メチル) アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4- イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン 酸
21		3-({[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)(メチル) アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4- イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン 酸
22		3-({[(4R)-7-[メチル(4-メチルフェニル)アミ ノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イ ル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
23		3-({[(4R)-7-[(4-クロロフェニル)(メチル)ア ミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イ ル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
24		3-({[(4R)-7-[エチル(フェニル)アミノ]-3,4-ジ ヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
25		3-({[(2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリ ン-5-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カル ボン酸
26		3-({[(2-[メチル(フェニル)アミノ]-5,6,7,8-テ トラヒドロキノリン-5-イル]メチル)アミ ノ]ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 4】

化学合成 実施例	構造	コメント
27		3-([(7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
28		3-([(7-(フラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
29		3-([(4S)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
30		3-([(4R)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
31		3-([(4S)-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
32		3-([(4R)-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
33		3-([(4S)-7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
34		3-([(4R)-7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
35		3-([(4R)-7-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 5 6 】

【表 1 - 5】

化学合成 実施例	構造	コメント
36		3-(((4S)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
37		3-(((4R)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
38		3-(((7-(3-メチルブト-1-イン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
39		3-(((4S)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
40		3-(((4R)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
41		3-(((4S)-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
42		3-(((4R)-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
43		3-(((4R)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【 0 1 5 7】

【表 1 - 6】

化学合成 実施例	構造	コメント
44		3-([(4R)-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
45		3-([(4R)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
46		3-([(4R)-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
47		3-([(4S)-7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
48		3-([(4R)-7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
49		3-([(7-(チオフェン-2-イルスルファニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
50		3-([(4S)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
51		3-([(4R)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
52		3-([(4S)-7-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 5 8 】

【表 1 - 7】

化学合成 実施例	構造	コメント
53		3-([(4R)-7-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
54		3-([(4S)-7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
55		3-([(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
56		3-([(6-[(6-メチルピリジン 2-イル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
57		3-([(1S)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
58		3-([(1R)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
59		3-([(6-プロポキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
60		3-([(1S)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
61		3-([(1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
62		3-([(6-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 8】

化学合成 実施例	構造	コメント
63		3-({[6-(オキシサン-4-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
64		3-({[(1R)-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
65		3-({[(1R)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
66		3-({[(1R)-6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
67		3-({[(1R)-6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
68		3-({[(1S)-6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
69		3-({[(1R)-6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
70		3-({[(1S)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
71		3-({[(1R)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
72		3-({[(1S)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 6 0 】

【表 1 - 9】

化学合成 実施例	構造	コメント
73		3-([(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
74		3-([(1S)-6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
75		3-([(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
76		3-([(1S)-6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
77		3-([(1R)-6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
78		3-([(1S)-6-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
79		3-([(1R)-6-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
80		3-([6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
81		3-([(1S)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
82		3-([(1R)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

化学合成 実施例	構造	コメント
83		3-({[(1S)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
84		3-({[(1R)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
85		3-({[(1S)-6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
86		3-({[(1R)-6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
87		3-({[6-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
88		3-({[6-(オキサン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
89		3-({[6-(2-メチルピリジン 4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸, 塩酸塩
90		3-({[(1S)-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
91		3-({[(1R)-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
92		3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-ナフト[1,2-b]フラン-6-イルメチル}アミノ)ピリジン-4-カルボ

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

化学合成 実施例	構造	コメント
		ン酸
93		3-((6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾ ピラン-4-イル)メチル)アミノ}ピリジン-4- カルボン酸
94		3-((6-メトキシ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒ ドロナフタレン-1-イル)メチル)アミノ}ピ リジン-4-カルボン酸
95		3-((6,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナ フタレン-1-イル)メチル)アミノ}ピリジン- 4-カルボン酸
96		3-(((1S)-7-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テ トラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)アミ ノ)ピリジン-4-カルボン酸
97		3-(((1R)-7-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テ トラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)アミ ノ)ピリジン-4-カルボン酸
98		3-(((1S)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テト ラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)アミ ノ)ピリジン-4-カルボン酸
99		3-(((1R)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テト ラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)アミ ノ)ピリジン-4-カルボン酸
100		3-(((4S)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒド ロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル)アミ ノ)ピリジン-4-カルボン酸
101		3-(((4R)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒド ロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル)アミ ノ)ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 6 3 】

【表 1 - 1 2】

化学合成 実施例	構造	コメント
102		3-({[(4R)-7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
103		3-({[(1R)-6-[(4-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
104		3-({[(4R)-7-[(2,4-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
105		3-({[(4R)-7-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
106		3-({[(1R)-6-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
107		3-({[(4R)-7-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
108		3-({[(1R)-6-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
109		3-({[(4R)-7-[(3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
110		3-({[(4R)-7-[(3-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

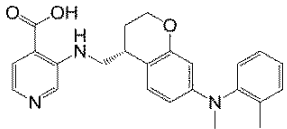
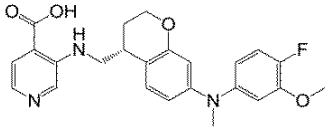
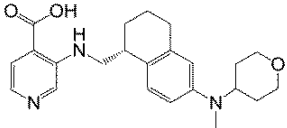
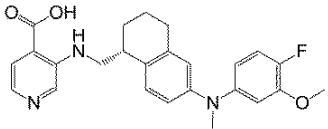
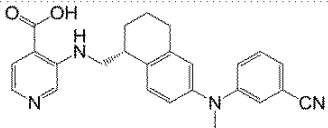
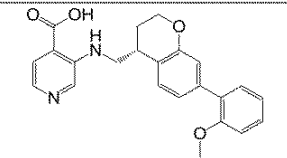
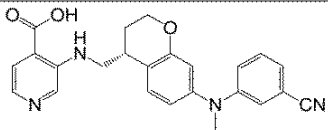
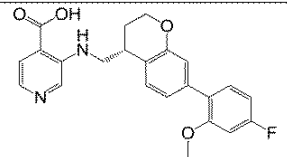
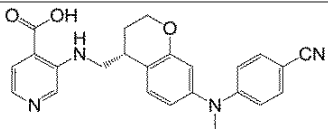
10

20

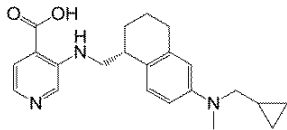
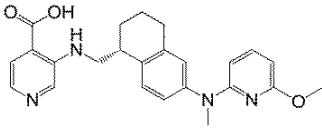
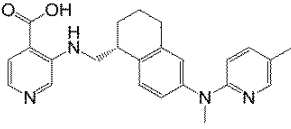
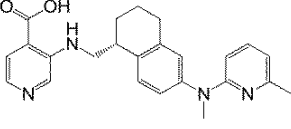
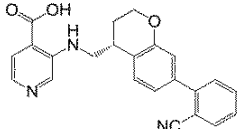
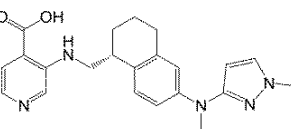
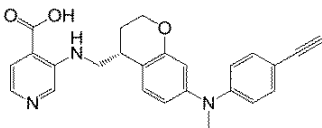
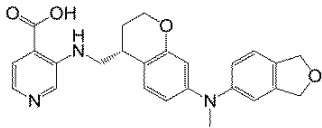
30

40

【表 1 - 1 3】

化学合成 実施例	構造	コメント
111		3-({[(4R)-7-[メチル(2-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
112		3-({[(4R)-7-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
113		3-({[(1R)-6-[メチル(オキサン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
114		3-({[(1R)-6-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
115		3-({[(1R)-6-[(3-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
116		3-({[(4R)-7-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
117		3-({[(4R)-7-[(3-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
118		3-({[(4R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
119		3-({[(4R)-7-[(4-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 1 4】

化学合成 実施例	構造	コメント
120		3-(((1R)-6-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
121		3-(((1R)-6-[メチル(6-メトキシピリジン 2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
122		3-(((1R)-6-[メチル(5-メチルピリジン 2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
123		3-(((1R)-6-[メチル(6-メチルピリジン 2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
124		3-(((4R)-7-(2-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
125		3-(((1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
126		3-(((4R)-7-[(4-エチニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
127		3-(((4R)-7-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン 5-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

化学合成 実施例	構造	コメント
128		3-((4R)-7-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)ピリジン-4-カルボン酸
129		3-([(7-[フェニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
130		3-(((1R)-6-[(ベンジル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
131		3-(((4R)-7-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
132		3-(((1R)-6-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
133		3-(((1R)-6-[(シクロペンチル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
134		3-(((4R)-7-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
135		3-(((1R)-6-[(1-ベンゾフラン-6-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

化学合成 実施例	構造	コメント
136		3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン 5-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
137		3-({[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン 5-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
138		3-({[(4R)-7-(2-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
139		3-({[(4R)-7-[メチル(2-メチル-1,3-チアゾル-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
140		3-({[(1R)-6-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
141		3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン 6-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
142		3-[(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル)メチル]アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
143		3-({[(1R)-6-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
144		3-({[(1R)-6-[メチル(チオフェン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

化学合成 実施例	構造	コメント
145		3-({[(4R)-7-[メチル(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
146		3-({[(6-[メチル(フェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
147		3-({[(1R)-6-[(2-ヒドロキシエチル)(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
148		3-({[(4R)-7-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
149		3-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸
150		3-({[(1R)-6-[(3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
151		3-({[(4R)-7-[3-フルオロ-4-メチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
152		3-({[(4R)-7-[5-クロロピリジン-2-イル](メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 1 8】

化学合成 実施例	構造	コメント
153		3-(((4R)-7-[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
154		3-(((4R)-7-[(4-エチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
155		3-(((1R)-6-[メチル(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
156		3-(((1R)-6-[メチル(5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
157		3-(((4R)-7-[(5-エチルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
158		3-(((1R)-6-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル](メチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
159		3-(((1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
160		3-(((1R)-6-[4-(ジメチルアミノ)フェニル](メチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

化学合成 実施例	構造	コメント
161		3-(((1R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
162		3-(((1R)-6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンザゼピン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
163		3-(((1R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(2-メトキシエチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
164		3-(((1R)-6-[[4-(メトキシメチル)フェニル](メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
165		3-(((1R)-6-[(4-ヒドロキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
166		3-(((1R)-6-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
167		3-(((1R)-6-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
168		3-(((1R)-6-((4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]フェニル)(メチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 7 1 】

【表 1 - 2 0】

化学合成 実施例	構造	コメント
169		3-({[(1R)-6-({4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}(メチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
170		3-({[(1R)-6-{メチル[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
171		3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチル-1,2-オキサゾル-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
172		3-({[(1R)-6-[(2-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
173		3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
174		3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
175		3-({[(1R)-6-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
176		3-({[(4R)-7-[(4-エテニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

化学合成 実施例	構造	コメント
177		3-(((1R)-6-[(4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
178		3-(((4R)-7-[(4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
179		3-(((4R)-7-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
180		3-(((1R)-6-{[4-(アゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
181		3-(((1R)-6-{メチル[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
182		3-(((4R)-7-{メチル[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
183		3-(((4R)-7-{[4-(アゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
184		3-(((1R)-6-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 7 3 】

【表 1 - 2 2】

化学合成 実施例	構造	コメント
185		3-({[(1R)-6-[(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
186		3-({[(4R)-7-[(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
187		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(プロパン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
188		3-({[(1R)-6-{メチル[4-(1H-ピラゾル-1-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
189		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(1H-ピラゾル-1-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
190		3-({[(4R)-7-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
191		3-({[(1R)-6-{メチル(フェニル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
192		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 3】

化学合成 実施例	構造	コメント
193		3-({[(1R)-6-{[4-(1H-イミダゾル-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
194		3-({[(4R)-7-{[4-(1H-イミダゾル-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
195		3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
196		3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
197		3-({[(1R)-6-{[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
198		3-({[(4R)-7-(1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
199		3-({[(4R)-7-{メチル[5-(プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
200		3-({[(1R)-6-{[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

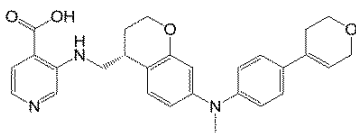
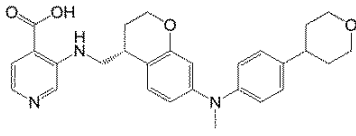
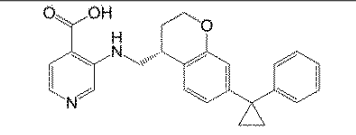
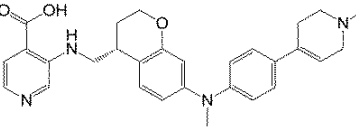
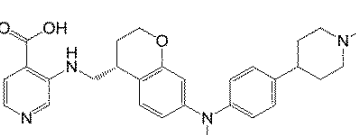
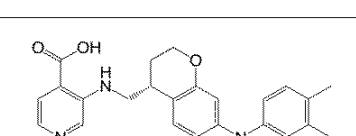
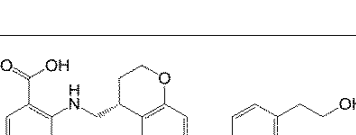
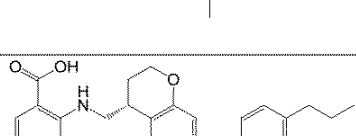
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

化学合成 実施例	構造	コメント
201		3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
202		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
203		3-({[(4R)-7-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
204		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
205		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
206		3-({[(4R)-7-[(3,4-ジメチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
207		3-({[(4R)-7-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
208		3-({[(4R)-7-[メチル(4-プロピルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

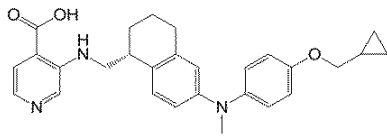
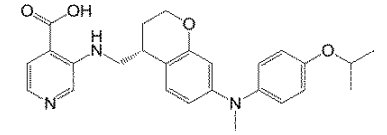
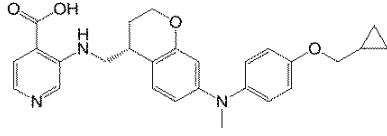
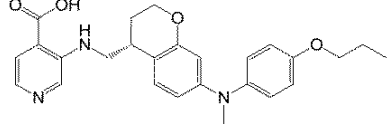
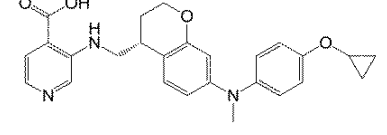
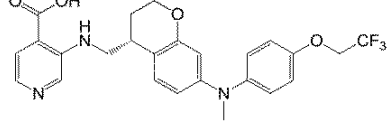
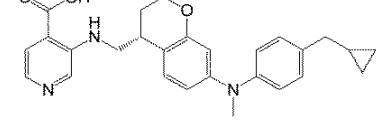
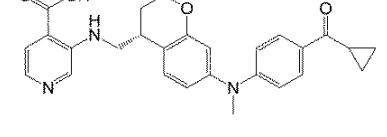
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

化学合成 実施例	構造	コメント
209		3-({[(1R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル](メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
210		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
211		3-({[(4R)-7-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
212		3-({[(4R)-7-[メチル(4-プロポキシフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
213		3-({[(4R)-7-[4-(シクロプロポキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
214		3-({[(4R)-7-{メチル[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
215		3-({[(4R)-7-{[4-(シクロプロピルメチル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
216		3-({[(4R)-7-[4-(シクロプロパンカルボニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

化学合成 実施例	構造	コメント
217		3-(((1S)-5-[メチル(フェニル)アミノ]-2,3-ジ ヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ) ピリジン-4-カルボン酸
218		3-(((1R)-5-[メチル(フェニル)アミノ]-2,3-ジ ヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ) ピリジン-4-カルボン酸
219		3-(((1S)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミ ノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチ ル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
220		3-(((1R)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミ ノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチ ル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
221		3-(((1S)-5-[4-(ジメチルアミノ)フェニ ル](メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-イン デン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カ ルボン酸
222		3-(((1R)-5-[4-(ジメチルアミノ)フェニ ル](メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-イン デン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カ ルボン酸
223		3-(((1S)-5-[4-(シクロプロピルフェニル)(メ チル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1- イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン 酸
224		3-(((1R)-5-[4-(シクロプロピルフェニル)(メ チル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1- イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン 酸
225		3-(((3S)-6-[メチル(4-メチルフェニル)アミ ノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メ チル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 7】

化学合成 実施例	構造	コメント
226		3-({[(3R)-6-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
227		3-({[(3S)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
228		3-({[(3R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
229		3-({[(1S)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン 1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
230		3-({[(1R)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン 1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
231		3-({[(1R)-5-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
231		3-({[(1R)-5-[(4-エチルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
232		3-({[(1R)-5-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0179】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に許容可能な塩は、表 2 で提供される構造を有する。

【0180】

10

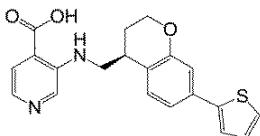
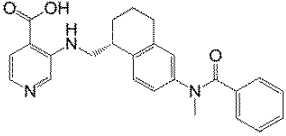
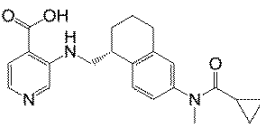
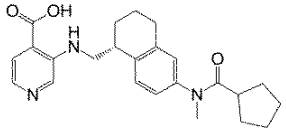
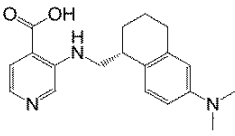
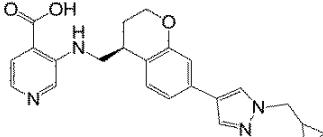
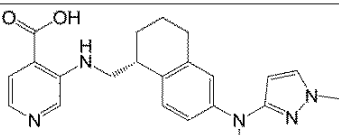
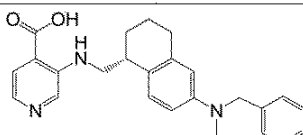
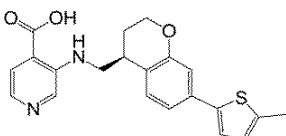
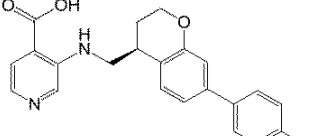
20

30

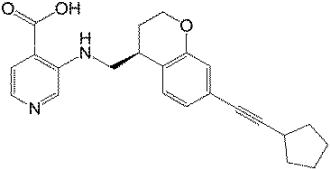
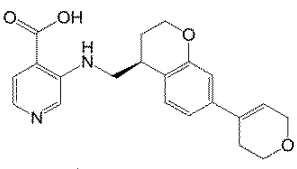
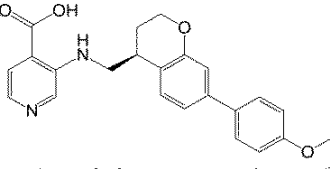
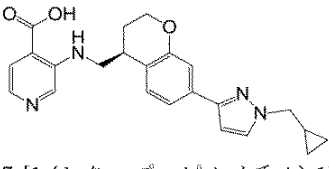
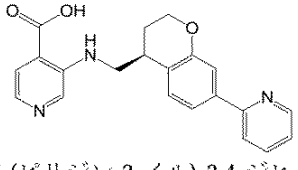
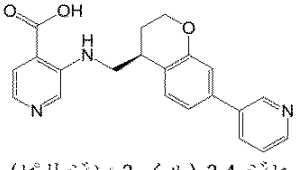
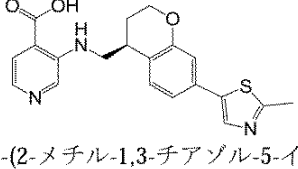
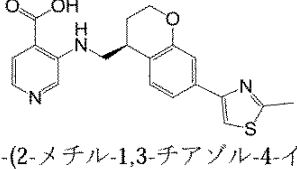
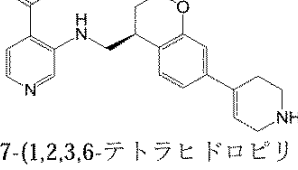
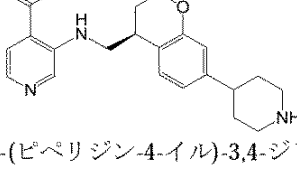
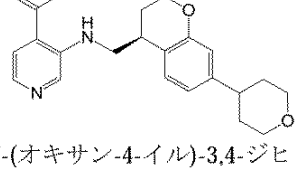
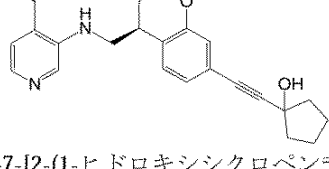
40

【表 2 - 1】

表 2

 3-(((4S)-7-(チオフエン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-6-(N-メチルベンズアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	10
 3-(((1R)-6-(N-メチルシクロプロパンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-6-(N-メチルシクロペンタンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	
 3-(((1R)-6-(ジメチルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	30
 3-(((1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-6-[ベンジル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	
 3-(((4S)-7-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(4-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	

【表 2 - 2】

 3-(((4S)-7-(2-シクロペンチルエチニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾル-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(2-メチル-1,3-チアゾル-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(2-メチル-1,3-チアゾル-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(ピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(オキサン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

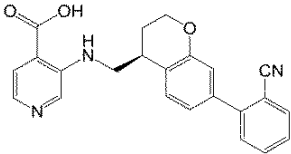
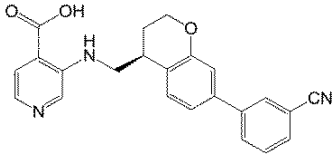
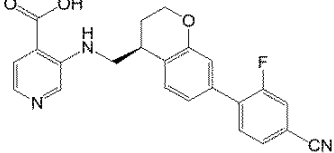
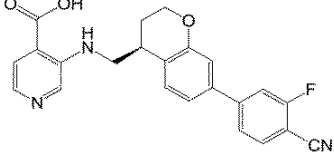
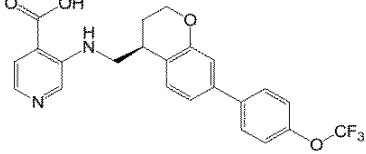
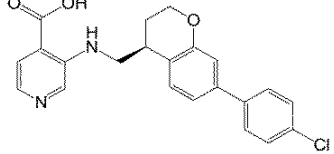
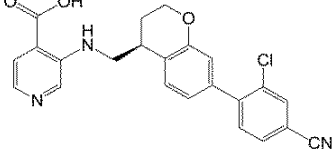
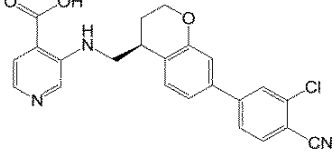
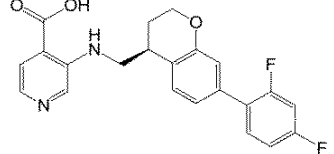
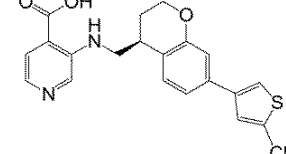
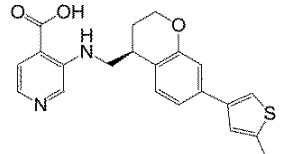
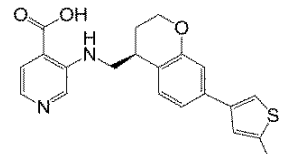
10

20

30

40

【表 2 - 3】

 3-(((4S)-7-(2-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(3-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(4-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-(2,4-ジフルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(5-クロロチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((4S)-7-[5-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((4S)-7-(5-シアノチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

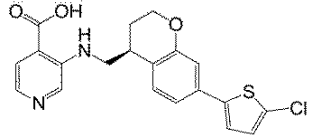
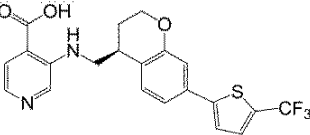
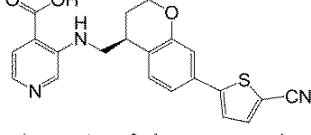
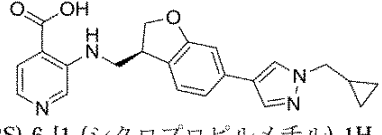
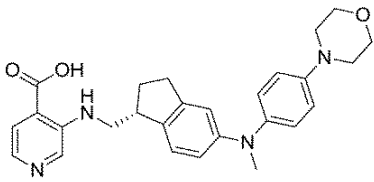
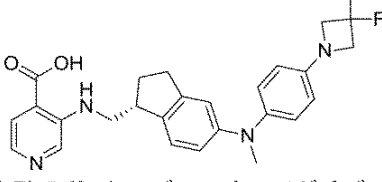
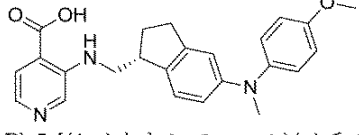
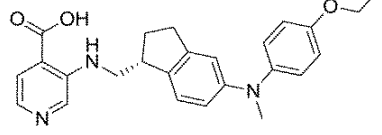
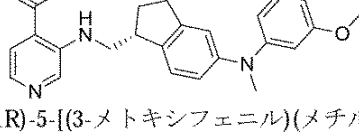
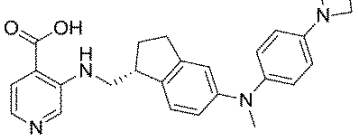
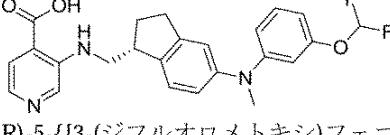
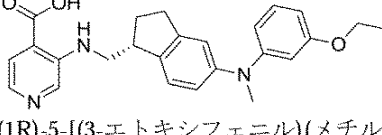
10

20

30

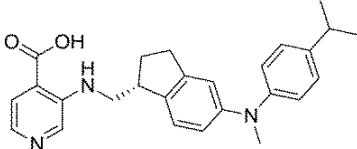
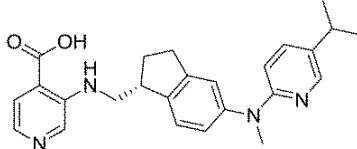
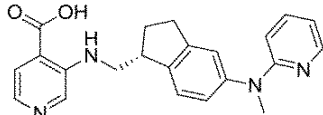
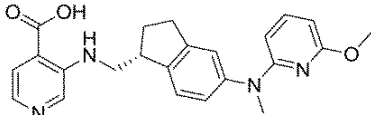
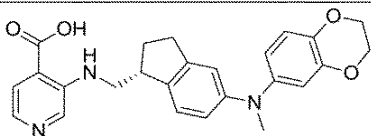
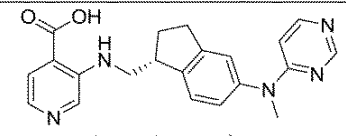
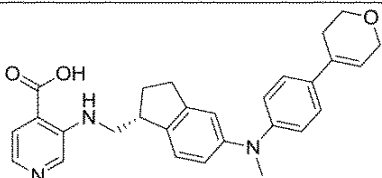
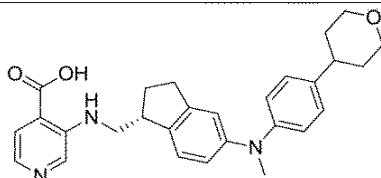
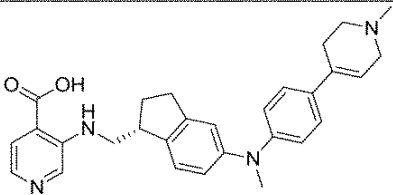
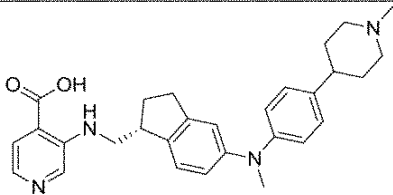
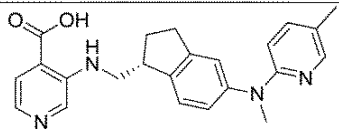
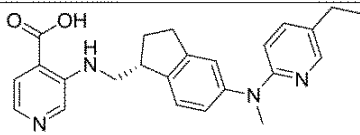
40

【表 2 - 4】

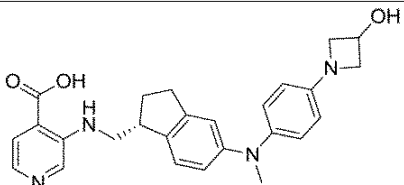
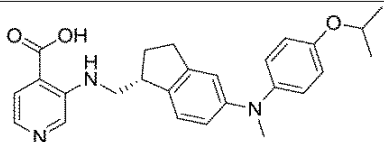
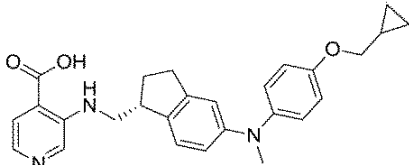
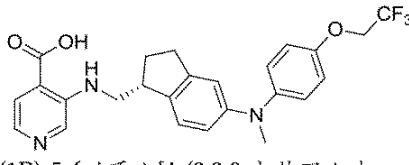
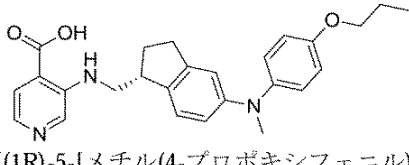
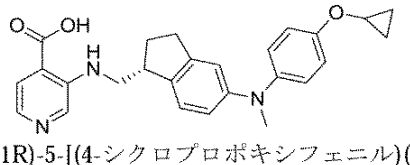
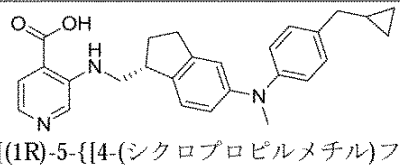
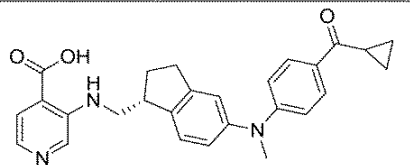
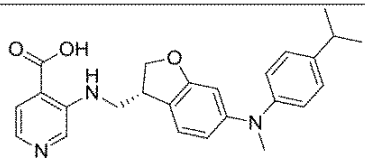
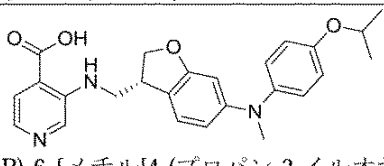
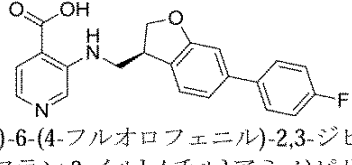
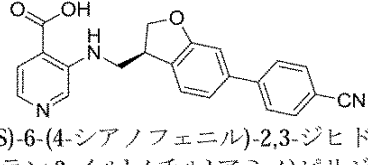
 3-({[(4S)-7-(5-クロロチオフェン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(4S)-7-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(4S)-7-(5-シアノチオフェン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(3S)-6-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{メチル[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル}(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{(4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{(3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{4-(アゼチジン-1-イル)フェニル}(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{(3-エトキシフェニル)(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0184】

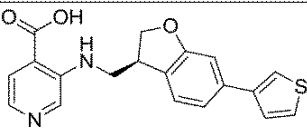
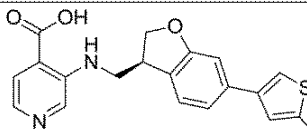
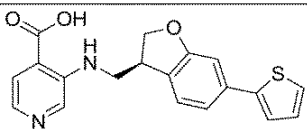
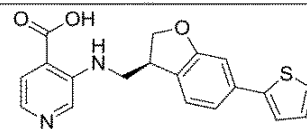
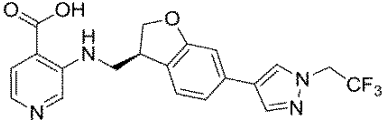
【表 2 - 5】

 3-(((1R)-5-{メチル[4-(プロパン-2-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-5-{メチル[5-(プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((1R)-5-{メチル(ピリジン-2-イル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-5-{[6-メトキシピリジン-2-イル](メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((1R)-5-{[2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル](メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-5-{メチル(ピリミジン-4-イル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((1R)-5-{[4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル](メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-5-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((1R)-5-{メチル[4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-5-{メチル[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-(((1R)-5-{メチル[5-(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-(((1R)-5-{[5-(エチルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 2 - 6】

 3-({[(1R)-5-{4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)フェニル}(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{メチル[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル}(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{メチル[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{メチル[4-(プロポキシフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(シクロプロポキシフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(1R)-5-{4-(シクロプロピルメチル)フェニル}(メチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(1R)-5-{[4-(シクロプロパンカルボニルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(3R)-6-{メチル[4-(プロパン-2-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(3R)-6-{メチル[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(3S)-6-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(3S)-6-(4-シアノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【表 2-7】

 3-({[(3S)-6-(チオフエン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(3S)-6-(5-メチルチオフエン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(3S)-6-(チオフエン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	 3-({[(3S)-6-(5-メチルチオフエン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸
 3-({[(3S)-6-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾル-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン 3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	

10

20

30

【0187】

(置換されたピリジン誘導体化合物の調製)

本明細書に記載される反応で使用される化合物は、市販の化学製品および／または化学の文献に記載される化合物から出発して、当業者に知られている有機合成技術に従って作られる。「市販の化学製品」は、Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornw

40

50

all, U. K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U. K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), and Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)を含む、標準的な商用源から得られる。

10

【0188】

当業者にとって既知の方法は、様々な参考文献とデータベースによって確認される。本明細書に記載の化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述する、または調製について記載した記事を参照する適切な参考文献や論文は、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992を含む。本明細書に記載される化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述する、または調製について記載する記事を参照する適切な参考文献や論文は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5; Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons

20

30

40

50

, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumesを含む。

10

【0189】

特定の類似した反応物は米国化学学会のChemical Abstract Serviceによって調製された既知の化学製品のインデックスによって識別されることもあり、これはほとんどの公立図書館や大学図書館で利用可能であり、同様に、オンラインデータベースでも利用可能である（詳細についてはワシントンDCの米国化学学会に連絡すること）。既知ではあるがカタログで市販されていない化学物質は、慣習化学合成室（custom chemical synthesis house）によって調製され得、そこでは、標準の化学合成室（例えば、上記に記載のもの）の多くは、慣習合成サービスを提供している。本明細書に記載される置換されたピリジンおよびピリダジン誘導体化合物の薬学的な塩の調製と選択に関する基準は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

20

【0190】

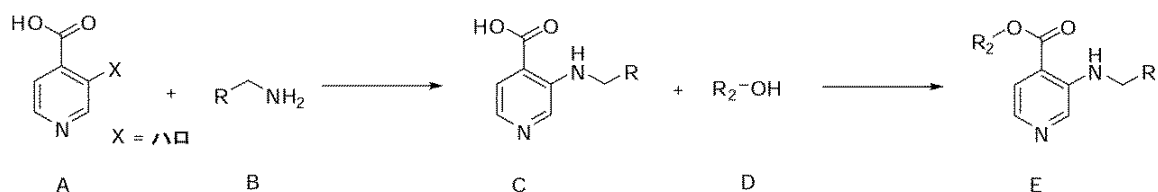
置換されたピリジン誘導体化合物は、模式図1-3で以下に記載される一般的な合成ルートによって調製される。

【0191】

【化26】

模式図1

30



【0192】

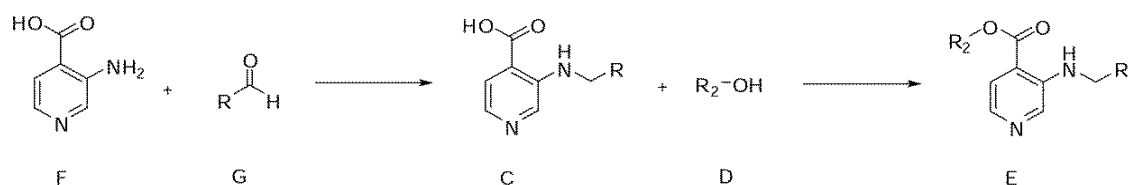
模式図1を参照すると、化合物Aとアミン化合物Bを様々な条件下で混合して処理することで、化合物Cが形成される。例えば、化合物AとアミンBの混合物を、120°C～172°Cまでの温度で適切な溶媒中でマイクロ波照射に晒すことができる。塩基存在下でHATUのようなカップリング試薬を使用して、化合物CとアルコールDからエステル化合物Eを調製することができる。

40

【0193】

【化 2 7】

模式図 2



【0194】

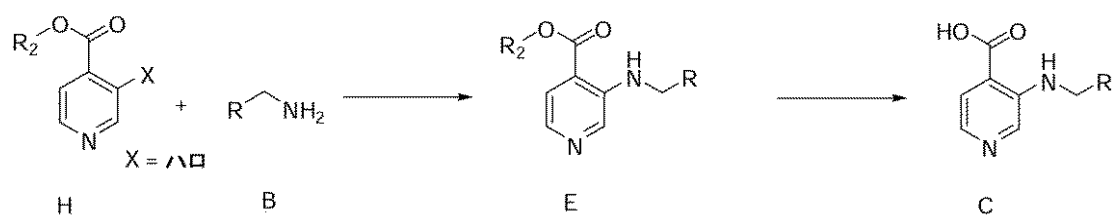
模式図 2 を参照すると、化合物 F とアルデヒド化合物 G を還元的アミノ化条件下で混合して処理することで、化合物 C が形成される。塩基存在下で H A T U のようなカップリング試薬を使用して、化合物 C とアルコール D からエステル化合物 E を調製することができる。

10

【0195】

【化 2 8】

模式図 3



20

【0196】

模式図 3 を参照すると、化合物 H とアミン化合物 B を様々な条件下で混合してしよりすることで、化合物 E が形成される。例えば、化合物 H とアミン B の混合物を、 $100^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ までの温度で適切な溶媒中でマイクロ波照射に晒すことができる。1 N の水性の NaOH などの基本的な条件を用いてエステル化合物 E を加水分解して、化合物 C を得ることができる。

【0197】

(医薬組成物)

ある実施形態では、本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物は、純粋な化学薬品として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されるような標準的な薬務と選択された投与経路に基づいて選択された薬学的に適切なまたは許容可能な担体 (本明細書では、薬学的に適切な (または許容可能な) 賦形剤、生理学的に適切な (または許容可能な) 賦形剤、あるいは、生理学的に適切な (または許容可能な) 担体とも呼ばれる) と組み合わせられる (当該文献の開示は全体として参照することにより本明細書に組み込まれる)。

30

40

【0198】

これに応じて、少なくとも 1 つの置換されたピリジン誘導体化合物、またはその立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、あるいは N-オキシドを、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体と随意に他の治療成分および／または予防成分とともに含む、医薬組成物が本明細書で提供される。担体 (または賦形剤) は、組成物の他の成分と適合性があり、組成物のレシピエント (すなわち被験体) に有害でない場合に許容可能または適切である。

【0199】

1 つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体と、式 (I)、(II)、(IIa)、(

50

I I I)、(I V)、または(V)の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、あるいは薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0200】

ある実施形態では、式(I)、(I I)、(I I a)、(I I I)、(I V)、または(V)の化合物によって記載されるような置換されたピリジン誘導体化合物は、例えば、合成方法の工程の1つ以上で作られる汚染性の中間体または副産物などの他の有機的な小分子を約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満しか含んでいないという点で、実質的に純粋である。

【0201】

適切な経口剤形としては、例えば、ハードまたはソフトゼラチン、メチルセルロース、あるいは消化管で溶けやすい別の適切な材料の錠剤、丸剤、小袋、またはカプセル剤が挙げられる。例えば、薬学のグレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、滑石、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどの医薬品グレードを含む適切な無毒の固体担体を使用され得る。(例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)を参照。)

【0202】

本明細書に記載されるような少なくとも1つの置換されたピリジン誘導体化合物を含む組成物の投与量は、患者(例えばヒト)の状態、すなわち、疾患の段階、一般的な健康状態、年齢、および医療分野の当業者が投与量を決定するために利用する他の因子に依存して変動し得る。

【0203】

医薬組成物は、医学の当業者によって決定されるように、処置を受ける(または予防される)疾患に適切なやり方で投与されてもよい。適切な投与量および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の疾病、患者の疾患のタイプおよび重症度、活性成分の特定の形態、および投与の方法などの因子によって決定される。一般に、適切な投与量および処置のレジメンは、より頻繁な完全寛解または部分寛解、またはより長い無病生存および/または全生存率、あるいは症状の重症度の低下などの、治療上および/または予防的な恩恵(例えば、臨床結果の改善)をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。一般に、実験モデルおよび/または臨床試験を使用して、適量が決定され得る。適量は、患者の体重、重量、または血液量に依存し得る。

【0204】

本明細書に記載される置換されたピリジン誘導体化合物について、経口投与量は典型的には1日当たり1-4回またはそれ以上、約1.0mgから約1000mgの範囲である。

【0205】

(ヒストンデメチラーゼ)

染色質は染色体を構成するDNAとタンパク質の複合体である。ヒストンはクロマチンの主要なタンパク質成分であり、DNAが巻き付くスプールとして作用する。クロマチン構造の変化は、ヒストンタンパク質の共有結合修飾、および非ヒストンの結合タンパク質によって影響される。ヒストンを様々な部位で共有結合的に修飾することができる複数のクラスの酵素が知られている。

【0206】

タンパク質は、リジンのアミノ基とアルギニンのグアニジノ基上のメチル化によって翻訳後に修飾可能であるか、あるいはアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、あるいはタンパク質のC末端上でカルボキシメチル化可能である。翻訳後のタンパク質メチル化は、RNAプロセッシング、受容体媒介性のシグナル伝達、および細胞分化などの様々な細胞プロセスに関与している。翻訳後のタンパク質メチル化は、ヒストン上に生じることが広く知られており、こうした反応は、ヒストンメチルトランスフェラーゼによって触媒されること

が知られており、これによって、メチル基をS-アデノシルメチオニン (SAM) からヒストンまで移動させる。ヒストン・メチル化は異質染色質形成、X染色体不活性化、および転写調節を含む多種多様な生物学的プロセスに関与することが知られている (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176)。

【0207】

一般に転写活性化と相関するアセチル化とは異なり、ヒストン・メチル化が転写の活性化または抑制を引き起こすかどうかは、メチル化の特定の部位とメチル化の程度 (例えば、特別のヒストン・リシン残基がモノメチル化されるか、ジメチル化されるか、またはトリメチル化されるかどうか) に依存する。しかしながら、一般に、H3K9、H3K27、およびH4K20上でのメチル化は、遺伝子サイレンシングに連結されるが、一方でH3K4、H3K36、およびH3K79上でのメチル化は、一般に活性遺伝子の発現に関連付けられる。さらに、H3K4のトリメチル化とジメチル化は、一般に、活性転写した遺伝子の転写開始部位を示すが、一方でH3K4のモノメチル化はエンハンサー配列に関連付けられる。

【0208】

「デメチラーゼ」または「タンパク質デメチラーゼ」は、本明細書で呼ばれるように、アミノ酸側鎖から少なくとも1つのメチル基を取り除く酵素を指す。いくつかのデメチラーゼは、ヒストン上で作用し、例えば、ヒストンH3またはH4のデメチラーゼとして作用する。例えば、H3デメチラーゼは、H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、および/またはH3K79の1つ以上を脱メチル化し得る。代替的に、H4デメチラーゼは、ヒストンH4K20を脱メチル化し得る。デメチラーゼは、モノー、ジーおよび/またはトリメチル化された基質のいずれかを脱メチル化することができると知られている。さらに、ヒストンデメチラーゼは、(例えば、細胞ベースのアッセイにおいて) メチル化されたコアヒストン基質、モノヌクレオソーム基質、ジヌクレオソーム基質および/またはオリゴヌクレオソーム基質、ペプチド基質および/またはクロマチン上で作用することができる。

【0209】

発見された最初のリジンデメチラーゼは、リジン特異的デメチラーゼ1 (LSD1/KDM1) であり、これは補助因子としてフラビンを使用して、モノメチル化またはジメチル化されたH3K4またはH3K9の両方を脱メチル化する。ヒストンデメチラーゼを含む第2クラスのJumonji C (JmJc) ドメインは予測されていたものであり、ホルムアルデヒド放出アッセイを使用してH3K36デメチラーゼを発見したときに確認され、ヒストンデメチラーゼ1 (JHDM1/KDM2A) を含むJmJcドメインと名付けられた。

【0210】

より多くのJmJcドメイン含有タンパク質がその後同定され、これらは、系統発生的に7つのサブファミリーへ分類可能である: JHDM1、JHDM2、JHDM3、JMJD2、JARID、PHF2/PHF8、UTX/UTY、およびJmJcドメインのみ。

【0211】

(JMJD2ファミリー)

タンパク質のJMJD2ファミリーは、トリメチル化およびジメチル化されたH3-K9を脱メチル化することが知られているヒストンデメチラーゼのファミリーであり、最初に同定されたヒストン・トリメチル・デメチラーゼであった。特に、JMJD2ファミリーの異所的発現は、トリーおよびジメチル化されたH3-K9のレベルを劇的に低下させることが分かったが、一方でモノメチル化されたH3-K9のレベルを増加させ、これは、ヘテロクロマチンタンパク質1 (HP1) を非局在化し、インビボでのヘテロクロマチンの全体的なレベルを低下させた。Jumonji タンパク質のJMJD2サブフ

ファミリーのメンバーは、JMJD2Cおよびその同族体JMJD2A、JMJD2B、JMJD2D、およびJMJD2Eを含む。Jumonjiタンパク質のJMJD2サブファミリーで見られる共通の構造的特徴は、JmjN、JmjC、PHD、およびTdrの配列を含む。

【0212】

GASC1とKDM4CというJMJD2Cは、トリメチル化されたH3K9とH3K36を脱メチル化することが知られている。JMJD2Cによるヒストンの脱メチル化は、鉄と α -ケトグルタル酸に依存してヒドロキシル化反応によって生じ、JMJD2Cによる α -ケトグルタル酸の酸化的脱炭酸により、二酸化炭素、コハク酸塩、およびフェリルが生成され、フェリルはその後、ホルムアルデヒドを放出してリジンH3K9のメチル基をヒドロキシル化する。JMJD2Cは、核受容体PPAR γ によって脂肪生成の調整(regulation)を調節(modulate)することが知られており、胚性幹細胞中の自己複製の調整に関与すると知られている。

10

【0213】

(JARIDファミリー)

本明細書で使用されるように、「JARIDタンパク質」は、JARID1サブファミリー(例えば、JARID1A、JARID1B、JARID1C、およびJARID1Dタンパク質)とJARID2サブファミリー中にタンパク質とそのホモログを含んでいる。JARIDタンパク質のさらなる記載と一覧表は、Klose et al. (2006) Nature Reviews/Genetics 7:715-727で見ることができる。JARID1ファミリーは、以下のいくつかの保存されたドメインを含有している: JmjN、ARID、JmjC、PHDおよびC5HC2のジンクフィンガー(zinc finger)。

20

【0214】

KDM5AまたはRBP2とも呼ばれるJARID1Aは当初、網膜芽細胞腫(Rb)タンパク質の結合パートナーとして発見された。JARID1Aは、その後、トリメチル化されたH3K4のデメチラーゼとして機能することが分かり、老化および分化を阻害しつつ細胞成長を促進することが分かった。例えば、マウス細胞からのJARID1Aの抑止は細胞成長を阻害し、老化および分化を誘発し、およびインビトロで胚性幹細胞の多分化能の損失を引き起こす。JARID1Aは胃癌において過剰発現されることが分かっており、JARID1Aの喪失はネズミ癌モデルにおいて腫瘍形成を減少させることが分かった。さらに、研究によれば、網膜芽腫(retinoblastome)結合タンパク質2(RBP2)ヒストンデメチラーゼの喪失は、Rb1またはMen1を欠いたマウス中で腫瘍の形成を抑えることが実証され(Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, August 16, 2011, 108(33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108)、研究の著者らは、RBP2阻害薬が抗癌活性を有していると結論付けた。

30

【0215】

KDM5BやPLU1とも呼ばれるJARID1Bは、HER2チロシンキナーゼによって調節された遺伝子を発見する実験で見つかった。JARID1Bは、一貫して、乳癌細胞株で発現されることが分かったが、精巣を例外として、JARID1Bの制限(restriction)が、正常な成人組織において見られた。加えて、浸潤性腺管癌の90%は、JARID1Bを発現することが分かった。加えて、JARID1Bは、良性の前立腺中の発現がより限定されるなかで、前立腺癌においてアップレギュレートされることが分かっており、膀胱癌と肺癌(SCLCおよびNSCLCの両方)においてアップレギュレートされることも分かっている。JARID1Bは、BRCA1、CAV1、および14-3-3 σ といった癌抑制遺伝子を抑えることも分かっており、JARID1Bのノックダウンは、こうした遺伝子でトリメチル化されたH3K4の値を増加させることが分かった。

40

50

【0216】

(UTX/UTYファミリー)

UTX/UTYファミリーはKDM6A、KDM6B、およびUTYを含む。UTXとも呼ばれるKDM6Aと、JMJD3とも呼ばれるKDM6Bは、ジメチル化およびトリメチル化したH3K27に作用し、進行にとって重要であるが、UTYの基質と役割はまだ解明されていない。KDM6A(UTX)とKDM6B(JMJD3)の両方とも、腫瘍形成性のポリコム(PCG)タンパク質に対するアンタゴニストとして機能することにより腫瘍抑制性の特性を実証した。PCGタンパク質は、H3K27のトリメチル化とジメチル化を触媒する重要な抑圧性ヒストンマークである。PCG遺伝子は、癌で頻繁に過剰発現するか増幅する腫瘍遺伝子であるとみなされている。

10

【0217】

追加の実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法であって、本明細書で開示されるような置換されたピリジン誘導体化合物に該酵素を接触させる工程を含む方法があり、ヒストンデメチラーゼ酵素はJmJCドメインを含む。追加の実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法であって、本明細書で開示されるような置換されたピリジン誘導体化合物に該酵素を接触させる工程を含む方法があり、ヒストンデメチラーゼ酵素はJARID1A、JARID1B、またはJMJD2Cから選択される。追加の実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法であって、本明細書で開示されるような置換されたピリジン誘導体化合物に該酵素を接触させる工程を含む方法があり、ヒストンデメチラーゼ酵素はJARID1A、JARID1B、JMJD2C、およびJMJD3から選択される。1つの実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素JMJD3を阻害する方法であって、本明細書で開示されるような置換されたピリジン誘導体化合物に該JMJD3酵素を接触させる工程を含む方法がある。1つの実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素JMJD2Cを阻害する方法であって、本明細書で開示されるような置換されたピリジン誘導体化合物に該JMJD2C酵素を接触させる工程を含む方法がある。

20

【0218】

(処置の方法)

一般医、または1つ以上の特定の標的遺伝子に対して、細胞または被験体中の脱メチル化を調整する方法が本明細書で開示される。脱メチル化は、制限なしで、以下を含む様々な細胞機能を制御するために調節され得る：分化；増殖；アポトーシス；腫瘍形成、白血病誘発または他の腫瘍化転換事象；脱毛；あるいは性分化。例えば、特別な実施形態では、JmJCドメイン（例えば、JHDMタンパク質などのヒストンデメチラーゼ）を含むデメチラーゼの活性を調整することによって被験体におけるヒストンのメチル化および/または脱メチル化によって調節された疾患を処置する方法が本明細書で提供される。

30

【0219】

1つの実施形態では、式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、または(V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法が提供される。さらなる実施形態では、患者の癌を処置する方法であって、癌が前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、または黒色腫から選択される。

40

【0220】

さらなる実施形態では、腫瘍の増殖を阻害する方法であって、式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、または(V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物に腫瘍を露出させる工程を含む方法が提供され、腫瘍は網膜芽細胞腫遺伝子(RB1)機能の喪失を特徴とする。

【0221】

さらなる実施形態では、腫瘍の増殖を阻害する方法であって、式(I)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、または(V)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物に腫瘍を晒す工程を含む方法が提供され、腫瘍は、多発性内分泌新生

50

物1型遺伝子 (Men1) 機能の喪失を特徴とする。

【0222】

他の実施形態および使用は、本開示を考慮して当業者に明らかになるであろう。以下の実施例は、様々な実施形態の例証となるものとしてのみ提供され、いかなる方法でも本発明を制限するには解釈されないものとする。

【実施例】

【0223】

1. 化学合成

別段の定めのない限り、商用供給源から入手されるような試薬と溶媒を使用した。無水溶媒および炉乾燥したガラス製品を、湿気および／または酸素に敏感な合成変換に使用した。収率を最適化しなかった。反応時間はおおよそであり、最適化されたものではない。他に特に明記のない限り、カラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー (TLC) を、シリカゲル上で実行した。スペクトルは ppm (δ) で与え、結合定数 J はヘルツで報告した。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを、参照ピークとして使用した。

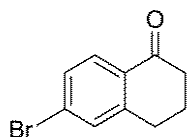
10

【0224】

調製物 1a: 6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0225】

【化29】



20

【0226】

水 (10 mL) 中の NaNO_2 (2.35 g、34 mmol) の溶液を、 0°C の 2.5% HBr (16 mL) 中で 6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (5.0 g、31 mmol) の溶液に液滴で加えた。その後、懸濁液を 0°C の 4.8% HBr (30 mL) 中で CuBr の攪拌された混合物 (8.9 g、62 mmol) に移した。結果として生じた混合物を室温に温めて 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0%–60% EtOAc/Hex) によって精製することで、淡黄色油として 5.6 g の表題化合物 (80%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10–2.16 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 8.9$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}$, 225, 227; found 225, 227.

30

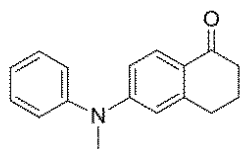
【0227】

調製物 1b: 6-[メチル(フェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

40

【0228】

【化30】



【0229】

トルエン (20 mL) 中の 6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (2.0 g、8.9 mmol) の溶液に、N-メチルアニリン (960 mg、8.

50

9 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.4 g、13.4 mmol)、BINAP (310 mg、0.5 mmol)、およびPd(OAc)₂ (110 mg、0.5 mmol)を加えた。混合物を窒素下100°Cで夜通し攪拌した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(30%–80% EtOAc/Hex)によって精製することで、淡褐色油として1.52 gの表題化合物(68%)を得た。[M+H]⁺ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$, 252; found 252.

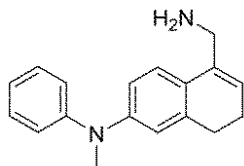
【0230】

調製物1c: 5-(アミノメチル)-N-メチル-N-フェニル-7,8-ジヒドロナフタレン-2-アミン、塩酸塩

【0231】

10

【化31】



【0232】

トルエン(20 mL)中の調製物1b(1.52 g、6.0 mmol)と ZnI_2 (150 mg)の溶液に、室温でTMSCN(1.2 g、12 mmol)を加えた。混合物を2時間60°Cで加熱した。反応混合物を室温に冷まし、THF(20 mL)を加えて希釈した。LAH(5 mL、THF中2.4 M、12 mmol)の溶液を室温でゆっくりと加え、溶液を0.5時間攪拌した。EtOAc(10 mL)を加え、その後水(1 mL)と水性の1 MのNaOH(1 mL)を加えて、反応をクエンチした。その溶液を乾燥させ(Na_2SO_4)濃縮することで、白色固形物として1.52 g(89%)の粗製の1-(アミノメチル)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オールを得た。メタノール(20 mL)中のこの中間体(1.52 g、5.4 mmol)の溶液へ、乾燥したHClガスを入れて2分間泡立て、その一方で温度が30°Cを超えないように反応を冷ました。その後、混合物を1時間室温で攪拌した。メタノールを減圧下で蒸発させることで、HCl塩として1.4 gの表題化合物(98%)を得た。[M+H]⁺ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$, 265; found 265.

20

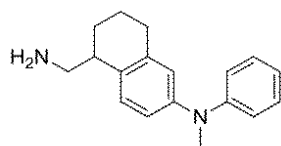
30

【0233】

調製物1d: 5-(アミノメチル)-N-メチル-N-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【0234】

【化32】



40

【0235】

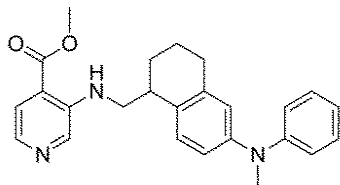
MeOH(30 mL)と濃縮したHCl(3滴)中の調製物1c(1.4 g、5.3 mmol)の溶液に、 N_2 下で室温において10%のPd/C(200 mg)を加えた。懸濁液は50 psiの水素下で16時間室温において攪拌した。反応混合物をセライトによってろ過し、飽和した Na_2CO_3 でpH=8~9に調節し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮することで、黄色の油として830 mgの表題化合物(59%)を得た。[M+H]⁺ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 267; found 267.

【0236】

調製物1e: メチル3-[(6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テ

50

トラヒドロナフタレン-1-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸塩
 【0237】
 【化33】



【0238】

10

DMA (12 mL) 中の調製物 1d (500 mg、1.88 mmol) の溶液に、メチル 3-フルオロイソニコチナート (300 mg、1.93 mmol) を加えた。反応混合物を電子レンジの中で 1 時間 170 °C で攪拌した。反応混合物を水へ注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20-80% の EtOAc/Hex) によって精製することで、黄色の油として 200 mg の表題化合物 (26%) を得た。[M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; found 402.

【0239】

調製物 1f: メチル 3-({[(1S)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩、および

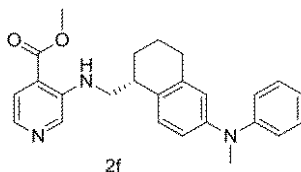
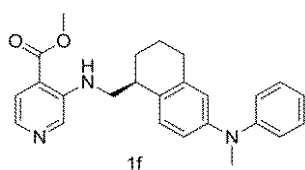
20

【0240】

調製物 2f: メチル 3-({[(1R)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0241】

【化34】



30

【0242】

調製物 1e (200 mg) を、キラル HPLC (カラム: Chiralcel IA、250 mm × 4.6 mm 5 μm; 移動相: Hex: EtOH = 85:15; F: 1.0 mL/min; W: 230 nm; T = 30 °C) によって分離させることで、それぞれ黄色の油として、95 mg の調製物 (47%) 1f (6.54 min) と 92 mg の調製物 (46%) 2f (7.91 min) を得た。

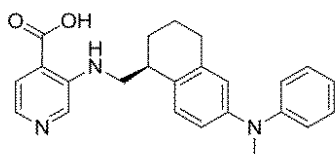
【0243】

40

実施例 1: 3-({[(1S)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0244】

【化35】



【0245】

50

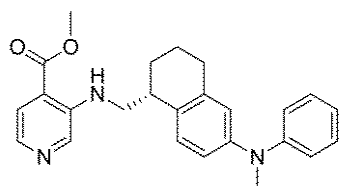
THF (6 mL) と H₂O (2 mL) 中の調製物 1 f (95 mg、0.24 mmol) の溶液に、室温で LiOH・H₂O (31 mg、0.72 mmol) を加え、反応混合物を夜通し攪拌した。反応混合物を濃縮して THF を取り除き、残留物を水で希釈し、1.0 N の水性の HCl 溶液で pH = 3 ~ 4 に酸性化した。沈殿物を濾過によって集め、EtOAc / エーテルで洗浄した。固形物を真空下で乾燥させることで、黄色の固形物として 52 mg の表題化合物 (56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.64–1.67 (1H, m), 1.77–1.84 (3H, m), 2.65–2.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.04–3.07 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.41–3.47 (1H, m), 3.56–3.60 (1H, m), 6.78–6.92 (5H, m), 7.21–7.25 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s). [M+H]⁺ Calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Found, 388.

【0246】

実施例 2 : 3 - ({ [(1R) - 6 - [メチル (フェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【0247】

【化 36】



【0248】

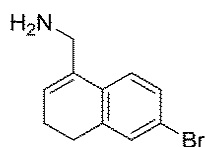
実施例 1 の手順に従って、調製物 2 f から 53% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.64–1.68 (1H, m), 1.77–1.84 (3H, m), 2.65–2.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.04–3.07 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.41–3.47 (1H, m), 3.56–3.60 (1H, m), 6.78–6.92 (5H, m), 7.21–7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; found 388.

【0249】

調製物 3 a : (6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロナフタレン - 1 - イル) メタンアミン、塩酸塩

【0250】

【化 37】



【0251】

トルエン (50 mL) 中の 6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オン (5.00 g、22.0 mmol) と ZnI₂ (300 mg) の溶液に、室温で TMSCN (4.36 g、44.0 mmol) を加えた。混合物を 60 °C で夜通し加熱した。反応混合物を室温に冷まし、LAH (20.0 mL、THF 中の 2.4 M、44.0 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。反応を 2 時間 40 °C で攪拌した。反応を 0 °C に冷まし、0 °C の EtOAc (10 mL) を加えて、その後水 (5 mL) と 10% の水

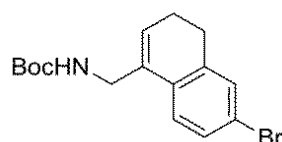
性NaOH (5 mL) を加えてクエンチした。混合物はセライトによってろ過して濃縮することで、茶色の油として4.5 g (79%) の粗製の1-(アミノメチル)-6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オール中間体を得た。トルエン (100 mL) 中のこの中間体 (4.5 g、17.4 mmol) の溶液に、4 NのHCl/ジオキサン (20 mL) の溶液を加え、混合物を10分間還流で攪拌した。混合物を室温に冷まして濃縮することで、黄褐色の固形物として3.6 gの表題化合物 (75%) を得た。 $[M+H]^+$ calc'd for $C_{11}H_{12}BrN$, 237, 239; found 237, 239.

【0252】

調製物 3b: tert-ブチルN-[(6-ブロモ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メチル]カルバミン酸塩

【0253】

【化38】



【0254】

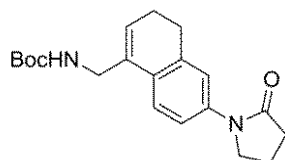
DCM (10 mL) 中の調製物 3a (1.05 g、3.84 mmol) の溶液に、TEA (1.6 mL、11.5 mmol)、Boc₂O (2.1 g、9.6 mmol)、およびDMAP (94 mg、0.77 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20-60%のEtOAc/Hex) によって精製することで、白色固形物として900 mgの表題化合物 (69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 2.24-2.29 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 4.12 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.56 (1H, br s), 6.03 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26-7.32 (2H, m).

【0255】

調製物 3c: tert-ブチルN-{[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバミン酸塩

【0256】

【化39】



【0257】

ジオキサン (10 mL) 中の調製物 3b (900 mg、2.67 mmol) の溶液に、2-ピロリジノン (680 mg、8.0 mmol)、Cs₂CO₃ (1.3 g、4.0 mmol)、BINAP (283 mg、0.45 mmol)、およびPd(OAc)₂ (60 mg、0.27 mmol) を加えた。混合物を窒素下で4時間100 °Cで攪拌した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (30-80%のEtOAc/Hex) によって精製することで、白色固形物として470 mgの表題化合物 (51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.38 (9H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 2.18-2.23 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.

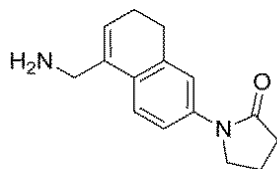
8.1 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.92 (2H, d, $J = 4.8$ Hz),
 5.86 (1H, s), 7.02 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.22
 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
 7.48 (1H, s).

【0258】

調製物 3d: 1-[5-(アミノメチル)-7, 8-ジヒドロナフタレン-2-イル] ピロリジン-2-オン、塩酸塩

【0259】

【化40】



10

【0260】

4NのHCl / ジオキサン (10 mL) 中の調製物 3c (470 mg、1.37 mmol) の溶液を室温で夜通し攪拌した。混合物を濃縮することで、黄褐色の油として 330 mg の表題化合物 (99%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 2.19–2.23 (2H, m), 2.38–2.41 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.02 (2H, s), 6.26 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz). [M+H] $^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 243; found 243.

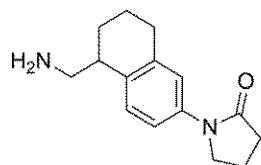
20

【0261】

調製物 3e: 1-[5-(アミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] ピロリジン-2-オン

【0262】

【化41】



30

【0263】

MeOH (10 mL) と濃縮した HCl (1 滴) 中の調製物 3d (330 mg、1.36 mmol) の溶液に、 N_2 下の室温で 10% の Pd/C (50 mg) を加えた。懸濁液を 50 psi で水素下において夜通し攪拌した。反応混合物をセライトによってろ過し、飽和した Na_2CO_3 で pH = 8~9 に調節し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮することで、白色固形物として 240 mg の表題化合物 (72%) を得た。[M+H] $^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, 245; found 245.

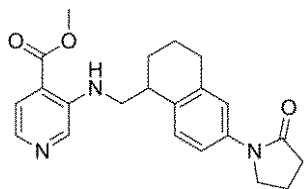
40

【0264】

調製物 3f: メチル 3-({ [6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0265】

【化 4 2】



【0 2 6 6】

調製物 1 e の基本手順に従って調製物 3 e から 1 5 % の収率で表題化合物を調製した。

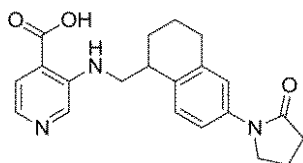
[M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₅N₃O₃, 380; found 380. 10

【0 2 6 7】

実施例 3: 3-({[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0 2 6 8】

【化 4 3】



20

【0 2 6 9】

表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 3 f から 9 2 % の収率で調製した。

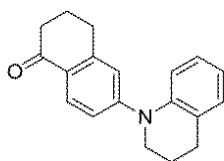
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65–1.69 (1H, m), 1.78–1.84 (3H, m), 2.00–2.07 (2H, m), 2.44–2.50 (2H, m), 2.70–2.73 (2H, m), 3.06–3.10 (1H, m), 3.38–3.45 (1H, m), 3.54–3.58 (1H, m), 3.79 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s). [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₃N₃O₃, 366; found 366. 30

【0 2 7 0】

調製物 4 a: 6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0 2 7 1】

【化 4 4】



40

【0 2 7 2】

THF (20 mL) 中の 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸エステル (1.0 g、3.4 mmol) の溶液に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (0.55 g、4.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (92 mg、0.41 mmol)、BINAP (383 mg、0.61 mmol)、および Cs₂CO₃ (1.7 g、5.1 mmol) を加えた。混合物を窒素下で夜通し加熱還流した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー 50

(10%のEtOAc／ヘキサン)によって精製することで、茶色油として0.72gの表題化合物(76%)を得た。 ^1H NMR(400MHz、 CDCl_3): δ 7.94(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18–7.04(m, 4H), 6.97(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90(dt, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.69(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14–2.08(m, 2H), 2.05–1.98(m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$, 278; found 278.

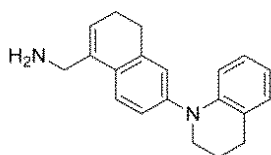
【0273】

10

調製物4b: [6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン、塩酸塩

【0274】

【化45】



【0275】

20

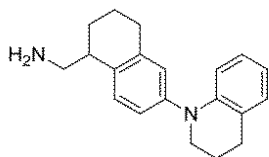
表題化合物を、調製物3aの基本手順に従って、調製物4aから65%の収率で調製した。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 291; found 291.

【0276】

調製物4c: [6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【0277】

【化46】



30

【0278】

反応が50°Cで加熱されたことを除いて、表題化合物を、調製物3eの基本手順に従って調製物4bから96%の収率で調製した。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$, 293; found 293.

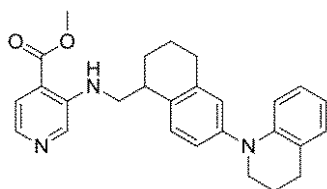
【0279】

調製物4d: メチル3-({[6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【0280】

【化47】



【0281】

50

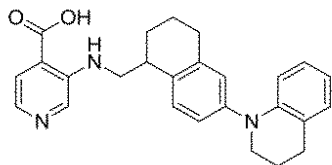
トルエン (10 mL) 中の調製物 4 c (0.49 g、1.7 mmol) の溶液に、メチル 3-ブロモイソニコチナート (0.36 g、1.7 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg、0.033 mmol)、Xantphos (58 mg、0.1 mmol)、および Cs_2CO_3 (0.76 g、2.3 mmol) を加えた。混合物を窒素下で夜通し加熱還流した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10–30% の EtOAc/Hex) によって精製することで、浅黄色固形物として 0.35 g の表題化合物 (49%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05–6.99 (m, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.0$ Hz, 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64–3.58 (m, 3H), 3.47–3.40 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 2.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.78–2.74 (m, 2H), 2.06–2.00 (m, 2H), 1.97–1.75 (m, 4H). [M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 428; found 428.

【0282】

実施例 4 : 3-({[6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0283】

【化 48】



【0284】

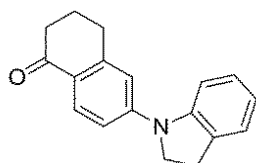
表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 4 d から 21% の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01–6.93 (m, 3H), 6.86 (dd, $J = 7.6$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 7.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.62–3.51 (m, 3H), 3.47–3.40 (m, 1H), 3.11–3.06 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 4H), 1.94–1.78 (m, 6H). [M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 414; found 414.

【0285】

調製物 5 a : 6-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0286】

【化 49】



【0287】

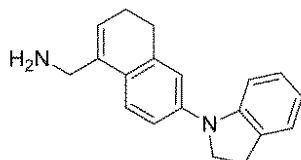
調製物 4 a の基本手順に従ってインドリンを使用して 93 % の収率で表題化合物を調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₇NO, 264; found 264.

【0288】

調製物 5 b: [6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン、塩酸塩

【0289】

【化50】



10

【0290】

表題化合物を、調製物 3 a の基本手順に従って調製物 5 a から 77 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₀N₂, 277; found 277.

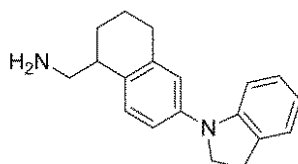
【0291】

調製物 5 c: [6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

20

【0292】

【化51】



【0293】

反応が 50 °C で加熱されたことを除いて、調製物 3 e の基本手順に従って、調製物 5 b から 97 % の収率で表題化合物を調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂, 279; found 279.

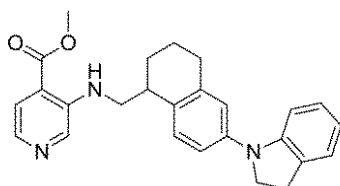
30

【0294】

調製物 5 d: メチル 3-({[6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0295】

【化52】



40

【0296】

表題化合物を、調製物 1 e の基本手順に従って調製物 5 c から 24 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; found 414.

【0297】

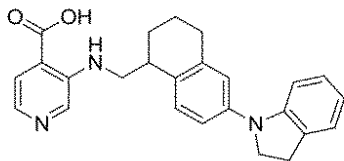
実施例 5: 3-({[6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

50

3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0298】

【化53】



【0299】

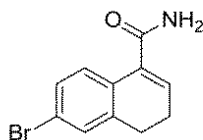
表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物5dから78%の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.67–2.88 (4H, m), 2.71–2.77 (2H, m), 3.03–3.10 (3H, m), 3.42–3.49 (1H, m), 3.56–3.58 (1H, m), 3.88 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.67–6.71 (1H, m), 6.93–6.94 (1H, m), 7.02–7.04 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, 400; found 400.

【0300】

調製物6a: 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0301】

【化54】



【0302】

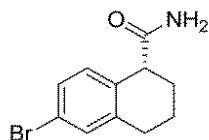
トルエン (50 mL) 中の 6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (5.46 g, 24.3 mmol) と ZnI_2 (50 mg) の溶液に、 TMSCN (4.82 mL, 48.6 mmol) を加え、溶液を 60 °C で夜通し攪拌した。反応を室温に冷まし、 H_2SO_4 (5.6 mL) を加えた。その後、 AcOH (34 mL)、 H_2SO_4 (25 mL)、および H_2O (4 mL) を反応に加え、3時間 105 °C に加熱した。混合物を冷まして氷水 (250 mL) に注いだ。沈殿物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空中で乾燥させることで、オフホワイト固形物として 4.88 g の表題化合物 (80%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.25–2.33 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.20 (1H, br s), 7.35–7.40 (3H, m), 7.65 (1H, br s). [M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}$, 252, 254; found 252, 254.

【0303】

調製物6b: (1R) 6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0304】

【化 5 5】



【0305】

MeOH (75 mL) と THF (75 mL) 中の調製物 6a (4.88 g、19.4 mmol) の溶液に、Ru(OAc)₂ [s-binaP] (82 mg、0.097 mmol) を加えた。混合物を 120 psi の水素下で 40 °C で夜通し加熱した。溶液を濃縮することで、粗製の表題化合物 (ee > 80%) を得た。ACN からの再結晶化により、白色固形物として 3.8 g の表題化合物 (77%) (ee > 96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55–1.62 (1H, m), 1.85–1.94 (3H, m), 2.67–2.74 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.98 (1H, br s), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.25–7.29 (2H, m), 7.47 (1H, br s). [M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₂BrNO, 254, 256; found 254, 256. 分析的なカラム: Chiralcel: AS-H, 移動相: Hex: EtOH = 60:40.

10

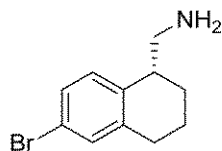
【0306】

調製物 6c: [(1R)-6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

20

【0307】

【化 5 6】



【0308】

THF (40 mL) 中の調製物 6b (2.5 g、9.84 mmol) の溶液に、室温で BH₃·THF (39.4 mL、THF 中 1.0 M、39.4 mmol) を加え、溶液を 55 °C で夜通し加熱した。溶液を冷まし、10% の H₂SO₄ (8 mL) でクエンチし、6 時間攪拌した。溶液を水性の NH₄OH で塩基性にして、EtOAc で抽出した (3 X)。有機物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮することで、茶色油として 2.36 g の粗製の表題化合物 (100%) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₄BrN, 240, 242; found 240, 242.

30

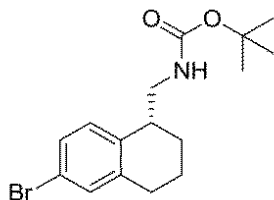
【0309】

調製物 6d: tert-ブチル N- { [(1R)-6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル } カルバミン酸塩

40

【0310】

【化 5 7】



【0311】

50

DCM (50 mL) 中の調製物 6c (2.36 g、9.83 mmol) と DIEA (2.23 mL、12.8 mmol) の溶液に、(Boc)₂O (2.58 g、11.8 mmol) を加え、反応を 2 時間室温で撹拌した。溶液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (10–60% の EtOAc/Hex) による精製により、白色固形物として 3.02 g の表題化合物 (90%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 1.45 (9H, s), 1.72–1.85 (4H, m), 2.69–2.75 (2H, m), 2.88–2.96 (1H, m), 3.21–3.27 (1H, m), 3.35–3.42 (1H, m), 4.61 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.22–7.27 (2H, m). [M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₂₂BrNO₂, 340, 342; found 340, 342.

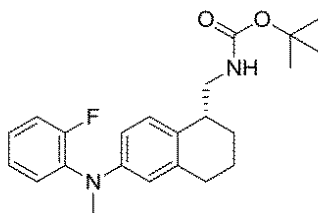
10

【0312】

調製物 6e: tert-ブチル N- { [(1R) -6- [(2-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0313】

【化58】



20

【0314】

トルエン (10 mL) 中の調製物 6d (150 mg、0.442 mmol)、2-フルオロ-N-メチルアニリン (83 mg、0.66 mmol)、BINAP (14 mg、0.022 mmol)、および Cs₂CO₃ (216 mg、0.664 mmol) の懸濁液に、N₂ 下で室温の Pd(OAc)₂ (3 mg、0.01 mmol) を加えた。反応を 105 °C で夜通し撹拌した。混合物をろ過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 8:1) による精製により、茶色油として 105 mg の表題化合物 (62%) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₉FN₂O₂, 385; found 385.

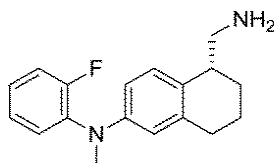
30

【0315】

調製物 6f: (5R) -5- (アミノメチル) -N- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【0316】

【化59】



40

【0317】

EtOAc (5 mL) 中の調製物 6e (105 mg、0.273 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (5 mL、1.0 M) を加え、反応を 30 分間室温で撹拌した。溶液を濃縮し、EtOAc に再度溶かし、飽和した Na₂CO₃ で洗浄した。有機質層を乾燥させ (Na₂SO₄) 濃縮することで、黄色の油として 79 mg の表題化合物 (100

50

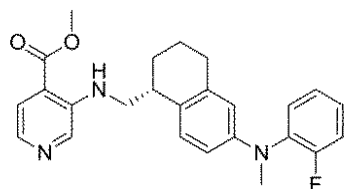
%)を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁FN₂, 285; found 285.

【0318】

調製物 6 g: メチル 3-({[(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0319】

【化60】



10

【0320】

表題化合物を、調製物 4 d の基本手順に従って調製物 6 f から 60% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆FN₃O₂, 420; found 420.

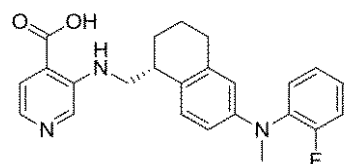
【0321】

実施例 6: 3-({[(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

20

【0322】

【化61】



30

【0323】

表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 6 g から 79% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.62–1.83 (4H, m), 2.61–2.63 (2H, m), 2.98–3.02 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.34–3.41 (1H, m), 3.50–3.55 (1H, m), 6.44–6.48 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22–7.33 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄FN₃O₂, 406; found 406.

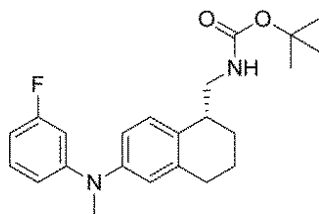
【0324】

調製物 7 a: tert-ブチル N-({[(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバミン酸塩

40

【0325】

【化 6 2】



【0 3 2 6】

表題化合物を、調製物 6 e の基本手順に従って、調製物 6 d と 3-フルオロ-N-メチルアニリンから 56% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₉FN₂O₂, 385; found 385.

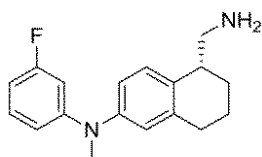
10

【0 3 2 7】

調製物 7 b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-(3-フルオロフェニル)-N-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【0 3 2 8】

【化 6 3】



20

【0 3 2 9】

表題化合物を、調製物 6 f の基本手順に従って調製物 7 a から定量収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₁FN₂, 285; found 285.

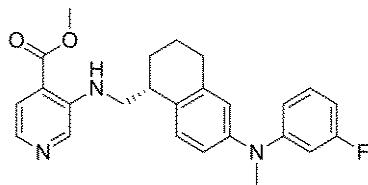
【0 3 3 0】

調製物 7 c: メチル 3-({ [(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

30

【0 3 3 1】

【化 6 4】



表題化合物を、調製物 4 d の基本手順に従って調製物 7 b から 66% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₆FN₃O₂, 420; found 420.

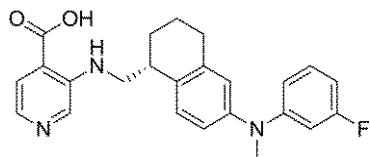
40

【0 3 3 2】

実施例 7: 3-({ [(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0 3 3 3】

【化 6 5】



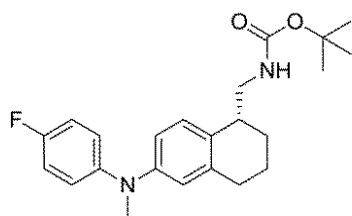
表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 7 c から 76 % の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.67–1.86 (4H, m), 2.69–2.72 (2H, m), 3.09–3.12 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.44–3.50 (1H, m), 3.59–3.64 (1H, m), 6.51–6.58 (3H, m), 6.92–6.95 (2H, m), 7.14–7.20 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$, 406; found 406.

【0334】

調製物 8 a: tert-ブチル N- { [(1R) - 6 - [(4-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0335】

【化 6 6】



【0336】

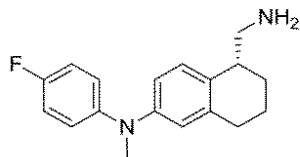
表題化合物を、調製物 6 e の基本手順に従って、調製物 6 d と 4-フルオロ-N-メチルアニリンから 76 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2$, 385; found 385.

【0337】

調製物 8 b: (5R) - 5 - (アミノメチル) - N - (4-フルオロフェニル) - N-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【0338】

【化 6 7】



【0339】

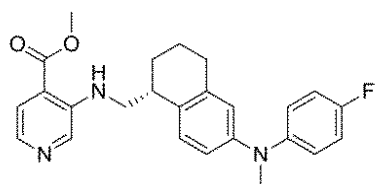
表題化合物を、調製物 6 f の基本手順に従って調製物 8 a から定量収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2$, 285; found 285.

【0340】

調製物 8 c: メチル 3 - ({ [(1R) - 6 - [(4-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0341】

【化68】



【0342】

表題化合物を、調製物4dの基本手順に従って調製物8bから42%の収率で調製した。
 [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₆FN₃O₂, 420; found 420.

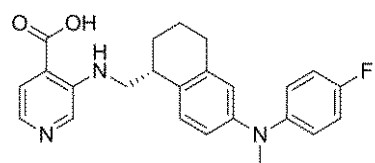
10

【0343】

実施例8: 3-({[(1R)-6-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0344】

【化69】



20

【0345】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物8cから78%の収率で調製した。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.63–1.67 (1H, m), 1.75–1.85 (3H, m), 2.63–2.68 (2H, m), 3.02–3.06 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.39–3.45 (1H, m), 3.53–3.59 (1H, m), 6.68–6.73 (2H, m), 6.97–7.02 (2H, m), 7.07–7.13 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, s), 13.36 (1H, br s). [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄FN₃O₂, 406; found 406.

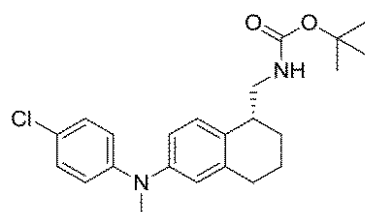
30

【0346】

調製物9a: tert-ブチルN-({[(1R)-6-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバミン酸塩

【0347】

【化70】



40

【0348】

トルエン (5 mL) 中の調製物6d (200 mg、0.59 mmol) の溶液に、4-クロロ-N-メチルアニリン (100 mg、0.7 mmol)、Pd₂(dba)₃ (2

50

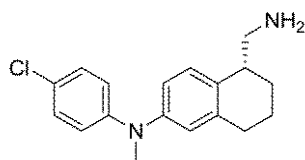
7 mg、0.03 mmol)、Xantphos (51 mg、0.15 mmol)、および NaOtBu (68 mg、0.7 mmol) を加えた。混合物を1時間電子レンジ中で 96 °C で加熱した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0–10 %の MeOH / DCM) によって精製することで、浅黄色固形物として 168 mg の表題化合物 (76 %) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₉ClN₂O₂, 401; found 401.

【0349】

調製物 9b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【0350】

【化71】



【0351】

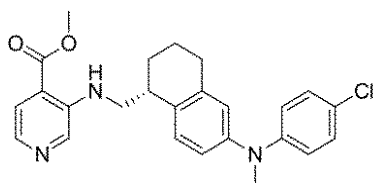
調製物 9a (168 mg、0.42 mmol) を1時間 50 % TFA / DCM 中で撹拌した。溶液を濃縮し、残留物を EtOAc に溶かし、飽和した NaHCO₃ で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮することで、126 mg (定量) の透明な油を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁ClN₂, 301; found 301.

【0352】

調製物 9c: メチル 3-({[(1R)-6-[(4-クロロフェニル) (メチル) アミノ] -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0353】

【化72】



【0354】

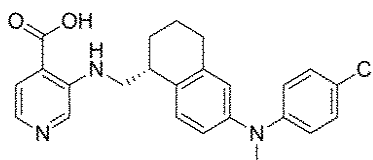
表題化合物を、調製物 4d の基本手順に従って調製物 9b から 12 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆ClN₃O₂, 436; found 436.

【0355】

実施例 9: 3-({[(1R)-6-[(4-クロロフェニル) (メチル) アミノ] -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0356】

【化73】



10

20

30

40

50

【0357】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物9cから76%の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 1.73–1.79 (1H, m), 1.90–1.97 (3H, m), 2.73–2.81 (2H, m), 3.12–3.15 (1H, s), 3.23 (3H, s), 3.42–3.48 (1H, m), 3.54–3.59 (1H, m), 6.81–6.85 (4H, m), 7.15 (2H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.76–7.82 (2H, m), 8.21 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 422; found 422.

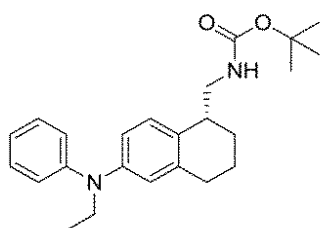
【0358】

10

調製物10a: tert-ブチルN- {[(1R) - 6 - [エチル(フェニル)アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバミン酸塩

【0359】

【化74】



20

【0360】

表題化合物を、調製物9aの基本手順に従って、調製物6dとN-エチルアニリンから59%の収率で調製した。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 381; found 381.

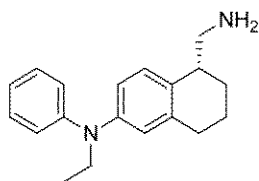
【0361】

調製物10b: (5R) - 5 - (アミノメチル) - N - エチル - N - フェニル - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【0362】

【化75】

30



【0363】

表題化合物を、調製物9bの基本手順に従って調製物10aから定量収率で調製した。
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc'd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$, 281; found 281.

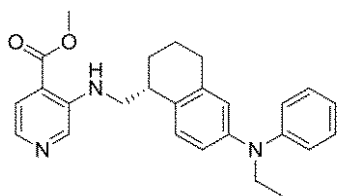
40

【0364】

調製物10c: メチル3 - ({[(1R) - 6 - [エチル(フェニル)アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0365】

【化 7 6】



【0 3 6 6】

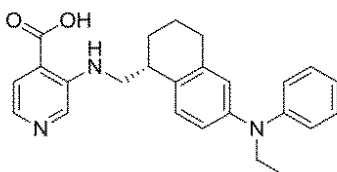
表題化合物を、調製物 4 d の基本手順に従って調製物 1 0 b から 8 2 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₆H₂₉N₃O₂, 416; found 416. 10

【0 3 6 7】

実施例 1 0 : 3 - ({ [(1 R) - 6 - [エチル (フェニル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 3 6 8】

【化 7 7】



20

【0 3 6 9】

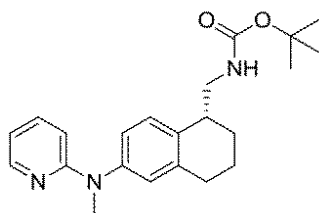
表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 1 0 c から 9 0 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.63–1.83 (4H, m), 2.62–2.70 (2H, m), 3.03–3.07 (1H, m), 3.39–3.46 (1H, m), 3.55–3.61 (1H, m), 3.70 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.75–6.89 (5H, m), 7.19–7.25 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.34 (1H, s), 13.47 (1H, br s). [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; found 402. 30

【0 3 7 0】

調製物 1 1 a : t e r t - ブチル N - { [(1 R) - 6 - [メチル (ピリジン - 2 - イル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } カルバミン酸塩

【0 3 7 1】

【化 7 8】



40

【0 3 7 2】

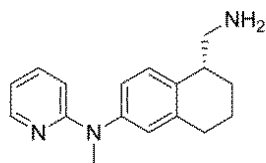
表題化合物を、調製物 6 e の基本手順に従って、調製物 6 d と N - メチル - 2 - ピリジンアミンから 4 1 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₉N₃O₂, 368; found 368. 50

【0373】

調製物 11b: N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-Nメチルピリジン-2-アミン

【0374】

【化79】



10

【0375】

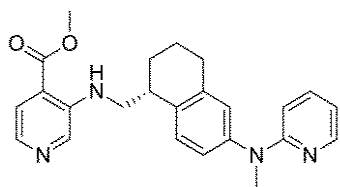
表題化合物を、調製物 6f の基本手順に従って調製物 11a から 99% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₂₁N₃, 268; found 268.

【0376】

調製物 11c: メチル 3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0377】

【化80】



20

【0378】

表題化合物を、調製物 4d の基本手順に従って調製物 11b から 42% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; found 403.

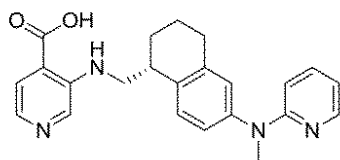
30

【0379】

実施例 11: 3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0380】

【化81】



40

【0381】

表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 11c から 32% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.67-1.71 (1H, m), 1.80-1.88 (3H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.47-3.50 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.61-6.64 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.54 (1H, d,

50

$J = 4.8 \text{ Hz}$), $7.68 (1\text{H}, \text{d}, J = 4.8 \text{ Hz})$, $8.05 (1\text{H}, \text{s})$, $8.13 (1\text{H}, \text{d}, J = 4.8 \text{ Hz})$, $9.19 (1\text{H}, \text{br s})$. $[M+H]^+$ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 389; found 389.

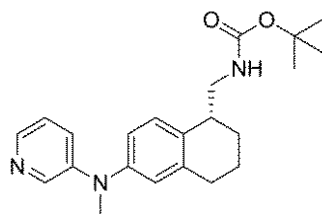
【0382】

調製物 12a: tert-ブチル N- { [(1R) - 6 - [メチル (ピリジン-3-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0383】

【化82】

10



【0384】

表題化合物を、調製物 9a の基本手順に従って、調製物 6d と N-メチル-3-ピリジンアミンから 77% の収率で調製した。 $[M+H]^+$ calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 368; found 368.

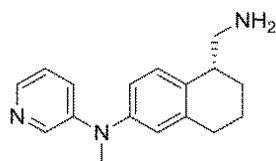
20

【0385】

調製物 12b: N- [(5R) - 5 - (アミノメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - N-メチルピリジン-3-アミン

【0386】

【化83】



30

【0387】

表題化合物を、調製物 9b の基本手順に従って調製物 12a から 88% の収率で調製した。 $[M+H]^+$ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 268; found 268.

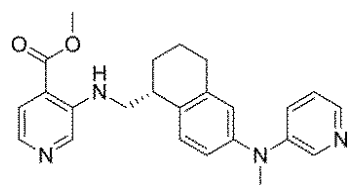
【0388】

調製物 12c: メチル 3- ({ [(1R) - 6 - [メチル (ピリジン-3-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【0389】

【化84】



【0390】

表題化合物を、調製物 4d の基本手順に従って調製物 12b から 27% の収率で調製し

50

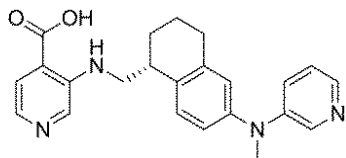
た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; found 403.

【0391】

実施例12: 3-({ [(1R)-6-[メチル(ピリジン-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0392】

【化85】



10

【0393】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物12cから62%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.75–1.79 (1H, m), 1.93–1.99 (3H, m), 2.72–2.81 (2H, m), 3.19–3.23 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.50–3.63 (2H, m), 6.91–6.97 (2H, m), 7.30–7.38 (3H, m), 7.76–7.82 (2H, m), 7.92 (1H, br s), 8.04 (1H, br s), 8.15 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₄N₄O₂, 389; found 389.

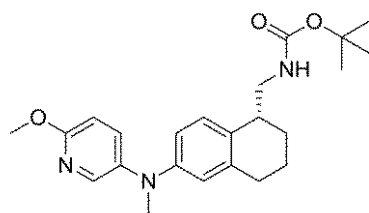
20

【0394】

調製物13a: tert-ブチル N- { [(1R)-6-[(6-メトキシピリジン-3-イル) (メチル) アミノ] -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル } カルバミン酸塩

【0395】

【化86】



30

【0396】

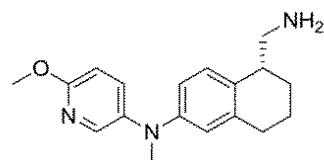
表題化合物を、調製物9aの基本手順に従って、調製物6dと6-メトキシ-N-メチルピリジン-3-アミンから64%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₃₁N₃O₃, 398; found 398.

【0397】

調製物13b: N- [(5R)-5-(アミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -6-メトキシ-N-メチルピリジン-3-アミン

【0398】

【化87】



【0399】

50

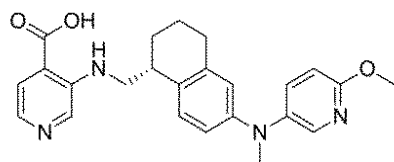
表題化合物を、調製物 9 b の基本手順に従って調製物 13 a から 98 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₃N₃O, 298; found 298.

【0400】

実施例 13: 3-({[(1R)-6-[(6-メトキシピリジン-3-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0401】

【化88】



10

【0402】

3-フルオロイソニコチン酸 (52 mg、0.36 mmol)、調製物 13 b (108 mg、0.36 mmol)、および DIEA (64 μL、0.36 mmol) を、DMA (2 mL) 中で組み合わせて、溶液を 1 時間電子レンジ中で 168 °C で加熱した。溶液を濃縮し、分取 HPLC (0.1 % のギ酸を含む 35-85 % ACN/水) によって精製することで、浅黄色固形物として 58 mg の表題化合物 (39 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.61-1.80 (4H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.54-6.60 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.34 (1H, s), 13.29 (1H, br s). [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₆N₄O₃, 419; found 419.

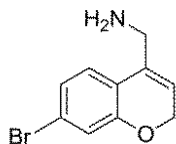
20

【0403】

調製物 14 a: (7-ブロモ-2H-クロメン-4-イル)メタンアミン、塩酸塩

【0404】

【化89】



30

【0405】

トルエン (50 mL) 中の 7-ブロモクロマン-4-オン (5.00 g、22.0 mmol) と ZnI₂ (30 mg) の溶液に、TMSCN (4.36 g、44.0 mmol) を加え、混合物を 60 °C で夜通し加熱した。反応混合物を室温に冷まし、LAH (20.0 mL、THF 中の 2.4 M、44.0 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。混合物を 2 時間 40 °C で攪拌した。0 °C の EtOAc (10 mL) を加え、その後、水 (5 mL) と水性の 10 % NaOH (5 mL) を加えて、反応をクエンチした。反応混合物を EtOAc で希釈し、乾燥させ (MgSO₄)、セライトによってろ過し、濃縮することで、黄色の油として 4.5 g (79 %) の粗製の 4-(アミノメチル)-7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オール中間体を得た。

40

【0406】

トルエン (100 mL) 中のこの中間体 (4.50 g、17.4 mmol) の溶液に、

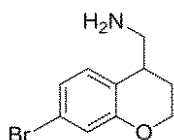
50

4 NのHCl / ジオキサン (20 mL) 溶液を加え、混合物を10分間還流で攪拌した。混合物は室温に冷まして濃縮した。残留物は冷たいEtOAcから沈殿させ、集めて、黄色の固形物として3.6 gの表題化合物 (75%) を得た。[M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₀BrNO, 240, 242; found 240, 242. 【0407】

調製物14b: (7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メタンアミン

【0408】

【化90】



10

【0409】

MeOH (20 mL) と AcOH (2 mL) 中の調製物14a (2.0 g, 7.2 mmol) の溶液に、室温のRaney Ni (200 mg) を加えた。懸濁液を50 psiの水素下で夜通し攪拌した。反応混合物をろ過し、飽和したNa₂CO₃でpHを7~8に調節した。溶液を乾燥させ (Na₂SO₄) 濃縮することで、茶色油として1.32 gの表題化合物 (75%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₂BrNO, 242, 244; Found, 242, 244.

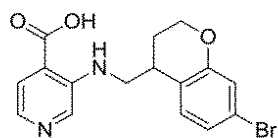
20

【0410】

調製物14c: メチル 3- { [(7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボン酸塩

【0411】

【化91】



30

【0412】

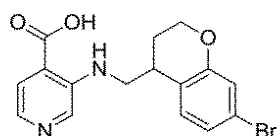
表題化合物を、調製物1eの基本手順に従って調製物9bから44%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₇BrN₂O₃, 377, 379; Found, 377, 379.

【0413】

実施例14: 3- { [(7-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボン酸

【0414】

【化92】



40

【0415】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物14cから59%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.87-2.01 (2H, m

50

), 3.10–3.14 (1H, m), 3.49–3.55 (1H, m), 3.66–3.71 (1H, m), 4.16–4.23 (2H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.42 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $C_{16}H_{15}BrN_2O_3$, 363, 365; Found, 363, 365.

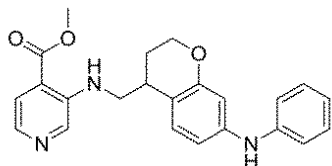
【0416】

調製物15a: メチル3-({ [7-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0417】

10

【化93】



【0418】

トルエン (10 mL) 中の調製物14c (100 mg, 0.26 mmol)、アニリン (25.0 mg, 0.26 mmol)、 Cs_2CO_3 (130 mg, 0.40 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (2.0 mg, 0.007 mmol)、およびBINAP (9.0 mg, 0.013 mmol) の懸濁液を N_2 下で100 °Cで夜通し攪拌した。反応物をろ過して濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=1:1) による精製により、茶色油として54 mgの表題化合物 (52%) を得た。[M+H]⁺ calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_3$, 390; found 390.

20

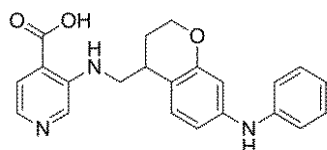
【0419】

実施例15: 3-({ [7-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0420】

【化94】

30



【0421】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物15aから71%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.86–1.88 (1H, m), 1.96–1.99 (1H, m), 3.04–3.05 (1H, m), 3.34–3.48 (1H, m), 3.63–3.67 (1H, m), 4.12–4.17 (2H, m), 6.47 (1H, s), 6.48–6.61 (1H, m), 6.78–6.82 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11–7.23 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ calcd for $C_{22}H_{21}N_3O_3$, 376; found 376.

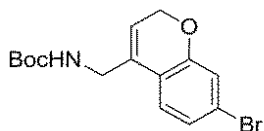
40

【0422】

調製物16a: tert-ブチル [(7-ブロモ-2H-クロメン-4-イル) メチル] カルバミン酸塩

【0423】

【化 9 5】



【0 4 2 4】

DMF (30 mL) 中の調製物 14a (3.6 g、13 mmol) の溶液に、TEA (5.5 mL、39 mmol) と (Boc)₂O (3.40 g、15.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を濃縮して、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 4 : 1) によって精製することで、黄色の固形物として 3.19 g の表題化合物 (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 6.97–7.03 (m, 3H)、5.72–5.75 (m, 1H)、4.76–4.79 (m, 2H)、4.67 (br s, 1H)、4.08–4.15 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₅H₁₈BrNO₃, 340, 342; found 340, 342.

10

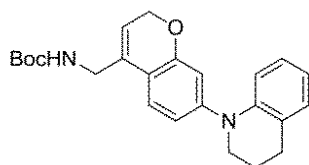
【0 4 2 5】

調製物 16b : tert-ブチル N- { [7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) - 2H-クロメン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0 4 2 6】

【化 9 6】

20



【0 4 2 7】

THF (15 mL) 中の調製物 16a (500 mg、1.47 mmol) の溶液に、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (215 mg、1.62 mmol)、Cs₂CO₃ (719 g、2.21 mmol)、BINAP (220 mg、0.35 mmol)、および Pd(OAc)₂ (40 mg、0.18 mmol) を加えた。混合物を窒素下で夜通し還流した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、黄色の油として 360 mg の表題化合物 (62%) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₈N₂O₃, 393; found 393.

30

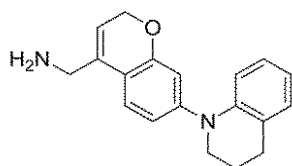
【0 4 2 8】

調製物 16c : [7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) - 2H-クロメン-4-イル] メタンアミン、塩酸塩

【0 4 2 9】

【化 9 7】

40



【0 4 3 0】

4NのHCl/EtOAc (20 mL) 中の調製物 16b (360 mg、0.918 mmol) の溶液を室温で夜通し攪拌した。混合物を濃縮することで、黄色の固形物として粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₀N₂O, 293; found 293.

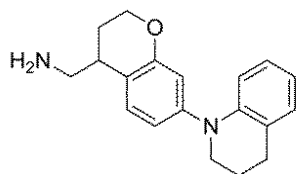
50

【0431】

調製物16d: [7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メタンアミン

【0432】

【化98】



10

【0433】

MeOH (20 mL) と濃縮した HCl (1 滴) 中の調製物 16c (300 mg、0.913 mmol) の溶液に、N₂ 下で 10% Pd/C (30 mg) を加えた。懸濁液を 50 psi の水素下において室温で夜通し攪拌した。反応混合物をろ過し、飽和した K₂CO₃ で pH = 7~8 に調節し、乾燥させ (Na₂SO₄)、および濃縮することで、黄色の油として 240 mg の表題化合物 (90%) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂O, 295; found 295.

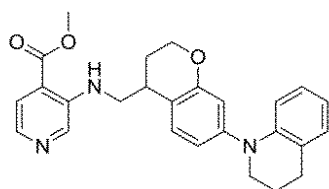
【0434】

調製物 16e: メチル 3-({ [7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【0435】

【化99】



30

【0436】

トルエン (10 mL) 中の調製物 16d (240 mg、0.816 mmol) の溶液に、メチル 3-ブromoイソニコチナート (176 mg、0.816 mmol)、Pd₂(dba)₃ (15 mg、0.016 mmol)、Xantphos (29 mg、0.049 mmol)、および Cs₂CO₃ (373 mg、1.14 mmol) を加えた。混合物を窒素下で夜通し加熱還流した。混合物をろ過して濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) によって精製することで、黄色の油として 90 mg の表題化合物 (26%) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; found 430.

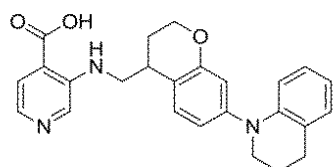
【0437】

実施例 16: 3-({ [7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【0438】

【化100】



50

【0439】

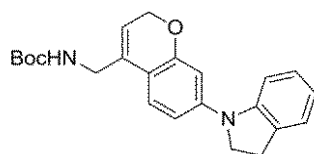
表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物16fから86%の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.87–2.02 (4H, m), 2.75 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.08–3.12 (1H, m), 3.51–3.68 (3H, m), 3.68–3.72 (1H, m), 4.13–4.23 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.65 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.70–6.73 (1H, m), 6.89 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.41 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 416; found 416. 10

【0440】

調製物17a: tert-ブチルN- { [7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-2H-クロメン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0441】

【化101】



20

【0442】

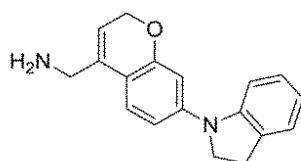
表題化合物を、調製物16cの基本手順に従って、調製物16aとインドリンから59%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, 379; found 379.

【0443】

調製物17b: [7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-2H-クロメン-4-イル] メタンアミン、塩酸塩

【0444】

【化102】



30

【0445】

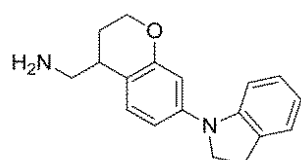
表題化合物を、調製物16cの基本手順に従って調製物17aから84%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, 279; found 279.

【0446】

調製物17c: [7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メタンアミン

【0447】

【化103】



40

【0448】

50

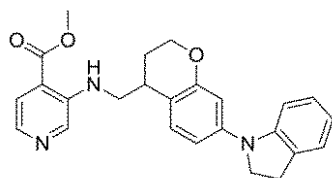
表題化合物を、調製物 16 d の基本手順に従って調製物 17 b から 86 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₀N₂O, 281; found 281.

【0449】

調製物 17 d : メチル 3-({[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0450】

【化104】



10

【0451】

DMA (6 mL) 中の調製物 17 c (350 mg、1.25 mmol) の溶液に、メチル 3-フルオロイソニコチナート (195 mg、1.25 mmol) を加え、反応混合物を電子レンジで 1 時間 170 °C で攪拌した。反応混合物を水へ注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物をブラインで洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=2:1) による精製により、黄色のゴムとして 79 mg の表題化合物 (15 %) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; found 416.

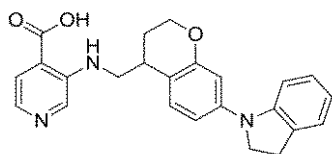
20

【0452】

実施例 17 : 3-({[7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0453】

【化105】



30

【0454】

表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 17 d から 43 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.87-1.90 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 3.03-3.09 (3H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.86 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.13-4.21 (2H, m), 6.58 (1H, s), 6.67-6.71 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.02-7.05 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.35 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃N₃O₃, 402; found 402.

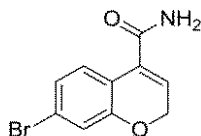
40

【0455】

調製物 18 a : 7-ブロモ-2H-クロメン-4-カルボキサミド

【0456】

【化106】



【0457】

トルエン（10 mL）中の7-ブロモクロマン-4-オン（2.0 g、8.8 mmol）とAlCl₃（118 mg、0.9 mmol）の溶液に、TMSCN（1.3 mL、9.7 mmol）を加えた。溶液を1.5時間40 °Cで撹拌した。反応は室温に冷まし、H₂SO₄（1.0 mL）を加え、その後、AcOH（13 mL）とより多くのH₂SO₄（4.3 mL）を加えた。反応は130 °Cに加熱して6時間撹拌した。反応を冷まし、H₂O（100 mL）に注ぎ、ろ過した。ろ過ケーキをTHF（50 mL）に溶かしてろ過した。結合した有機溶液を濃縮することで、オフホワイト固形物として1.0 gの粗製の表題化合物（45%）を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₀H₈BrNO₂, 254, 256; found 254, 256.

10

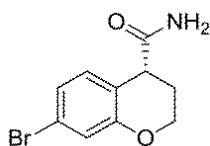
【0458】

調製物18b：（4R）-7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-カルボキサミド

【0459】

20

【化107】



【0460】

MeOH（70 mL）とTHF（70 mL）中の調製物18a（6.0 g、23.6 mmol）の溶液に、Ru(OAc)₂ [s-binaP]（100 mg）を加えた。混合物を5.0 MPaのH₂で80 °Cで夜通し加熱した。溶液を濃縮することで、粗製の表題化合物（ee > 90%）を得た。これをEtOAcから再結晶化することで、白色固形物として3.5 g（58%、ee > 95%）を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₀H₁₀BrNO₂, 256, 258; found 256, 258. 分析的なラム：Chiralcel：AS-H，移動相：CO₂：MeOH=70：30.

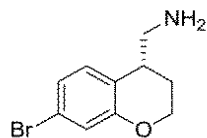
30

【0461】

調製物18c：〔（4R）-7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル〕メタンアミン

【0462】

【化108】



40

【0463】

THF（10 mL）中の調製物18b（500 mg、2.0 mmol）の溶液に、室温でBH₃・THF（9.8 mL、1.0 M、9.8 mmol）を加えた。混合物を3時間45 °Cで加熱した。反応を水（10 mL）で希釈して、飽和したNa₂CO₃でpH 9になるまで塩基性化し、その後、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機物をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮することで、黄色の油とし

50

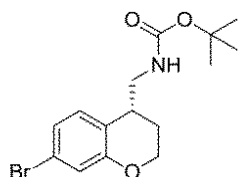
て500mgの粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₀H₁₂BrNO, 242, 244; found 242, 244.

【0464】

調製物18d: tert-ブチルN- {[(4R)-7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} カルバミン酸塩

【0465】

【化109】



10

【0466】

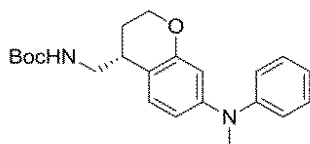
DCM (10 mL) 中の調製物18c (2.0 mmol) と TEA (0.8 mL, 5.9 mmol) の溶液に、0 °C の Boc₂O (510 mg, 2.3 mmol) を加え、反応を室温で夜通し攪拌した。溶液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) によって精製することで、黄色の油として270mgの表題化合物 (41%) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₅H₂₀BrNO₃, 342, 344; found 342, 344.

【0467】

調製物18e: tert-ブチルN- {[(4R)-7-[メチル(フェニル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} カルバミン酸塩

【0468】

【化110】



30

【0469】

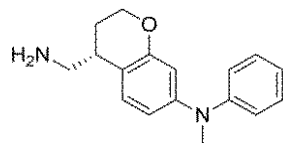
表題化合物を、調製物6eの基本手順に従って、調製物18dとN-メチルアニリンから57%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₈N₂O₃, 369; found 369.

【0470】

調製物18f: (4R)-4-(アミノメチル)-N-メチル-N-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【0471】

【化111】



40

【0472】

表題化合物を、調製物6fの基本手順に従って調製物18eから定量収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₂₀N₂O, 269; found 269.

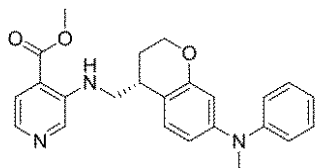
【0473】

50

調製物 18 g : メチル 3- ({ [(4R) -7- [メチル (フェニル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0474】

【化112】



10

【0475】

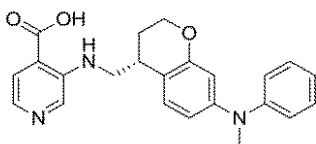
表題化合物を、調製物 16 f の基本手順に従って調製物 18 f から 68 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; found 404.

【0476】

実施例 18 : 3- ({ [(4R) -7- [メチル (フェニル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0477】

【化113】



20

【0478】

表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 18 g から 32 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.87-1.88 (1H, m), 1.96-1.97 (1H, m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.44-3.52 (1H, m), 3.64-3.66 (1H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 6.36 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.91-7.01 (3H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; found 390.

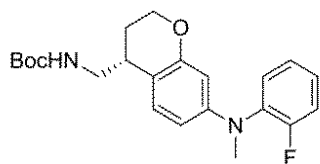
30

【0479】

調製物 19 a : tert-ブチル N- { [(4R) -7- [(2-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} カルバミン酸塩

【0480】

【化114】



40

【0481】

表題化合物を、調製物 6 e の基本手順に従って、調製物 18 d と 2-フルオロ-N-メチルアニリンから 65 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₇FN₂O₃, 387; found 387.

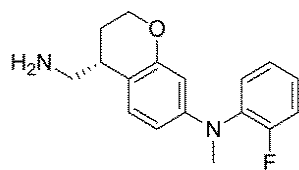
【0482】

50

調製物 19b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【0483】

【化115】



10

【0484】

表題化合物を、調製物 6f の基本手順に従って調製物 19a から定量収率で調製した。

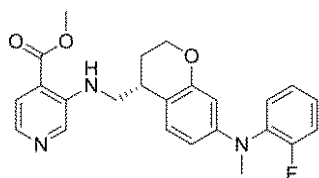
[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉FN₂O, 287; found 287.

【0485】

調製物 19c: メチル 3-({[(4R)-7-[(2-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0486】

【化116】



20

【0487】

表題化合物を、調製物 16e の基本手順に従って調製物 19b から 50% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄FN₃O₃, 422; found 422.

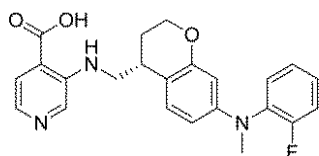
30

【0488】

実施例 19: 3-({[(4R)-7-[(2-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0489】

【化117】



40

【0490】

表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 19c から 88% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.81-1.85 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.41-3.44 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.18 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.34 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (1H, s). [M+

50

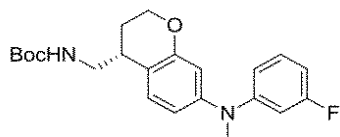
H] calc'd for $C_{23}H_{22}FN_3O_3$, 408; found 408.

【0491】

調製物 20a: tert-ブチル N- { [(4R) - 7 - [(3-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0492】

【化118】



10

【0493】

表題化合物を、調製物 6e の基本手順に従って、調製物 18d と 3-フルオロ-N-メチルアニリンから 83% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{22}H_{27}FN_2O_3$, 387; found 387.

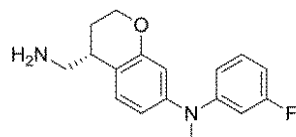
【0494】

調製物 20b: (4R) - 4 - (アミノメチル) - N - (3-フルオロフェニル) - N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

20

【0495】

【化119】



【0496】

表題化合物を、調製物 6f の基本手順に従って調製物 20a から定量収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{17}H_{19}FN_2O$, 287; found 287.

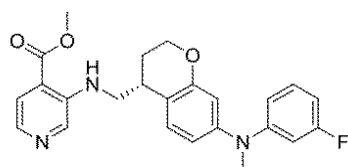
30

【0497】

調製物 20c: メチル 3 - ({ [(4R) - 7 - [(3-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0498】

【化120】



40

【0499】

表題化合物を、調製物 16e の基本手順に従って調製物 20b から 12% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{24}H_{24}FN_3O_3$, 422; found 422.

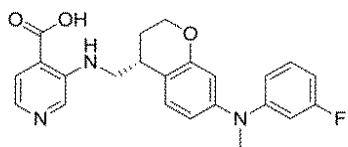
【0500】

実施例 20: 3 - ({ [(4R) - 7 - [(3-フルオロフェニル) (メチル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

50

【0501】

【化121】



【0502】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物20cから46%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈): δ 8.30 (s, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.48 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03–6.97 (m, 1H), 6.59–6.45 (m, 4H), 6.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13–4.02 (m, 2H), 3.65–3.59 (m, 1H), 3.42–3.34 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.08–3.02 (m, 1H), 2.00–1.86 (m, 2H). [M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂FN₃O₃, 408; found 408.

10

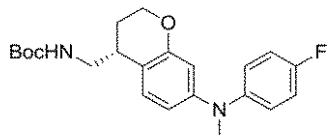
【0503】

調製物21a: tert-ブチルN-{{[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

20

【0504】

【化122】



【0505】

表題化合物を、調製物6eの基本手順に従って、調製物18dと4-フルオロ-N-メチルアニリンから55%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₇FN₂O₃, 387; found 387.

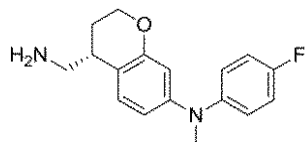
30

【0506】

調製物21b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【0507】

【化123】



40

【0508】

表題化合物を、調製物6fの基本手順に従って調製物21aから定量収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉FN₂O, 287; found 287.

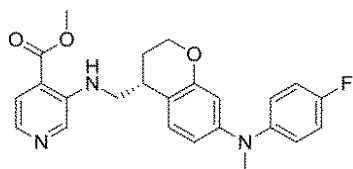
【0509】

調製物21c: メチル3-({[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

50

【0510】

【化124】



【0511】

表題化合物を、調製物16eの基本手順に従って調製物21bから83%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄FN₃O₃, 422; found 422.

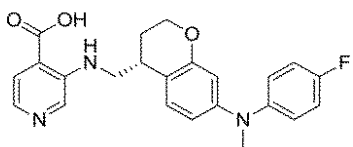
10

【0512】

実施例21: 3-({[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0513】

【化125】



20

【0514】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物21cから83%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.82-1.87 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 3.03-3.06 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.43-3.49 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.09-4.20 (2H, m), 6.26 (1H, s), 6.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11-7.16 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.39 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂FN₃O₃, 408; found 408.

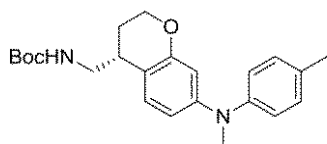
30

【0515】

調製物22a: tert-ブチルN-({[(4R)-7-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【0516】

【化126】



40

【0517】

表題化合物を、調製物6eの基本手順に従って、調製物18dと4-メチル-N-メチルアニリンから45%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₃₀N₂O₃, 383; found 383.

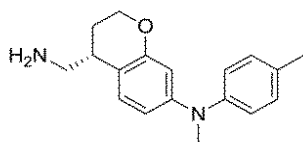
【0518】

調製物22b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

50

【0519】

【化127】



【0520】

表題化合物を、調製物6fの基本手順に従って調製物22aから定量収率で調製した。

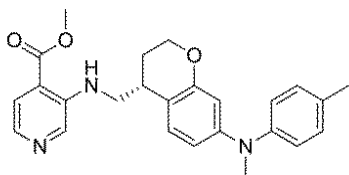
[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₂N₂O, 283; found 283. 10

【0521】

調製物22c: メチル3-({[(4R)-7-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0522】

【化128】



20

【0523】

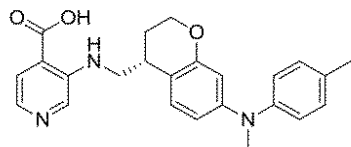
表題化合物を、調製物16eの基本手順に従って調製物22bから29%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; found 418.

【0524】

実施例22: 3-({[(4R)-7-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸 30

【0525】

【化129】



【0526】

表題化合物を、実施例1の基本手順に従って調製物22cから79%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.86 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.02-3.05 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.38-6.40 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.14 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; found 404. 40

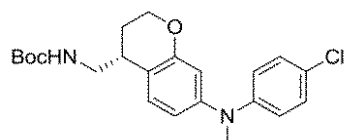
【0527】

調製物23a: tert-ブチルN-({[(4R)-7-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カル 50

バミン酸塩

【0528】

【化130】



【0529】

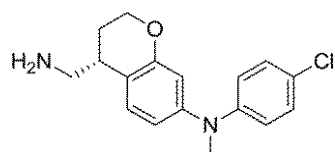
表題化合物を、調製物6eの基本手順に従って、調製物18dと4-クロロ-N-メチルアニリンから65%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₇ClN₂O₃, 403; found 403.

【0530】

調製物23b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【0531】

【化131】



【0532】

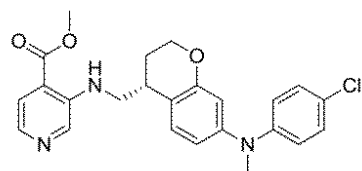
表題化合物を、調製物6fの基本手順に従って調製物23aから定量収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉ClN₂O, 303; found 303.

【0533】

調製物23c: メチル3-({[(4R)-7-[(4-クロロフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0534】

【化132】



【0535】

表題化合物を、調製物16eの基本手順に従って調製物21bから18%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄ClN₃O₃, 438; found 438.

【0536】

実施例23: 3-({[(4R)-7-[(4-クロロフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0537】

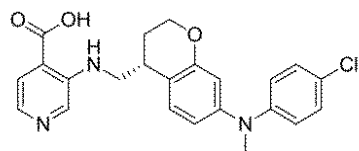
10

20

30

40

【化 1 3 3】



【0 5 3 8】

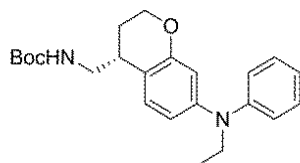
表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 2 3 c から 5 1 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.39 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23–4.12 (m, 2H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.52–3.46 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.11–3.07 (m, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.89–1.86 (m, 1H). [M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂ClN₃O₃, 424; found 424.

【0 5 3 9】

調製物 2 4 a : tert-ブチル N- { [(4 R) - 7 - [エチル (フェニル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } カルバミン酸塩

【0 5 4 0】

【化 1 3 4】



【0 5 4 1】

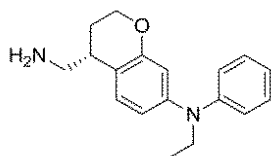
表題化合物を、調製物 6 e の基本手順に従って、調製物 1 8 d と N-エチルアニリンから 6 8 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₃₀N₂O₃, 383; found 383.

【0 5 4 2】

調製物 2 4 b : (4 R) - 4 - (アミノメチル) - N-エチル - N-フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 7 - アミン

【0 5 4 3】

【化 1 3 5】



【0 5 4 4】

表題化合物を、調製物 6 f の基本手順に従って調製物 2 4 a から定量収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₂N₂O, 283; found 283.

【0 5 4 5】

調製物 2 4 c : メチル 3 - ({ [(4 R) - 7 - [エチル (フェニル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸塩

【0 5 4 6】

10

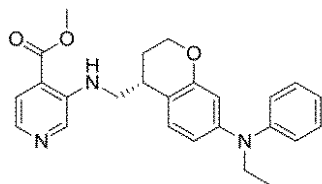
20

30

40

50

【化 1 3 6】



【0 5 4 7】

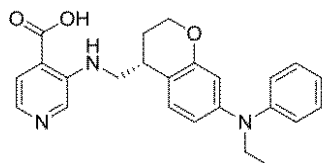
表題化合物を、調製物 1 6 e の基本手順に従って調製物 2 2 b から 3 3 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; found 418. 10

【0 5 4 8】

実施例 2 4 : 3 - ({ [(4 R) - 7 - [エチル (フェニル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 5 4 9】

【化 1 3 7】



20

【0 5 5 0】

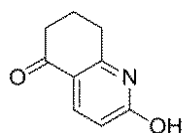
表題化合物を、実施例 1 の基本手順に従って調製物 2 4 c から 5 8 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.10 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.83-1.87 (1H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 3.05-3.08 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.65-3.72 (3H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 6.33 (1H, s), 6.4 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.91-6.98 (3H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.40 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; found 404. 30

【0 5 5 1】

調製物 2 5 a : 2 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オン

【0 5 5 2】

【化 1 3 8】



40

【0 5 5 3】

3 - アミノ - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン (2 5 . 0 g , 2 2 4 . 9 mmol) とプロピオール酸メチル (2 3 . 6 g , 2 8 1 mmol) の混合物を 1 時間、加熱還流した。混合物を冷まし、固形物をろ過により集めて、THF で洗浄することで、黄色の固形物として 7 . 8 g の表題化合物 (2 1 %) を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₉H₉NO₂, 164; found 164.

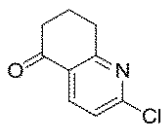
【0 5 5 4】

調製物 2 5 b : 2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 5 - オン

【0 5 5 5】

50

【化 1 3 9】



【0 5 5 6】

ACN (120 mL) 中の調製物 25a (7.8 g、47.7 mmol) の懸濁液に、 POCl_3 (14.6 g、95.3 mmol) を滴下で加えた。反応混合物を、2 時間加熱還流し、その後、濃縮した。残留物を、 H_2O 中に溶解し、2 N の NaOH で pH 8 まで塩基化し、 EtOAc で抽出した。有機物を、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) によって精製し、オフホワイト固形物として 7.1 g (82%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}$, 182; found 182。

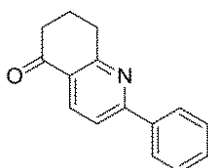
10

【0 5 5 7】

調製物 25c: 2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン

【0 5 5 8】

【化 1 4 0】



20

【0 5 5 9】

ジオキサン (30 mL) および H_2O (2 mL) 中の調製物 25b (0.82 g、4.5 mmol)、フェニルボロン酸 (1.1 g、9.1 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.25 g、0.23 mmol)、および Na_2CO_3 (1.5 g、13.6 mmol) の懸濁液を、 N_2 下で一晩加熱還流した。反応混合物を、冷却し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 9:1) による精製によって、白色固形物として 1.1 g (85%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 224; found 224。

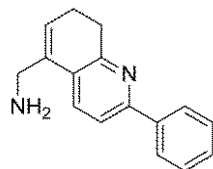
30

【0 5 6 0】

調製物 25d: (2-フェニル-7, 8-ジヒドロキノリン-5-イル) メタンアミン、 H_2SO_4 塩

【0 5 6 1】

【化 1 4 1】



40

【0 5 6 2】

トルエン (20 mL) 中の調製物 25c (1.0 g、4.6 mmol) および ZnI_2 (20 mg) の溶液に、室温で TMSCN (0.91 g、9.2 mmol) を加えた。溶液を、一晩 110 °C で加熱した。反応物を 0 °C に冷却し、 LAH (3.9 mL、2.4 M、9.2 mmol) を加え、反応物を 2 時間撹拌した。反応物を、0 °C での EtOAc (20 mL) の追加によってクエンチし、その後、水 (0.4 mL) および水性の 10% の NaOH (0.4 mL) を加えた。混合物を、濾過し、濃縮した。結果として生じた固形物を、 MTBE で洗浄し、茶色固形物として 0.55 g (47%) の 5-(アミノメチル)-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オール 5-(アミノメチル)-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オール中間体

50

を得た。トルエン（80 mL）中の5-（アミノメチル）-2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オール（0.55 g、2.2 mmol）の溶液に、濃縮した H_2SO_4 （24滴）を加え、溶液を、ディーン・スターク・コンデンサーの下で150℃で攪拌した。溶液を、室温に冷却し、濃縮して、粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $C_{16}H_{16}N_2$ 、237; found 237。

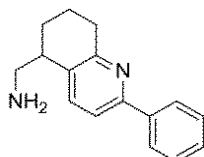
【0563】

調製物25e：（2-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-イル）メタンアミン

【0564】

【化142】

10



【0565】

N_2 下でのMeOH（20 mL）およびAcOH（2 mL）中の調製物25d（2.2 mmol）の溶液に、室温で10%のPd/C（270 mg）を加えた。混合物を、 H_2 下で一晩50℃に加熱した。反応物を、セライトを介して濾過し、濃縮した。残留物を、EtOAcで希釈し、飽和した K_2CO_3 溶液で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、赤油として0.52 gの粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $C_{16}H_{18}N_2$ 、239; found 239。

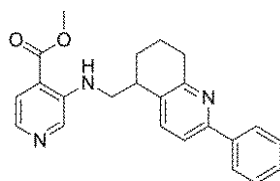
20

【0566】

調製物25f：メチル3-（{[(4R)-7-〔エチル（フェニル）アミノ〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸塩

【0567】

【化143】



30

【0568】

表題化合物を、調製物4dのための基本手順に従って、調製物25eから54%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{23}H_{23}N_3O_2$ 、374; Found、374。

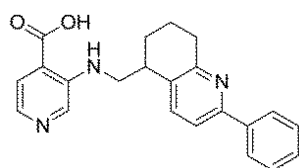
【0569】

実施例25：3-（{[(4R)-7-〔エチル（フェニル）アミノ〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

40

【0570】

【化144】



【0571】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物25fから41%の収率で調製した。¹H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ）： δ 1.79–2.00（m,

50

4 H), 2.88–2.94 (m, 2 H), 3.22–3.23 (m, 1 H), 3.50–3.56 (m, 1 H), 3.64–3.68 (m, 1 H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H). [M+H] calcd for $C_{22}H_{21}N_3O_2$, 360; Found, 360.

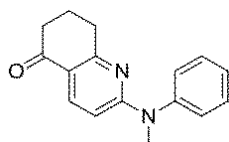
【0572】

調製物 26a: 2-[メチル(フェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン

10

【0573】

【化145】



【0574】

トルエン(100 mL)中の調製物 25b (4.5 g、24.7 mmol)の溶液に、N-メチルアニリン(5.3 g、49.4 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (456 mg、0.49 mmol)、キサントホス(0.86 g、1.48 mmol)および CS_2CO_3 (11.3 g、34.6 mmol)を加えた。混合物を、一晩窒素下で加熱還流した。混合物を、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=20:1から10:1)によって精製し、オフホワイト固形物として1.6 g (26%)の表題化合物を得た。[M+H] calcd for $C_{16}H_{16}N_2O$, 253; found 253.

20

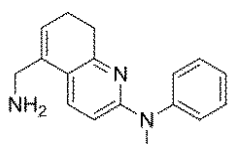
【0575】

調製物 26b: 5-(アミノメチル)-N-メチル-N-フェニル-7,8-ジヒドロキノリン-2-アミン、塩酸塩

【0576】

30

【化146】



【0577】

表題化合物を、調製物 25dのための基本手順に従って、調製物 26aから51%の収率で調製した。[M+H] calcd for $C_{17}H_{19}N_2$, 266; found 266.

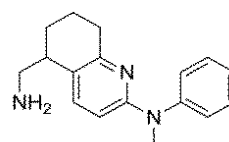
【0578】

40

調製物 26c: 5-(アミノメチル)-N-メチル-N-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-アミン

【0579】

【化147】



【0580】

表題化合物を、調製物 25eのための基本手順に従って調製物 26bから定量的収率で

50

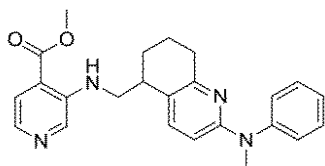
調製した。[M+H] calc'd for $C_{17}H_{21}N_2$ 、268; found 268。

【0581】

調製物 26d: メチル 3-[(2-[メチル(フェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸塩

【0582】

【化148】



10

【0583】

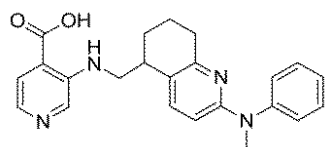
表題化合物を、調製物 4d のための基本手順に従って、調製物 26c から 30% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{24}H_{26}N_4O_2$ 、403; Found、403。

【0584】

実施例 26: 3-[(2-[メチル(フェニル)アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【0585】

【化149】



20

【0586】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 26d から 47% の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 1.72–1.93 (m, 4H), 2.67–2.73 (m, 2H), 2.98–3.02 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.40–3.43 (m, 1H), 3.50–3.54 (m, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H)。[M+H] calc'd for $C_{23}H_{24}N_4O_2$ 、389; Found、389。

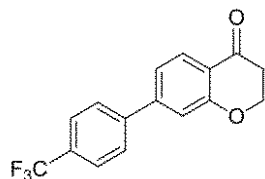
30

【0587】

調製物 27a: 7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

【0588】

【化150】



40

【0589】

DMF (15 mL) 中の 7-ブロモ-4-クロマノン (1.0 g、4.4 mmol) の

50

溶液に、[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸(1.25g、6.6mmol)、Pd(PPh₃)₄(580mg、0.5mmol)およびK₂CO₃(1.22g、8.8mmol)を加えた。混合物を、窒素下で4時間105℃で攪拌した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=4:1)によって精製し、白色固形物として830mg(61%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₁F₃O₂, 293; Found, 293。

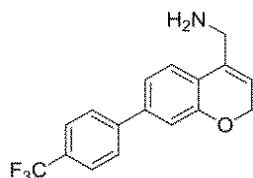
【0590】

調製物27b: {7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-クロメン-4-イル}メタンアミン、塩酸塩

【0591】

10

【化151】



【0592】

表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物27aから41%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₄F₃NO, 306; Found, 306。

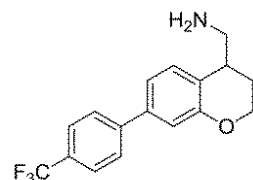
20

【0593】

調製物27c: {7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メタンアミン

【0594】

【化152】



30

【0595】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って、調製物27bから80%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆F₃NO, 308; Found, 308。

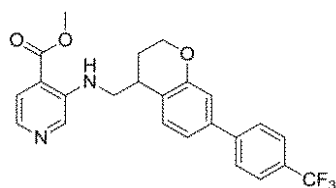
【0596】

調製物27d: メチル3-[(7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸塩

【0597】

40

【化153】



【0598】

DMA(10mL)中の調製物27c(260mg、0.85mmol)の溶液に、室温でメチル3-フルオロイソニコチナート(330mg、2.2mmol)を加えた。反

50

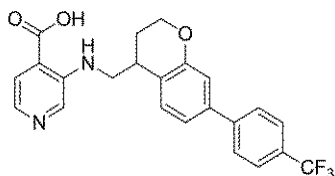
応混合物を、マイクロ波下で1時間170℃で攪拌した。反応混合物を、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、黄色固形物として28mg(7%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₁F₃N₂O₃、443; Found、443。

【0599】

実施例27: 3-[(7-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル]アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【0600】

【化154】



【0601】

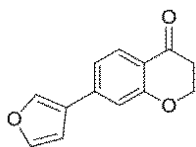
表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物38aから59%の収率で調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 1.94-1.96(1H, m), 2.02-2.03(1H, m), 3.17-3.22(1H, m), 3.50-3.56(1H, m), 3.71-3.74(1H, m), 4.21-4.27(2H, m), 7.14(1H, s), 7.23(1H, d, J = 7.2 Hz), 7.45(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58(1H, d, J = 4.8 Hz), 7.77-7.87(5H, m), 8.41(1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₁₉F₃N₂O₃、429; Found、429。

【0602】

調製物28a: 7-(フラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

【0603】

【化155】



【0604】

ジオキサン(6mL)中の6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン(1.5g、6.6mmol)の溶液に、2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.92g、9.9mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(540mg、0.66mmol)および飽和したNaHCO₃(2mL)を加えた。混合物を窒素下で4時間100℃で攪拌した。混合物を、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(4:1のPE:EtOAc)によって精製して、白色固形物として1.18g(83%)の表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 2.82(2H, t, J = 6.2 Hz), 4.56(2H, t, J = 6.4 Hz), 6.71(1H, s), 7.07(1H, s), 7.14(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50(1H, s), 7.81(1H, s), 7.88(1H, d, J = 8.4 Hz)。[M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₀O₃、215; Found、215。

【0605】

10

20

30

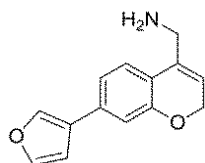
40

50

調製物 28b: [7-(フラン-3-イル)-2H-クロメン-4-イル] メタンアミン、塩酸塩

【0606】

【化156】



【0607】

10

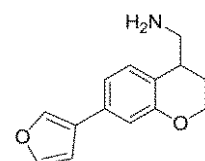
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 28a から 87% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{14}H_{13}NO_2$ 、228; Found、228。

【0608】

調製物 28c: [7-(フラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メタンアミン

【0609】

【化157】



20

【0610】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 28b から 57% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{14}H_{15}NO_2$ 、230; Found、230。

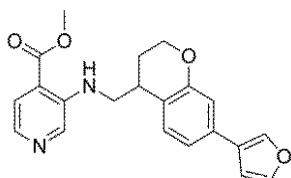
【0611】

調製物 28d: メチル 3-({[7-(フラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

30

【0612】

【化158】



【0613】

表題化合物を、調製物 1e のための基本手順に従って、調製物 28c から 14% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{21}H_{20}N_2O_4$ 、365; Found、365。

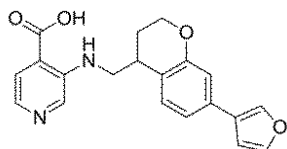
40

【0614】

実施例 28: 3-({[7-(フラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0615】

【化 1 5 9】



【0 6 1 6】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 2 8 d から 7 1 % の収率で調製した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 8 9 – 1. 9 1 (1 H, m), 1. 9 7 – 2. 0 0 (1 H, m), 3. 1 1 – 3. 1 6 (1 H, m), 3. 4 8 – 3. 5 6 (1 H, m), 3. 6 7 – 3. 7 2 (1 H, m), 4. 1 7 – 4. 2 3 (2 H, m), 6. 9 2 (1 H, s), 7. 0 3 (1 H, s), 7. 1 0 (1 H, d, $J = 8. 1$ Hz), 7. 2 9 (1 H, d, $J = 8. 1$ Hz), 7. 5 6 (1 H, d, $J = 5. 1$ Hz), 7. 7 0 (1 H, s), 7. 8 4 (1 H, d, $J = 5. 1$ Hz), 8. 1 4 (1 H, s), 8. 4 3 (1 H, s)。[M+H] $^{+}$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ 、351; Found、351。

10

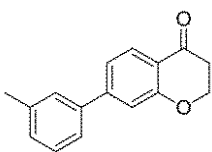
【0 6 1 7】

調製物 2 9 a : 7 – (3 – メチルフェニル) – 3, 4 – ジヒドロ – 2 H – 1 – ベンゾピラン – 4 – オン

20

【0 6 1 8】

【化 1 6 0】



【0 6 1 9】

ジオキサン (40 mL) および水 (2 mL) 中の 6 – ブロモ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – オン (2. 0 g、8. 9 mmol)、3 – メチルベンゼンボロン酸 (1. 8 g、13. 2 mmol)、および Na_2CO_3 (2. 8 g、26. 4 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (509 mg、0. 4 mmol) を加えた。反応物を、一晚 100 °C で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 12 : 1) による精製によって、白油として 2. 0 g (96 %) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) : δ 2. 4 4 (3 H, s), 2. 8 6 (2 H, t, $J = 6. 6$ Hz), 4. 5 9 (2 H, t, $J = 6. 6$ Hz), 7. 2 0 – 7. 2 9 (3 H, m), 7. 3 6 – 7. 4 4 (3 H, m), 7. 8 7 (1 H, d, $J = 8. 1$ Hz)。[M+H] $^{+}$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 、239; Found、239。

30

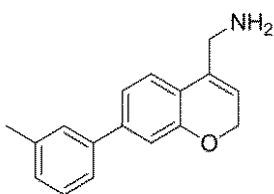
【0 6 2 0】

調製物 2 9 b : [7 – (3 – メチルフェニル) – 2 H – クロメン – 4 – イル] メタンアミン

40

【0 6 2 1】

【化 1 6 1】



50

【0622】

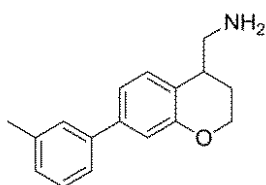
表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物29aから29%の収率で調製した。[M+H] calcd for $C_{17}H_{17}NO$ 、252; Found、252。

【0623】

調製物29c: [7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【0624】

【化162】



10

【0625】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って、調製物29bから99%の収率で調製した。[M+H] calcd for $C_{17}H_{19}NO$ 、254; Found、254。

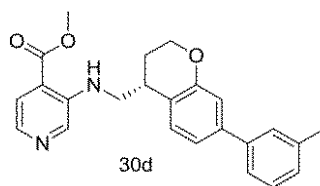
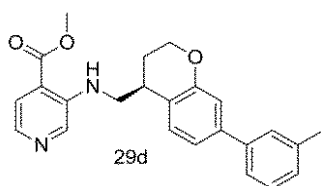
【0626】

調製物29d: メチル3-({[(4S)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物30d: メチル3-({[(4R)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0627】

【化163】



30

【0628】

表題化合物(200mg)のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物29cから22%の収率で調製した。[M+H] calcd for $C_{24}H_{24}N_2O_3$ 、389; Found、389。

キラルHPLC(カラム: Chiralcel IA 5um 4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH = 50:50; F: 1.0mL/分; W: 230nm; T: 30℃)による分離によって、黄色油としてそれぞれ、50mg(25%)の調製物30d(9.211分)および52mg(26%)の調製物29d(11.640分)を得た。

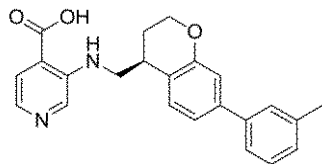
【0629】

実施例29: 3-({[(4S)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0630】

40

【化 1 6 4】



【0 6 3 1】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 2 9 d から 8 9 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–1.94 (1H, m), 2.00–2.04 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.17–3.20 (1H, m), 3.51–3.58 (1H, m), 3.71–3.77 (1H, m), 4.21–4.25 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.13–7.16 (2H, m), 7.29–7.43 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.45 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Found, 375。

10

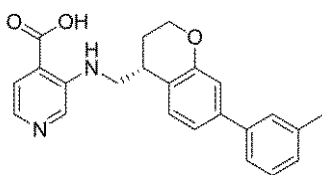
【0 6 3 2】

実施例 30 : 3-({[(4R)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0 6 3 3】

20

【化 1 6 5】



【0 6 3 4】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 3 0 d から 9 0 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–1.94 (1H, m), 2.00–2.04 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.17–3.20 (1H, m), 3.51–3.58 (1H, m), 3.71–3.77 (1H, m), 4.21–4.25 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.13–7.16 (2H, m), 7.29–7.43 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.45 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Found, 375。

30

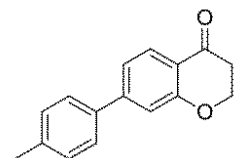
【0 6 3 5】

調製物 3 1 a : 7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

40

【0 6 3 6】

【化 1 6 6】



【0 6 3 7】

表題化合物を、調製物 2 7 a のための基本手順に従って、4-メチルベンゼンボロン酸から 9 5 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.40

50

(3H, s), 2.82 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.56 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.23–7.27 (3H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₄O₂, 239; Found, 239。

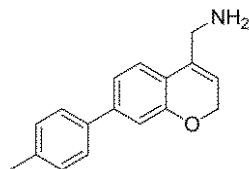
【0638】

調製物 31b: [7-(4-メチルフェニル)-2H-クロメン-4-イル]メタンアミン、塩酸塩

【0639】

【化167】

10



【0640】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 31a から 51% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₇NO, 252; Found, 252。

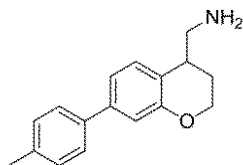
20

【0641】

調製物 31c: [7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【0642】

【化168】



30

【0643】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 31b から 72% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉NO, 254; Found, 254。

【0644】

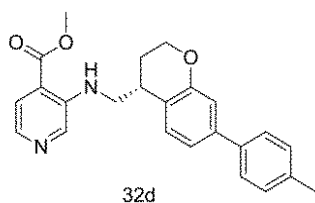
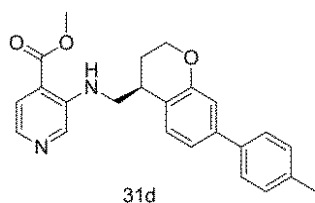
調製物 31d: メチル 3-({ [(4S)-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 32d: メチル 3-({ [(4R)-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【0645】

【化169】



【0646】

50

表題化合物（370mg）のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物29cから30%の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄N₂O₃、389; Found、389。

キラルHPLC（カラム：Chiralcel IA、250mm*4.6mm、5μm；移動相：Hex:EtOH=50:50；F:1.0mL/分；W:230nm；T=30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、160mg（43%）の調製物32d（10.07分）および135mg（36%）の調製物31d（12.88分）を得た。

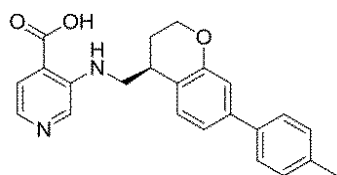
【0647】

実施例31：3-（{[(4S)-7-（4-メチルフェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

10

【0648】

【化170】



【0649】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物31dから59%の収率で調製した。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）：δ 1.90-1.92（1H, m），1.99-2.04（1H, m），2.32（3H, s），3.20-3.25（1H, m），3.59-3.64（1H, m），3.73-3.77（1H, m），4.16-4.25（2H, m），7.03（1H, s），7.11（1H, d, J = 7.5 Hz），7.22（2H, d, J = 7.5 Hz），7.37（1H, d, J = 7.8 Hz），7.49（2H, d, J = 7.8 Hz），8.03（1H, d, J = 5.7 Hz），8.13（1H, d, J = 5.4 Hz），8.30（1H, bs），8.61（1H, s）。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃、375; Found、375。

20

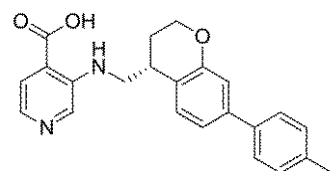
【0650】

30

実施例32：3-（{[(4R)-7-（4-メチルフェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【0651】

【化171】



【0652】

40

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物32dから71%の収率で調製した。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）：δ 1.90-1.92（1H, m），1.99-2.04（1H, m），2.32（3H, s），3.20-3.25（1H, m），3.59-3.64（1H, m），3.73-3.77（1H, m），4.16-4.25（2H, m），7.02（1H, s），7.11（1H, d, J = 8.1 Hz），7.21（2H, d, J = 8.1 Hz），7.36（1H, d, J = 8.4 Hz），7.48（2H, d, J = 7.8 Hz），8.03（1H, d, J = 5.7 Hz），8.14（1H, d, J = 5.7 Hz），8.30（1H, bs），8.61（1H, s）。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃、375; Found、375。

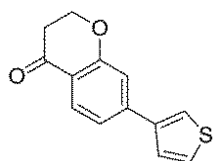
50

【0653】

調製物 33a: 7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

【0654】

【化172】



10

【0655】

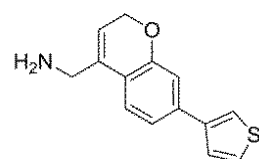
表題化合物を、調製物 27a のための基本手順に従って、3-チエニルボロン酸から 85% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₀O₂S, 231; Found, 231.

【0656】

調製物 33b: [7-(チオフェン-3-イル)-2H-クロメン-4-イル]メタンアミン、塩酸塩

【0657】

【化173】



20

【0658】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 33a から 77% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₄H₁₃NO₂S, 244; Found, 244.

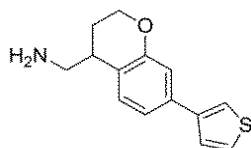
【0659】

調製物 33c: [7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

30

【0660】

【化174】



【0661】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 33b から 99% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₄H₁₅NO₂S, 246; Found, 246.

40

【0662】

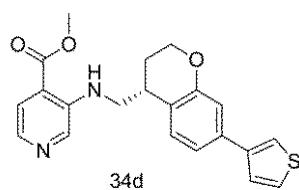
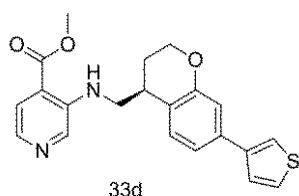
調製物 33d: メチル 3-({[(4S)-7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 34d: メチル 3-({[(4R)-7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0663】

50

【化 1 7 5】



【0 6 6 4】

表題化合物（250mg）のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物33cから16%の収率で調製した。

10

キラルHPLC（カラム：Chiralcel：AS 5um 4.6*250mm、移動相：Hex：EtOH=80：20、F：1.0mL/分、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色固形物としてそれぞれ、83mg（33%）の調製物34d（9.489分）および76mg（30%）の調製物33d（11.968分）を得た。

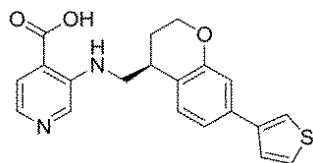
【0 6 6 5】

実施例33：3-（{[(4S)-7-（チオフエン-3-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【0 6 6 6】

【化 1 7 6】

20



【0 6 6 7】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物33dから64%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.90-1.92（1H, m）, 1.99-2.03（1H, m）, 3.14-3.18（1H, m）, 3.52-3.58（1H, m）, 3.71-3.75（1H, m）, 4.19-4.25（2H, m）, 7.14（1H, s）, 7.22（1H, d, J = 8.0 Hz）, 7.34（1H, d, J = 8.0 Hz）, 7.52-7.62（3H, m）, 7.85-7.87（2H, m）, 8.45（1H, s）。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₁₈N₂O₃S, 367; Found, 367。

30

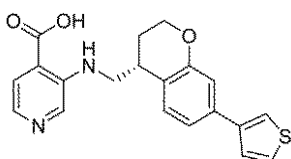
【0 6 6 8】

実施例34：3-（{[(4R)-7-（チオフエン-3-イル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【0 6 6 9】

【化 1 7 7】

40



【0 6 7 0】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物34dから62%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.92-1.93（1H, m）, 1.99-2.03（1H, m）, 3.16-3.17（1H, m）, 3.55-3.57（1H, m）, 3.71-3.75（1H, m）, 4.20-4.24（2H, m）, 7.13（1H, s）, 7.22（1H, d, J =

50

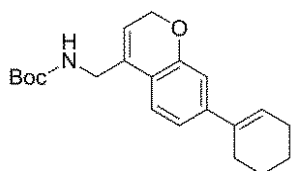
8.4 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52–7.61 (3H, m), 7.85–7.86 (2H, m), 8.44 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $C_{20}H_{18}N_2O_3$, 367; Found, 367.

【0671】

調製物 35a: tert-ブチルN- { [7-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2H-クロメン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

【0672】

【化178】



10

【0673】

ジオキサン (25 mL) 中の調製物 3b (600 mg, 1.76 mmol) の溶液に、化合物 1-シクロヘキセン-イル-ボロン酸ピナコールエステル (404 mg, 1.94 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (204 mg, 1.76 mmol)、および Na₂CO₃ (8.0 mL, 2.0 mol/L, 14 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で一晩 80℃ で撹拌した。混合物を、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製し、淡赤色固形物として 450 mg (75%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $C_{21}H_{27}NO_3$, 342; Found, 342.

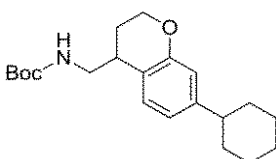
20

【0674】

調製物 35b: tert-ブチルN- [(7-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メチル] カルバミン酸塩

【0675】

【化179】



30

【0676】

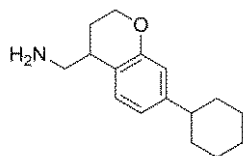
表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 35a から 88% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{21}H_{31}NO_3$, 346; Found, 346.

【0677】

調製物 35c: (7-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メタンアミン

【0678】

【化180】



40

【0679】

EtOAc (10 mL) 中の調製物 35b (400 mg, 1.16 mmol) の溶液に、EtOAc/HCl (10 mL, 1.0 M) を加え、反応混合物を、4 時間室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を、飽和した水性の K₂CO₃ (20 mL) 中に取り

50

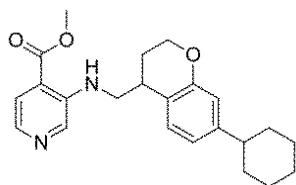
込み、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機物を、乾燥し、濃縮し (Na₂SO₄)、薄い赤油として 289 mg (定量) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₂₃NO、246; Found、246。

【0680】

調製物 35d: メチル 3-({[(4R)-7-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0681】

【化181】



10

【0682】

表題化合物を、調製物 1e のための基本手順に従って、調製物 35c から 20% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₈N₂O₃、381; Found、381。

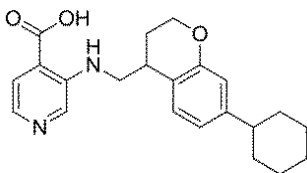
【0683】

実施例 35: 3-({[(4R)-7-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

20

【0684】

【化182】



【0685】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 35d から 48% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): δ 1.31–1.37 (5H, m), 1.66–1.97 (7H, m), 2.36–2.39 (1H, m), 3.06–3.08 (1H, m), 3.46–3.48 (1H, m), 3.64–3.69 (1H, m), 4.14–4.17 (2H, m), 6.60 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₆N₂O₃、367; Found、367。

30

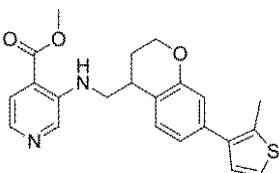
【0686】

調製物 36a: メチル 3-({[7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【0687】

【化183】



50

【0688】

DME (15 mL) 中の調製物 14c (285 mg、0.756 mmol) の溶液に、化合物 2-メチルチオフェン-3-ボロン酸 (161 mg、1.13 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (88 mg、0.76 mmol) および Na₂CO₃ (1.2 mL、2 N、2.4 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で一晩還流で撹拌した。混合物を、EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 1:1) によって精製し、黄色油として 117 mg (39%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₂N₂O₃S、395; Found、395。

【0689】

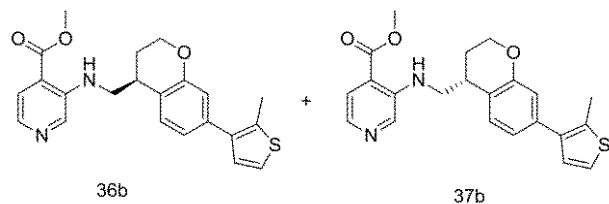
10

調製物 36b: メチル 3-({[(4S)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 37b: メチル 3-({[(4R)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0690】

【化184】



20

【0691】

調製物 36a (117 mg) を、キラル HPLC (カラム: Chiralcel OD、250 mm × 4.6 mm 5 μm; 移動相: Hex:EtOH:DEA = 70:30:0.2; F: 1.0 mL/分; W: 230 nm; T: 30 °C) によって分離し、黄色油としてそれぞれお、47 mg (31%) の調製物 36b (8.686 分) および 44 mg (29%) の調製物 37b (10.759 分) を得た。

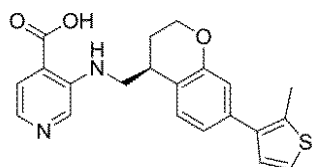
30

【0692】

実施例 36: 3-({[(4S)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0693】

【化185】



40

【0694】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 36b から 91% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 1.89–1.93 (1H, m), 2.00–2.05 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.19–3.22 (1H, m), 3.57–3.62 (1H, m), 3.76–3.80 (1H, m), 4.17–4.28 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91–6.93 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.32–7.39 (2H, m), 7.92–7.96 (2H, m), 8.07–8.09 (1H, m), 8.56 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂

50

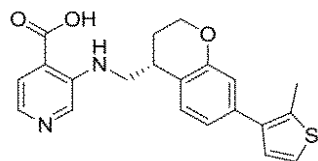
$_{1}H_{20}N_2O_3S$ 、381; Found、381。

【0695】

実施例37: 3-({[(4R)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0696】

【化186】



10

【0697】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物37bから95%の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 1.90–1.93 (1H, m), 2.01–2.04 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.16–3.21 (1H, m), 3.51–3.59 (1H, m), 3.72–3.77 (1H, m), 4.19–4.25 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91–6.93 (1H, m), 7.07 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.32–7.38 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.47 (1H, s)。[M+H] $^{+}$ calc'd for $C_{21}H_{20}N_2O_3S$ 、381; Found、381。

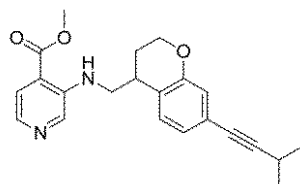
20

【0698】

調製物38a: メチル3-({[7-(3-メチルブター-1-イン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0699】

【化187】



30

【0700】

TEA (10 mL) 中の調製物14c (50 mg、0.13 mmol)、3-メチル-1-ブチン (27 mg、0.40 mmol)、 PPh_3 (17 mg、0.065 mmol) および CuI (5 mg、0.026 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で $Pd_2(dba)_3$ (12 mg、0.013 mmol) を加えた。反応物を一晩還流で攪拌した。反応物を、濃縮し、分取HPLCによって精製し、黄色油として25 mg (52%) の表題化合物を得た。[M+H] $^{+}$ calc'd for $C_{22}H_{24}N_2O_3$ 、365; Found、365。

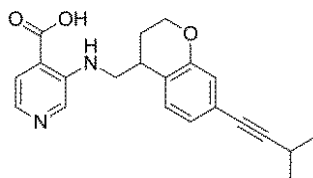
40

【0701】

実施例38: 3-([7-(3-メチルブター-1-イン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0702】

【化 188】



【0703】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物38aから83%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.19–1.26 (6H, m), 1.87–1.99 (2H, m), 2.75–2.82 (1H, m), 3.12–3.15 (1H, m), 3.48–3.54 (1H, m), 3.66–3.71 (1H, m), 4.15–4.21 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₁H₂₂N₂O₃, 351; Found, 351。

10

【0704】

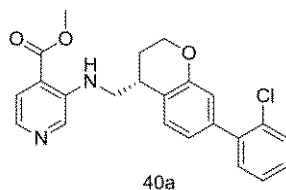
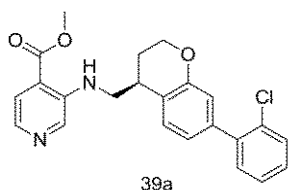
調製物39a：メチル3-({[(4S)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩；および

20

調製物40a：メチル3-({[(4R)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0705】

【化 189】



30

【0706】

DMF (10 mL) 中の調製物14c (300 mg、0.8 mmol) の溶液に、2-クロロフェニルボロン酸 (186 mg、1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (92 mg、0.08 mmol) およびK₂CO₃ (221 mg、1.6 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で12時間105℃で攪拌した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) によって精製し、無色油として150 mg (46%) のラセミ化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁ClN₂O₃, 409; Found, 409。

40

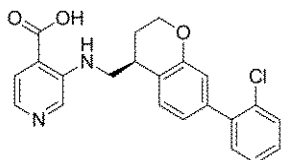
キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IA 5 μm、4.6 * 250 mm、移動相: Hex: EtOH = 70:30、F: 1.0 mL/分、W: 230 nm、T: 30℃) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、40 mg (27%) の調製物40a (8.862分) および45 mg (30%) の調製物39a (11.567分) を得た。

【0707】

実施例39：3-({[(4S)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0708】

【化 1 9 0】



【0 7 0 9】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 3 9 a から 9 0 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 1. 9 2–1. 9 7 (1H, m), 2. 0 8–2. 1 2 (1H, m), 3. 1 8–3. 2 1 (1H, m), 3. 5 1–3. 5 6 (1H, m), 3. 6 7–3. 7 2 (1H, m), 4. 1 4–4. 2 3 (2H, m), 6. 7 3 (1H, s), 6. 7 9 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 1 9–7. 2 5 (4H, m), 7. 3 7 (1H, d, J = 9. 6 Hz), 7. 1 3 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 1 2 (1H, d, J = 4. 0 Hz), 8. 2 9 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₉ClN₂O₃, 395; Found, 395。

10

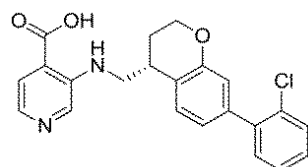
【0 7 1 0】

実施例 4 0 : 3- ({ [(4 R) -7- (2-クロロフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 1 1】

20

【化 1 9 1】



【0 7 1 2】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 4 0 a から 8 1 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 1. 9 2–1. 9 7 (1H, m), 2. 0 8–2. 1 2 (1H, m), 3. 1 8–3. 2 1 (1H, m), 3. 5 1–3. 5 6 (1H, m), 3. 6 7–3. 7 2 (1H, m), 4. 1 4–4. 2 3 (2H, m), 6. 7 3 (1H, s), 6. 7 9 (1H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 1 9–7. 2 5 (4H, m), 7. 3 7 (1H, d, J = 9. 6 Hz), 7. 1 3 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 1 2 (1H, d, J = 4. 0 Hz), 8. 2 9 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₉ClN₂O₃, 395; Found, 395。

30

【0 7 1 3】

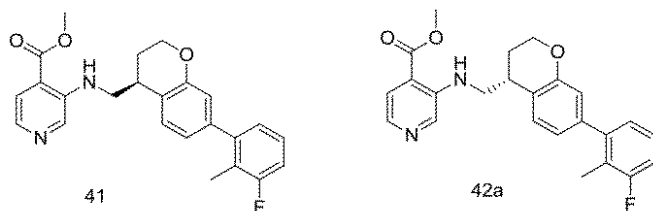
調製物 4 1 a : メチル 3- ({ [(4 S) -7- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩 ; および

40

調製物 4 2 a : メチル 3- ([(4 R) -7- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0 7 1 4】

【化 1 9 2】



【0 7 1 5】

ジオキサン（10 mL）中の調製物 1 4 c（400 mg、1.06 mmol）の溶液に、3-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸（245 mg、1.59 mmol）、Pd（PPh₃）₄（123 mg、1.06 mmol）および Na₂CO₃（338 mg、3.18 mmol）を加えた。混合物を、窒素下で一晩 110℃で撹拌した。混合物を、EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 1：1）による精製によって、黄色油として 170 mg（39%）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₃, 407; Found, 407。

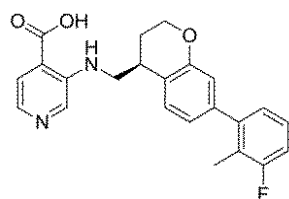
キラル HPLC（カラム：Chiralcel IC、250 * 4.6 mm 5 μm；移動相：Hex：EtOH = 70：30；F：1.0 mL/分；W：230 nm；T = 30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、68 mg（32%）の調製物 4 1 a（6.921 分）および 68 mg（32%）の調製物 4 2 a（7.486 分）を得た。

【0 7 1 6】

実施例 4 1：3-（{[(4S)-7-（3-フルオロ-2-メチルフェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 1 7】

【化 1 9 3】



【0 7 1 8】

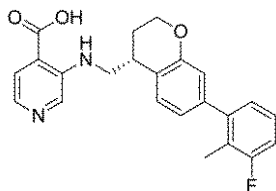
表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 4 1 a から 81% の収率で調製した。¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：δ 1.91–2.05（2H, m），2.13（3H, s），3.18–3.22（1H, m），3.55–3.60（1H, m），3.74–3.79（1H, m），4.19–4.26（2H, m），6.74（1H, s），6.82–6.84（1H, m），7.04（1H, d, J = 8.0 Hz），7.15（1H, t, J = 8.8 Hz），7.24–7.30（1H, m），7.39（1H, d, J = 8.0 Hz），7.60（1H, d, J = 5.2 Hz），7.87（1H, d, J = 5.2 Hz），8.46（1H, s）。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁FN₂O₃, 393; Found, 393。

【0 7 1 9】

実施例 4 2：3-（{[(4R)-7-（3-フルオロ-2-メチルフェニル）-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 2 0】

【化 1 9 4】



【0 7 2 1】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 4 2 a から 8 5 % の収率で調製した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 9 4 – 2. 1 3 (2 H, m), 2. 1 3 (3 H, s), 3. 1 8 – 3. 2 1 (1 H, m), 3. 5 4 – 3. 6 0 (1 H, m), 3. 7 4 – 3. 7 9 (1 H, m), 4. 2 1 – 4. 2 6 (2 H, m), 6. 7 4 (1 H, s), 6. 8 2 – 6. 8 4 (1 H, m), 7. 0 4 (1 H, d, $J = 7. 6$ Hz), 7. 1 5 (1 H, t, $J = 8. 8$ Hz), 7. 2 4 – 7. 3 0 (1 H, m), 7. 3 9 (1 H, d, $J = 8. 0$ Hz), 7. 5 9 (1 H, d, $J = 4. 8$ Hz), 7. 8 6 (1 H, d, $J = 5. 2$ Hz), 8. 4 6 (1 H, s)。[M+H] calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$, 393; Found, 393。

10

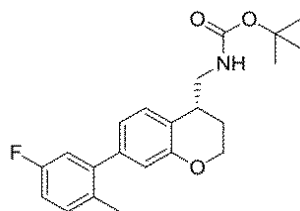
【0 7 2 2】

調製物 4 3 a : tert-ブチル N- { [(4 R) - 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } カルバミン酸塩

20

【0 7 2 3】

【化 1 9 5】



30

【0 7 2 4】

ジオキサン (10 mL) および H_2O (0. 5 mL) 中の調製物 1 8 d (200 mg、0. 58 mmol)、5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルボロン酸 (135 mg、0. 88 mmol) および Na_2CO_3 (184 mg、1. 74 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (67 mg、0. 06 mmol) を加えた。反応物を一晩 100 °C で攪拌した。反応物を、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製し、黄色油として 150 mg (70 %) の表題化合物を得た。[M+H] calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$, 372; Found, 372。

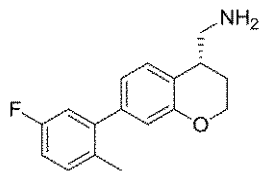
40

【0 7 2 5】

調製物 4 3 b : [(4 R) - 7 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メタンアミン

【0 7 2 6】

【化 1 9 6】



【0 7 2 7】

EtOAc (5 mL) 中の調製物 43a (150 mg、0.40 mmol) の溶液に、室温で HCl / EtOAc (8 mL、1.0 M) を加え、反応物を 2 時間攪拌した。溶液を、濃縮し、EtOAc 中に再溶解し、飽和した Na₂CO₃ で洗浄した。有機質層を、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、黄色油として表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈FN₂O、272; Found、272。

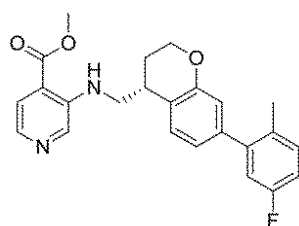
10

【0 7 2 8】

調製物 43c: メチル 3-([(4R)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0 7 2 9】

【化 1 9 7】



20

【0 7 3 0】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 43b から 49% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₃、407; Found、407。

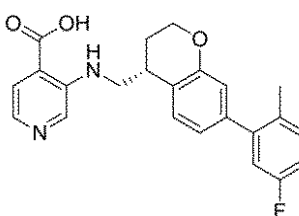
30

【0 7 3 1】

実施例 43: 3-([(4R)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 3 2】

【化 1 9 8】



40

【0 7 3 3】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 43c から 89% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–1.94 (1H, m), 2.01–2.05 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.17–3.21 (1H, m), 3.53–3.59 (1H, m), 3.74–3.79 (1H, m), 4.18–4.26 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.8, 9.6 Hz), 7.09 (1H, td, J = 3

50

. 2, 8.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 5.6, 8.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.44 (1H, s).
 [M+H] calc'd for C₂₃H₂₁FN₂O₃, 393; Found, 393.

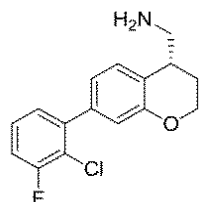
【0734】

調製物 44a: [(4R)-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【0735】

【化199】

10



【0736】

表題化合物を、調製物 43a および 43b のための手順に従って、2-クロロ-3-フルオロフェニルボロン酸および調製物 18d から 78% の収率で調製した。[M+H] calc'd for C₁₆H₁₅ClFNO, 292; Found, 292.

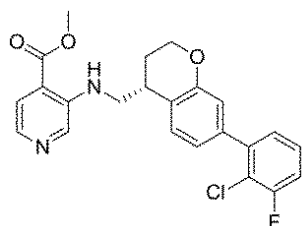
20

【0737】

調製物 44b: [(4R)-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0738】

【化200】



30

【0739】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 44a から 28% の収率で調製した。[M+H] calc'd for C₂₃H₂₀ClFN₂O₃, 427; Found, 427.

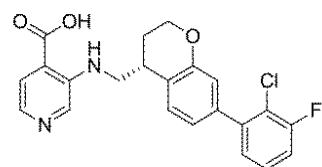
【0740】

実施例 44: 3-({ [(4R)-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

40

【0741】

【化201】



【0742】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 44b から 48% の収率で調製

50

した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.90–1.96 (m, 1H), 2.00–2.07 (m, 1H), 3.19–3.23 (m, 1H), 3.53–3.59 (m, 1H), 3.73–3.78 (m, 1H), 4.20–4.29 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.56–7.60 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}\text{N}_2\text{O}_3$ 、413; Found、413。

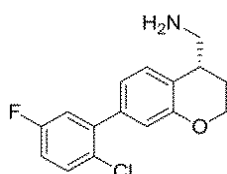
【0743】

調製物 45a : [(4R)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

10

【0744】

【化202】



【0745】

表題化合物を、調製物 43a および 43b のための手順に従って、2-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸および調製物 18d から 77% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFNO}$ 、292; Found、292。

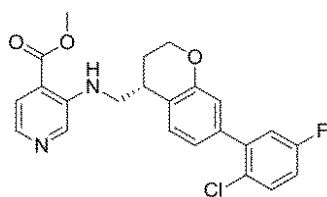
20

【0746】

調製物 45b : [(4R)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0747】

【化203】



30

【0748】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 45a から 46% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ 、427; Found、427。

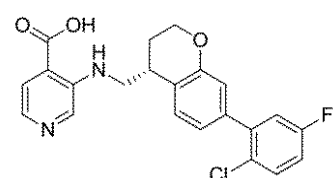
【0749】

実施例 45 : 3-({ [(4R)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

40

【0750】

【化204】



50

【0751】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物45bから52%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.89–1.94 (m, 1H), 1.99–2.07 (m, 1H), 3.18–3.22 (m, 1H), 3.52–3.60 (m, 1H), 3.74–3.79 (m, 1H), 4.18–4.28 (m, 2H), 6.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58–7.61 (m, 2H), 7.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₁₈ClFN₂O₃, 413; Found, 413

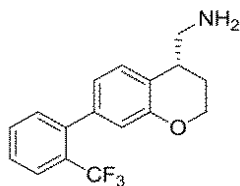
10

【0752】

調製物46a: [(4R)-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【0753】

【化205】



20

【0754】

表題化合物を、調製物43aおよび43bのための手順に従って、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸および調製物18dから59%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆F₃NO, 308; Found, 292。

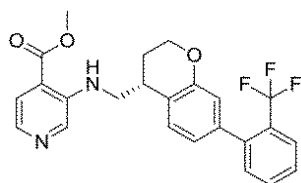
【0755】

調製物46b: メチル3-({ [(4R)-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボキシル

30

【0756】

【化206】



【0757】

表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物45aから62%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₁F₃N₂O₃, 443; Found, 443。

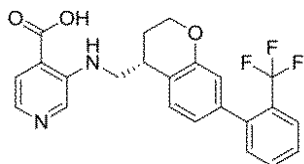
40

【0758】

実施例46: 3-({ [(4R)-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0759】

【化 2 0 7】



【0 7 6 0】

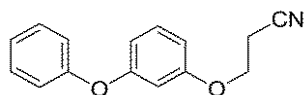
表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 4 6 b から 6 6 % の収率で調製した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.90–1.95 (1H, m), 2.01–2.05 (1H, m), 3.17–3.24 (1H, m), 3.52–3.60 (1H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 4.20–4.26 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.37–7.41 (2H, m), 7.58–7.62 (2H, m), 7.70 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.80–7.87 (2H, m), 8.46 (1H, s)。[M+H] $^+$ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 、429; Found、429。

【0 7 6 1】

調製物 4 7 a : 3-(3-フェノキシフェノキシ)プロパンニトリル

【0 7 6 2】

【化 2 0 8】



【0 7 6 3】

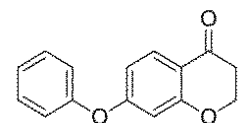
アセトニトリル (10.6 mL (161 mmol)) 中の 3-フェノキシフェノール (3.0 g、16.1 mmol) の溶液に、tert-BuOH (120 mg、1.6 mmol) および K_2CO_3 (225 mg、1.6 mmol) を加えた。混合物を 2 日間還流させた。反応物を、濾過し、濃縮し、残留物を、HPLC によって精製し、無色のゴム状物として 2.78 g (72%) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 2.80 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.64 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (2H, t, $J = 8.0$ Hz)。

【0 7 6 4】

調製物 4 7 b : 7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

【0 7 6 5】

【化 2 0 9】



【0 7 6 6】

TFA (4.5 mL) 中の調製物 4 7 a (2.78 g、11.6 mmol) の溶液に、0–5℃での窒素下で TFOH (1.54 mL) をゆっくり加えた。混合物を、3 時間 0–5℃で攪拌し、その後、16 時間室温で攪拌した。反応物を、0℃に冷却し、水でクエンチし、3 時間室温で攪拌した。反応物を、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を、HPLC によって精製し、黄色のゴム状物として 2.5 g (89%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ

2.73 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.50 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.42 (1H, s), 6.62 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.46 (2H, t, $J = 8.1$ Hz) 7.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₅H₁₂O₃, 241; Found, 241。

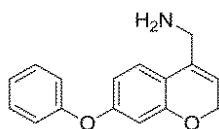
【0767】

調製物 47c: (7-フェノキシ-2H-クロメン-4-イル)メタンアミン

【0768】

【化210】

10



【0769】

表題化合物を、調製物 16a のための基本手順に従って、調製物 47b から 65% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 3.89 (2H, s), 4.72 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.86 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 6.35 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (2H, t, $J = 8.0$ Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₅NO₂, 254; Found, 254。

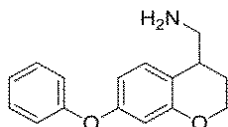
20

【0770】

調製物 47d: (7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メタンアミン

【0771】

【化211】



30

【0772】

N₂ 下での MeOH (150 mL) および 1 滴の濃縮した HCl 中の調製物 47c (1.5 g, 6.0 mmol) の溶液に、室温で 10% の Pd/C (250 mg) を加えた。懸濁液を、H₂ 下での室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、セライトに通して濾過し、pH を、飽和した Na₂CO₃ で 8~9 に調節した。溶液を、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、黄色のゴム状物として 1.0 g (67%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₇NO₂, 256; Found, 256。

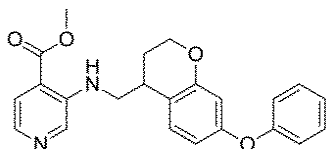
【0773】

40

調製物 47e: メチル 3- { [(7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボン酸塩

【0774】

【化212】



【0775】

50

表題化合物を、調製物 1 e のための基本手順に従って調製物 4 7 d から 1 5 % の収率で調製した。[M+H] cal c ' d f o r $C_{23}H_{22}N_2O_4$ 、3 9 0 ; F o u n d 、3 9 0 。

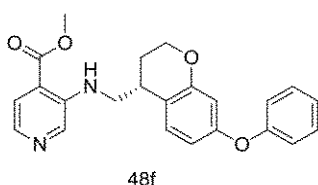
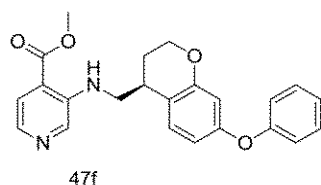
【0 7 7 6】

調製物 4 7 f : メチル 3 - ({ [(4 S) - 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸塩 ; および
調製物 4 8 f : メチル 3 - ([(4 R) - 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸塩

【0 7 7 7】

【化 2 1 3】

10



【0 7 7 8】

調製物 4 7 e (1 2 0 m g) を、キラル H P L C (カラム : C h i r a l c e l I A 、2 5 0 m m * 4 . 6 m m 5 μ m ; 移動相 : H e x : E t O H = 6 0 : 4 0 ; F : 1 . 0 m L 分 ; W : 2 3 0 n m ; T = 3 0 ° C) によって精製し、浅黄色油としてそれぞれ、
4 3 m g (3 6 %) の調製物 4 8 f (7 . 3 6 分) および 4 5 m g (3 8 %) の調製物 4 7 f (1 0 . 2 6 分) を得た。

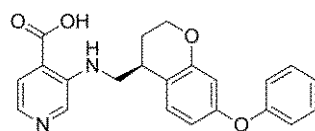
20

【0 7 7 9】

実施例 4 7 : 3 - ([(4 S) - 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 7 8 0】

【化 2 1 4】



30

【0 7 8 1】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 4 7 f から 7 4 % の収率で調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、D M S O - d ₆) : δ 1 . 8 4 - 1 . 8 8 (1 H , m) , 1 . 9 5 - 2 . 0 3 (1 H , m) , 3 . 1 3 - 3 . 1 7 (1 H , m) , 3 . 5 3 - 3 . 5 9 (1 H , m) , 3 . 7 2 - 3 . 7 7 (1 H , m) , 4 . 1 4 - 4 . 2 5 (2 H , m) , 6 . 3 7 (1 H , s) , 6 . 5 0 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 6 . 9 9 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 1 2 - 7 . 1 6 (1 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 4 1 (3 H , m) , 7 . 9 4 (2 H , s) , 8 . 5 5 (1 H , s) 。 [M + H] cal c ' d f o r $C_{22}H_{20}N_2O_4$ 、3 7 7 ; F o u n d 、3 7 7 。

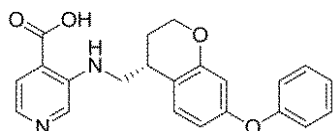
40

【0 7 8 2】

実施例 4 8 : 3 - ({ [(4 R) - 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 7 8 3】

【化 2 1 5】



【0 7 8 4】

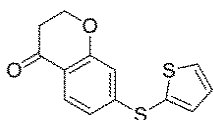
表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 4 8 f から 7 7 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 8 6 – 1. 8 9 (1 H, m), 1. 9 7 – 2. 0 1 (1 H, m), 3. 1 4 – 3. 1 6 (1 H, m), 3. 5 2 – 3. 5 7 (1 H, m), 3. 7 3 – 3. 7 7 (1 H, m), 4. 1 3 – 4. 2 5 (2 H, m), 6. 3 7 (1 H, s), 6. 5 0 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 6. 9 9 (2 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 1 2 – 7. 1 5 (1 H, m), 7. 3 2 – 7. 4 1 (3 H, m), 7. 9 5 (2 H, s), 8. 5 6 (1 H, s)。[M+H] cal c ' d f o r $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 、3 7 7 ; F o u n d、3 7 7。

【0 7 8 5】

調製物 4 9 a : 7 – (チオフェン-2-イルスルファニル) – 3, 4 – ジヒドロ-2 H – 1 – ベンゾピラン-4 – オン

【0 7 8 6】

【化 2 1 6】



【0 7 8 7】

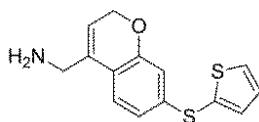
7 – ブロモクロマン-4 – オン (1. 5 g、6. 6 mmol)、チオフェン-2-チオール (0. 6 8 mL、7. 3 mmol)、および炭酸カリウム (1. 3 7 g、9. 9 mmol) を、密封容器において ACN (50 mL) 中で組み合わせ、反応物を一晩 7 8 °C で加熱した。反応物を、冷却し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (10 – 60 % の EtOAc / ヘキサン) による精製によって、黄色油として 1. 6 g (93 %) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 2. 7 5 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 4. 4 8 (2 H, t, J = 6. 4 Hz), 6. 5 9 (1 H, d, J = 1. 8 Hz), 6. 7 5 (1 H, dd, J = 8. 4, 1. 8 Hz), 7. 1 3 – 7. 1 7 (1 H, m), 7. 3 4 (1 H, dd, J = 3. 6, 1. 2 Hz), 8. 5 8 (1 H, dd, J = 5. 4, 1. 2 Hz), 7. 7 5 (1 H, d, J = 8. 4 Hz)。[M+H] cal c ' d f o r $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$ 、2 6 3 ; f o u n d 2 6 3。

【0 7 8 8】

調製物 4 9 b : [7 – (チオフェン-2-イルスルファニル) – 2 H – クロメン-4 – イル] メタンアミン、塩酸塩

【0 7 8 9】

【化 2 1 7】



【0 7 9 0】

表題化合物を、調製物 3 a のための基本手順に従って、調製物 4 9 a から 2 5 % の収率で調製した。[M+H] cal c ' d f o r $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NOS}_2$ 、2 7 6 ; f o u

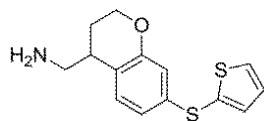
nd 276。

【0791】

調製物49c：[7-(チオフエン-2-イルスルファニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【0792】

【化218】



10

【0793】

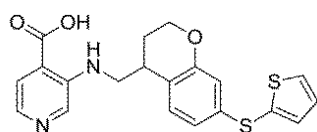
表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って調製物49bから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₅NO₂S₂, 278; found 278。

【0794】

実施例49：3-({[7-(チオフエン-2-イルスルファニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0795】

【化219】



20

【0796】

表題化合物を、実施例13のための基本手順に従って調製物49cから5%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.86-1.98 (2H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.61-3.67 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 5.3, 3.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.37 (1H, s). [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₈N₂O₃S, 399; found 399。

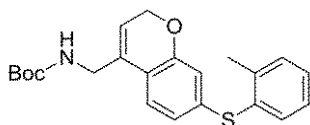
30

【0797】

調製物50a: tert-ブチルN-({[7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-2H-クロメン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【0798】

【化220】



40

【0799】

ジオキサン (25 mL) および DIEA (1.2 mL, 7.0 mmol) 中の調製物16a (1.2 g, 3.5 mmol)、2-メチルチオフエノール (438 mg, 3.53 mmol) およびキサントホス (102 mg, 0.176 mmol) の懸濁液に、N₂ 下での室温で Pd₂dba₃ (82 mg, 0.088 mmol) を加えた。反応物を一晩還流で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) による精製によって、オレンジ油として 483 mg (36%) を得た

50

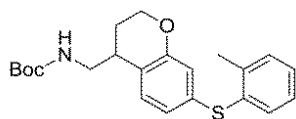
。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₅NO₃S, 384; Found, 384。

【0800】

調製物50b: tert-ブチルN-{(7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル}カルバミン酸塩

【0801】

【化221】



10

【0802】

MeOH (10 mL) および AcOH (2 mL) 中の調製物50a (483 mg, 1.26 mmol) の溶液に、室温で10%のPd/C (150 mg) を加えた。混合物を、50 psi のH₂で一晩撹拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。残留物を、EtOAc中に溶解し、飽和したNa₂CO₃で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、薄い赤油として450 mg (93%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₇NO₃S, 386; Found, 386。

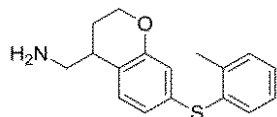
【0803】

調製物50c: {7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メタンアミン

20

【0804】

【化222】



【0805】

EtOAc (10 mL) 中の調製物50b (450 mg, 1.17 mmol) の溶液に、HCl/EtOAc (10 mL, 1.0 M) を加え、反応物を一晩室温で撹拌した。溶液を濃縮し、残留物を、EtOAc中に溶解し、飽和したNa₂CO₃で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、オレンジ油として320 mg (96%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉NOS, 286; Found, 286。

30

【0806】

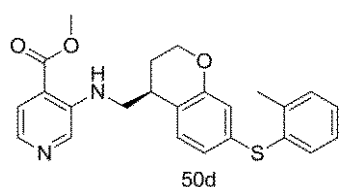
調製物50d: メチル3-({[(4S)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物51d: メチル3-({[(4R)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

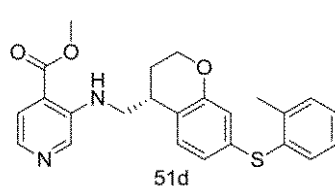
40

【0807】

【化223】



50d



51d

【0808】

50

表題化合物のラセミ化合物（150mg）を、調製物1eのための基本手順に従って調製物50cから32%の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄N₂O₃S、421; Found、421。

キラルHPLC（カラム：Chiralcel：IA 5um 4.6*250mm、移動相：Hex：EtOH=50：50、F：1.0mL/分、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、60mg（40%）の調製物51d（7.746分）および62mg（41%）の調製物50d（10.602分）を得た。

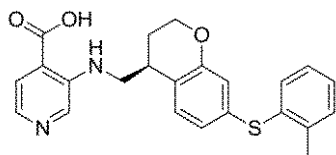
【0809】

実施例50：3-（（{[(4S)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

10

【0810】

【化224】



【0811】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物56dから76%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.84-1.88（1H, m），1.94-1.99（1H, m），2.31（3H, s），3.10-3.13（1H, m），3.48-3.54（1H, m），3.66-3.70（1H, m），4.12-4.22（2H, m），6.50（1H, s），6.67-6.70（1H, m），7.20-7.35（5H, m），7.57（1H, d, J = 5.2 Hz），7.85（1H, d, J = 4.8 Hz），8.41（1H, s）。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃S、407; Found、407。

20

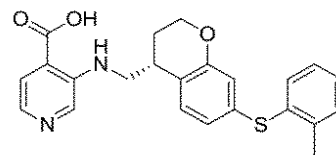
【0812】

実施例51：3-（（{[(4R)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

30

【0813】

【化225】



【0814】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物51dから90%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.86-1.88（1H, m），1.96-1.98（1H, m），2.31（3H, s），3.10-3.13（1H, m），3.48-3.54（1H, m），3.66-3.71（1H, m），4.14-4.19（2H, m），6.50（1H, s），6.68-6.70（1H, m），7.22-7.35（5H, m），7.58（1H, d, J = 5.2 Hz），7.85（1H, d, J = 5.2 Hz），8.41（1H, s）。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃S、407; Found、407。

40

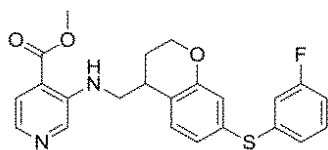
【0815】

50

調製物 52a：メチル 3-〔〔7-〔(3-フルオロフェニル)スルファニル〕-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル〕メチル〕アミノ〕ピリジン-4-カルボン酸塩

【0816】

【化226】



10

【0817】

THF (5 mL) 中の調製物 14c (310 mg、0.82 mmol) の溶液に、3,3'-ジフルオロジフェニルジスルフィド (105 mg、0.41 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (34 mg、0.041 mmol) および Zn (65 mg、0.99 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で一晩還流まで攪拌した。混合物を、EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 1:1) によって精製し、黄色油として 112 mg (32%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁F₂O₃S, 425; Found, 425。

【0818】

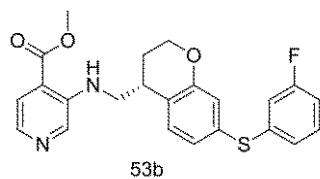
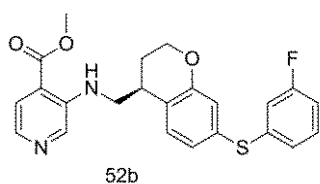
20

調製物 52b：メチル 3-〔〔(4S)-7-〔(3-フルオロフェニル)スルファニル〕-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル〕メチル〕アミノ〕ピリジン-4-カルボン酸塩；および

調製物 53b：メチル 3-〔〔(4R)-7-〔(3-フルオロフェニル)スルファニル〕-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル〕メチル〕アミノ〕ピリジン-4-カルボン酸塩

【0819】

【化227】



30

【0820】

調製物 52a (112 mg) を、キラル HPLC (カラム: Chiralcel IA、250 mm × 4.6 mm 5 μm; 移動相: Hex:EtOH = 50:50; F: 1.0 mL/分; W: 230 nm; T = 30 °C) によって分離し、黄色油としてそれぞれ、44 mg (29%) の調製物 53b (7.697 分) および 43 mg (29%) の調製物 52b (10.724 分) を得た。

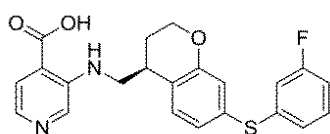
40

【0821】

実施例 52：3-〔〔(4S)-7-〔(3-フルオロフェニル)スルファニル〕-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル〕メチル〕アミノ〕ピリジン-4-カルボン酸

【0822】

【化228】



50

【0823】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物52bから78%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–2.01 (2H, m), 3.15–3.18 (1H, m), 3.51–3.57 (1H, m), 3.69–3.74 (1H, m), 4.18–4.24 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.89–6.92 (1H, m), 7.07–7.14 (3H, m), 7.37–7.42 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.43 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₁₉FN₂O₃S、411; Found、411。

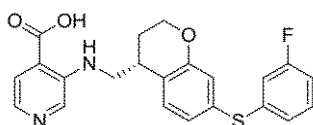
10

【0824】

実施例53: 3-({[(4R)-7-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0825】

【化229】



20

【0826】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物53bから68%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–2.01 (2H, m), 3.15–3.18 (1H, m), 3.51–3.57 (1H, m), 3.69–3.74 (1H, m), 4.18–4.24 (2H, m), 6.81 (1H, s), 6.89–6.91 (1H, m), 7.07–7.14 (3H, m), 7.37–7.43 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₁₉FN₂O₃S、411; Found、411。

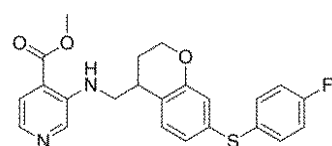
30

【0827】

調製物54a: メチル3-({7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル}メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0828】

【化230】



40

【0829】

表題化合物を、調製物52aのための基本手順に従って、3,3'-ジフルオロジフェニルスルフィドから53%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁F₂O₃S、425; Found、425。

【0830】

調製物54b: メチル3-({[(4S)-7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

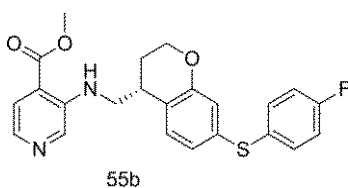
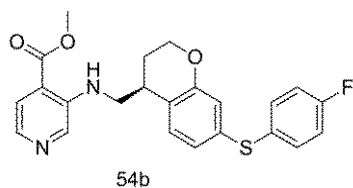
調製物55b: メチル3-({[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

50

ル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【0831】

【化231】



10

【0832】

調製物54a (179mg) を、キラルHPLC (カラム: Chiralcel IA、250mm*4.6mm 5um; 移動相: Hex: EtOH=50:50; F: 1.0mL/分; W: 230nm; T=30℃) によって分離し、黄色油としてそれぞれ、70mg (41%) の調製物55b (9.350分) および70mg (41%) の調製物54b (16.515分) を得た。

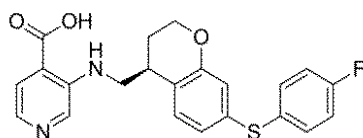
【0833】

実施例54: 3-([(4S)-7-[(4-フルオロフェニル) スルファニル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

20

【0834】

【化232】



【0835】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物54bから86%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 1.84-1.98 (2H, m), 3.11-3.14 (1H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₂₂H₁₉FN₂O₃S, 411; Found, 411。

30

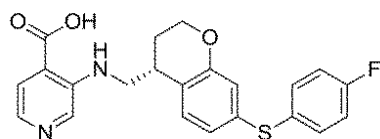
【0836】

実施例55: 3-({ [(4R)-7-[(4-フルオロフェニル) スルファニル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【0837】

【化233】



【0838】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物55bから85%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 1.84-2.00 (2H

50

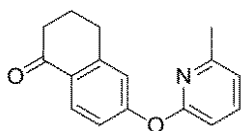
, m), 3.15–3.18 (1H, m), 3.48–3.54 (1H, m), 3.66–3.70 (1H, m), 4.13–4.22 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.76–6.78 (1H, m), 7.24–7.32 (3H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for $C_{22}H_{19}FN_2O_3S$, 411; Found, 411。

【0839】

調製物 56a: 6-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0840】

【化234】



【0841】

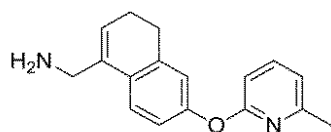
DMF (150 mL) 中の 6-ヒドロキシ-1-テトラロン (3.0 g、18 mmol)、2-フルオロ-6-メチルピリジン (2.06 g、18.5 mmol) および CS_2CO_3 (12.1 g、37.0 mmol) の懸濁液を、 N_2 下で一晩密封容器において 150℃で攪拌した。反応物を、水 (300 mL) に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機物を、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA=5:1) による精製によって、赤油として 1.2 g (26%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $C_{16}H_{15}NO_2$, 254; found 254。

【0842】

調製物 56b: {6-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン、塩酸塩

【0843】

【化235】



【0844】

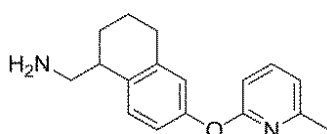
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 56a から 71% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{17}H_{18}N_2O$, 267; found 267。

【0845】

調製物 56c: {6-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン

【0846】

【化236】



【0847】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って調製物 56b から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{17}H_{20}N_2O$, 269; found 269

10

20

30

40

50

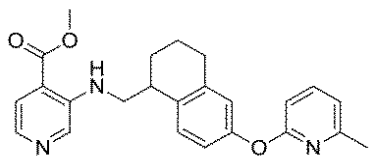
69。

【0848】

調製物56d：メチル3-[(6-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【0849】

【化237】



10

【0850】

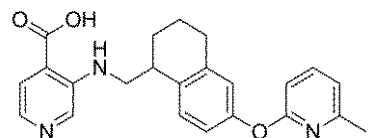
表題化合物を、調製物1eのための手順に従って、調製物56cから66%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。

【0851】

実施例56：3-[(6-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【0852】

【化238】



20

【0853】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物56dから42%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 1.80-1.82 (1H, m), 1.97-2.01 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.81-2.85 (2H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 3.51-3.66 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.83-7.89 (2H, m), 8.21 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Found, 390。

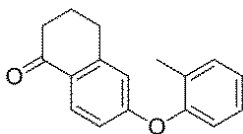
30

【0854】

調製物57a：6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0855】

【化239】



40

【0856】

DMSO (10 mL) 中の6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (1.0 g, 4.4 mmol)、o-クレゾール (0.72 g, 6.7 mmol)、1-ピリジン-2-イルアセトン (0.12 g, 0.89 mmol)、CS₂CO₃ (2.9 g, 8.9 mmol) およびCuBr (70 mg, 0.44 mmol) の懸濁液を、N₂ 下で一晩110℃で撹拌した。反応物を、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE:Et

50

OA c = 30 : 1 から 10 : 1) による精製によって、無色油として 0.77 g (69%) の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 2.07–2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11–7.30 (m, 3H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆O₂, 253; Found, 253。

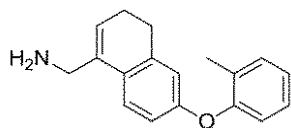
【0857】

調製物 57b : [6-(2-メチルフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン、塩酸塩

10

【0858】

【化240】



【0859】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 57a から 73% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₉NO, 266; Found, 266。

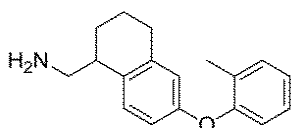
20

【0860】

調製物 57c : [6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【0861】

【化241】



30

【0862】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 57b から 93% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁NO, 268; Found, 268。

【0863】

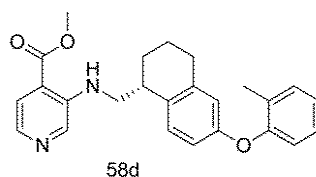
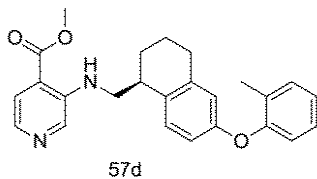
調製物 57d : メチル 3-({[(1S)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 58d : メチル 3-({[(1R)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【0864】

【化242】



【0865】

表題化合物のラセミ化合物 (300 mg) を、調製物 1e のための基本手順に従って調

50

製物 72c から 26% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₃、403; Found、403。

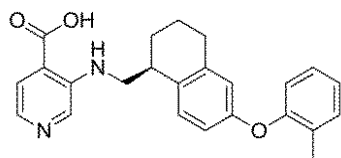
キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IC 5um、4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH = 70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃) による分離によって、無色油として 108mg (36%) の調製物 57a (6.053分) および 108mg (36%) の調製物 58a (6.873分) を得た。

【0866】

実施例 57: 3-({[(1S)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0867】

【化243】



【0868】

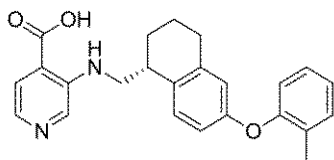
表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 57d から 67% の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 1.63-1.67 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 6.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₃、389; Found、389。

【0869】

実施例 58: 3-({[(1R)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0870】

【化244】



【0871】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 58d から 81% の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 1.63-1.67 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 6.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₃、389;

10

20

30

40

50

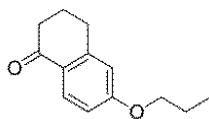
Found、389。

【0872】

調製物59a：6-プロポキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0873】

【化245】



【0874】

10

6-ヒドロキシ-1-テトラロン (2.0 g、12.3 mmol)、ブロモプロパン (2.24 mL、24.7 mmol)、ヨウ化カリウム (2.05 g、12.3 mmol) および炭酸カリウム (3.41 g、24.7 mmol) を、密封容器においてACN (50 mL) 中で組み合わせ、反応物を、一晚122℃で攪拌した。反応物を、冷却し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (10-50%のEtOAc/ヘキサン) による精製によって、透明な油として2.36 g (94%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.04 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.79-1.85 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.88-2.93 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.97 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.8, 4.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.7 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₆O₂, 205; found 205。

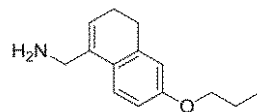
20

【0875】

調製物59b：(6-プロポキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン、塩酸塩

【0876】

【化246】



30

【0877】

表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物59aから54%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₄H₁₈NO, 218; found 218。

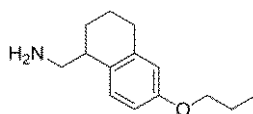
【0878】

調製物59c：(6-プロポキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン

【0879】

40

【化247】



【0880】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って調製物59bから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₄H₂₀NO, 220; found 220。

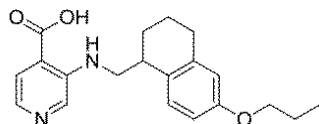
【0881】

50

実施例 59：3- { [(6-プロポキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル] アミノ} ピリジン-4-カルボン酸

【0882】

【化248】



【0883】

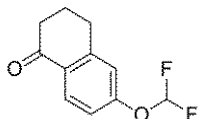
表題化合物を、実施例 13 のための基本手順に従って調製物 59c から 26% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65–1.82 (6H, m), 2.66–2.71 (2H, m), 3.02–3.05 (1H, m), 3.38–3.55 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.64–6.71 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.70 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.35 (1H, s), 13.40 (1H, br s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₂₄N₂O₃, 341; found 341。

【0884】

調製物 60a：6- (ジフルオロメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0885】

【化249】



【0886】

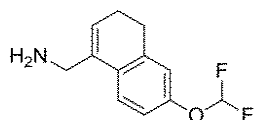
DMA (75 mL) 中の 6-ヒドロキシ-1-テトラロン (5.0 g、30.8 mmol) の溶液を、0℃ に冷却した。フレオンを、10 分間混合物へと泡立たせた。CS₂CO₃ (30.1 g、92.5 mmol) を加え、反応物を、2 時間密封容器において 50℃ で加熱した。混合物を、氷水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物を、乾燥して、濾過した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1 から 5:1) による精製によって、オフホワイト固形物として 5.1 g (78%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.11–2.17 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.59 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

【0887】

調製物 60b：[6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン、塩酸塩

【0888】

【化250】



【0889】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 60a から 53% の収率

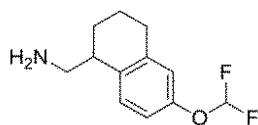
で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₃F₂NO、226; found 226。

【0890】

調製物60c: [6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【0891】

【化251】



10

【0892】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って、調製物60bから85%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₅F₂NO、228; found 228。

【0893】

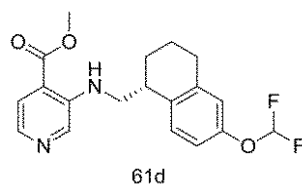
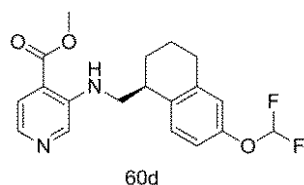
調製物60d: メチル3-({[(1S)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物61d: メチル3-({[(1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【0894】

【化252】



【0895】

30

表題化合物のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物60cから25%の収率で調製した。

キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IC 5um、4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH = 70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃) による分離によって、無色油としてそれぞれ、20%収率の調製物60d (6.240分) および16%収率の調製物61d (6.718分) を得た。

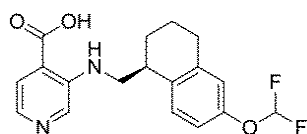
【0896】

実施例60: 3-({[(1S)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0897】

40

【化253】



【0898】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物60dから71%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆): δ 1.65-1.70 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 3H), 2.67-2.80 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.55-

50

3.60 (m, 1H), 6.92–6.95 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 74.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₈F₂N₂O₃, 349; Found, 349。

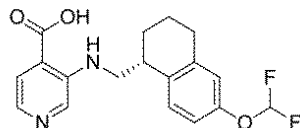
【0899】

実施例61：3-({[(1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0900】

【化254】

10



【0901】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物61dから78%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.64–1.71 (m, 1H), 1.74–1.88 (m, 3H), 2.67–2.80 (m, 2H), 3.09–3.12 (m, 1H), 3.42–3.48 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 1H), 6.92–6.95 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 74.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₈F₂N₂O₃, 349; Found, 349。

20

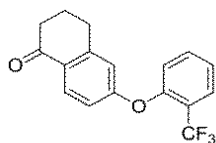
【0902】

調製物62a：6-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0903】

【化255】

30



【0904】

DMF (50 mL) 中の6-ヒドロキシ-1-テトラロン (2.5 g, 15.4 mmol) および2-ヨードベンゾトリフルオリド (25 g, 92 mmol) の溶液に、室温で NaH (0.74 g, 60%, 18.5 mmol) を加えた。固形物が溶解するまで、混合物を、50℃に加熱し、その後冷却した。混合物に、CuCl (1.53 g, 15.4 mmol) を加え、その後、トリス(ジオキサ3,6-ヘプチル)アミン (1.65 mL, 5.15 mmol) を加えた。混合物を、一晚145℃で加熱した。反応物を、水で希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0–20%のEtOAc/ヘキサン) による精製によって、黄色油として850 mg (18%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.09–2.16 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (1H, td, $J = 8.2, 0.6$ Hz), 7.51–7.56 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₃F₃O₂, 307; found 307

40

50

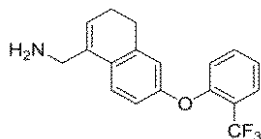
7。

【0905】

調製物 62b: {6-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン、塩酸塩

【0906】

【化256】



10

【0907】

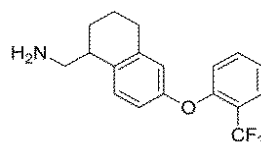
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 62a から 58% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₆F₃NO、320; found 320。

【0908】

調製物 62c: {6-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン

【0909】

【化257】



20

【0910】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って調製物 62b から定量的収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.68–1.92 (4H, m), 2.68–2.72 (2H, m), 2.82–2.96 (3H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.15–7.23 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₈F₃NO、322; found 322。

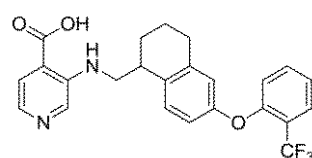
30

【0911】

実施例 62: 3-[({6-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【0912】

【化258】



40

【0913】

表題化合物を、実施例 13 のための基本手順に従って調製物 62c から 15% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.66–1.85 (4H, m), 2.67–2.79 (2H, m), 3.11–3.14 (1H, m), 3.44–3.63 (2H, m), 6.80–6.82 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.5 (1H, d, J = 5.0

50

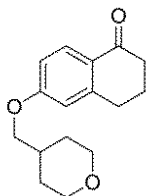
Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.70 (1H, br s), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.36 (1H, s), 13.34 (1H, br s). [M+H]⁺ calcd for $C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$, 443; found 443.

【0914】

調製物 63a: 6-(オキサシロキサン-4-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0915】

【化259】



10

【0916】

THF (40 mL) 中の 6-ヒドロキシ-1-テトラロン (2.0 g, 12.4 mmol)、テトラヒドロピラン-4-メタノール (1.7 g, 14.8 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (6.5 g, 24.7 mmol) の懸濁液に、0℃で DEAD (4.3 g, 24.7 mmol) を加えた。反応物を一晩室温で攪拌した。溶液を、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 12:1) によって精製し、黄色油として 3.2 g (100%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calcd for $C_{16}H_{20}O_3$, 261; Found, 261.

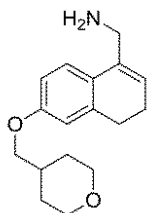
20

【0917】

調製物 63b: [6-(オキサシロキサン-4-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン、塩酸塩

【0918】

【化260】



30

【0919】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 63a から 71% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for $C_{17}H_{23}NO_2$, 274; Found, 274.

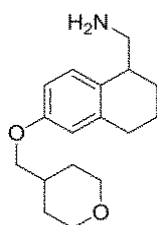
【0920】

調製物 63c: [6-(オキサシロキサン-4-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

40

【0921】

【化261】



50

【0922】

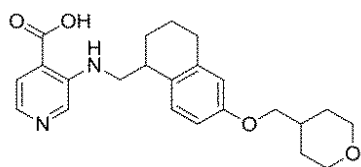
表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って調製物63bから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₅NO₂, 276; Found, 276。

【0923】

実施例63: 3-([6-(オキサン-4-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0924】

【化262】



10

【0925】

表題化合物を、実施例13のための基本手順に従って調製物63cから5%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28–1.33 (2H, m), 1.64–1.77 (6H, m), 1.80–1.84 (1H, m), 2.67–2.70 (2H, m), 3.03–3.05 (1H, m), 3.28–3.45 (3H, m), 3.51–3.52 (1H, m), 3.77 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.84–3.89 (2H, m), 6.65–6.71 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.35 (1H, s). [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₈N₂O₄, 397; Found, 397。

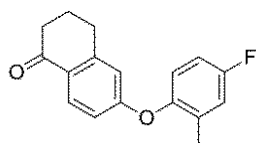
20

【0926】

調製物64a: 6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0927】

【化263】



30

【0928】

DMSO (40 mL) 中の6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (2.0 g, 8.9 mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェノール (1.7 g, 13.3 mmol)、1-ピリジン-2-イルアセトン (240 mg, 1.8 mmol) およびCS₂CO₃ (5.8 g, 17.8 mmol) の懸濁液に、N₂ 下での室温でCuBr (127 mg, 0.9 mmol) を加えた。反応物を一晩100℃で攪拌した。反応物を、冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機物を、水 (3×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 30:1) による精製によって、無色油として2.3 g (95%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₅FO₂, 271; Found, 271。

40

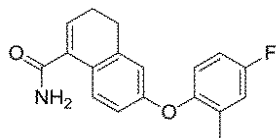
【0929】

調製物64b: 6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0930】

50

【化 2 6 4】



【0 9 3 1】

トルエン（20 mL）中の調製物 6 4 a（2.3 g、8.4 mmol）の溶液に、室温で ZnI_2 （20 mg）および TMSCN （2.2 mL、16.8 mmol）を加え、溶液を一晩 60℃で撹拌した。反応物を室温に冷却した。 H_2SO_4 （1.0 mL）を加え、その後、 AcOH （12 mL）、 H_2SO_4 （4.3 mL）、および H_2O （1.3 mL）を加えた。反応物を、6 時間 130℃に加熱した。溶液を、冷却し、 H_2O （50 mL）で希釈し、 EtOAc （3×50 mL）で抽出した。有機物を、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{THF}=1:1$ ）による精製によって、白色固形物として 500 mg（20%）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ 、298；Found、298。

10

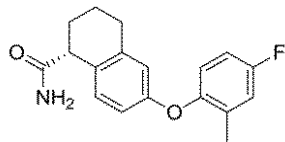
【0 9 3 2】

調製物 6 4 c：（1R）-6-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

20

【0 9 3 3】

【化 2 6 5】



【0 9 3 4】

MeOH （10 mL）および THF （10 mL）中の調製物 6 4 b（400 mg、1.4 mmol）の溶液に、室温で $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ [s-バイナップ]（5 mg）を加えた。混合物を、2.5 MPa の H_2 を用いて 2 日間 50℃で加熱した。反応物を濃縮し、結果として生じた固形物を、 EtOAc から再結晶化し、白色固形物として 120 mg（30%）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ 、300；Found、300。カラム：Chiralcel AS-H、移動相：70：30 $\text{CO}_2:\text{MeOH}$ （0.2 DEA）、 $ee=97\%$ 、3.04 分。

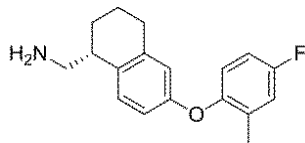
30

【0 9 3 5】

調製物 6 4 d：〔（1R）-6-（4-フルオロ-2-メチルフェノキシ）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル〕メタンアミン

【0 9 3 6】

【化 2 6 6】



40

【0 9 3 7】

THF （10 mL）中の調製物 6 4 c（150 mg、0.50 mmol）の溶液に、室温で $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ （2.5 mL、1.0 M、2.5 mmol）を加えた。混合物を 6 時間 55℃で加熱した。反応物を、冷却し、水（10 mL）で希釈し、飽和した Na_2CO_3 で pH 9 まで塩基化し、 EtOAc （3×50 mL）で抽出した。有機物を、ブライン

50

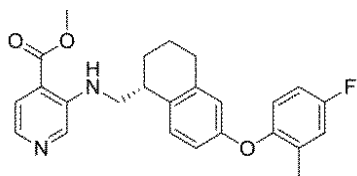
(50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、黄色油として 160 mg (定量) の粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}$ 、286; Found、286。

【0938】

調製物 64e: メチル 3-({[(1R)-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0939】

【化267】



【0940】

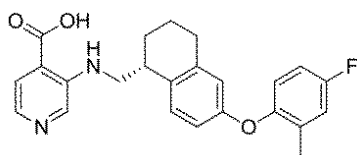
トルエン (15 mL) 中の調製物 64d (0.50 mmol)、メチル 3-ブロモイソニコチナート (119 mg、0.55 mmol)、キサントホス (43 mg、0.08 mmol) および CS_2CO_3 (228 mg、0.70 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で Pd_2dba_3 (23 mg、0.03 mmol) を加えた。反応物を 2 時間 100 °C で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 5:1) による精製によって、黄色油として 88 mg (42%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ 、421; Found、421。

【0941】

実施例 64: 3-({[(1R)-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0942】

【化268】



【0943】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 64e から 60% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6): δ 1.64–1.67 (1H, m), 1.77–1.83 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.65–2.68 (2H, m), 3.05–3.09 (1H, m), 3.40–3.46 (1H, m), 3.54–3.59 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.63 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.04 (1H, td, J = 2.8, 8.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.8, 8.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ 、407; Found、407。

【0944】

調製物 65a: 6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0945】

10

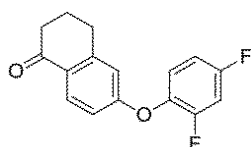
20

30

40

50

【化 2 6 9】



【0 9 4 6】

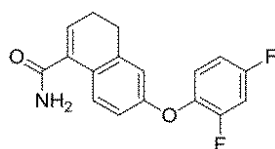
表題化合物を、調製物 6 4 a のための手順に従って、2, 4-ジフルオロフェノールから 6 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₂F₂O₂, 275; Found, 275。

【0 9 4 7】

調製物 6 5 b: 6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0 9 4 8】

【化 2 7 0】



【0 9 4 9】

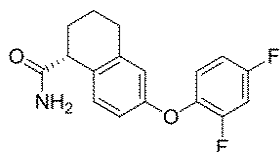
表題化合物を、調製物 6 4 b のための手順に従って、調製物 6 5 a から 4 4 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₃F₂NO₂, 302; Found, 302。

【0 9 5 0】

調製物 6 5 c: (1R)-6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0 9 5 1】

【化 2 7 1】



【0 9 5 2】

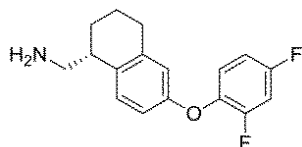
表題化合物を、調製物 6 4 c のための手順に従って、調製物 6 5 b から 4 6 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₅F₂NO₂, 304; Found, 304。

【0 9 5 3】

調製物 6 5 d: [(1R)-6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【0 9 5 4】

【化 2 7 2】



【0 9 5 5】

表題化合物を、調製物 6 4 d のための手順に従って、調製物 6 5 c から 8 9 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₇F₂NO, 290; Found, 290。

10

20

30

40

50

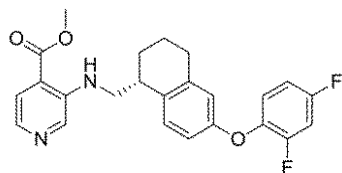
d、290。

【0956】

調製物65e：メチル3-（〔（1R）-6-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イル〕メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸塩

【0957】

【化273】



10

【0958】

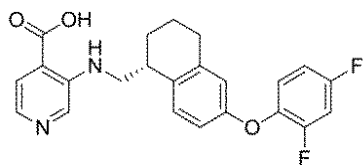
表題化合物を、調製物64eのための手順に従って、調製物65dから52%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₂F₂N₂O₃、425; Found、425。

【0959】

調製物65：3-（〔（1R）-6-（2，4-ジフルオロフェノキシ）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イル〕メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【0960】

【化274】



20

【0961】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物65eから67%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.64–1.67 (1H, m), 1.80–1.83 (3H, m), 2.66–2.69 (2H, m), 3.06–3.09 (1H, m), 3.40–3.45 (1H, m), 3.53–3.58 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71–6.74 (1H, m), 7.11–7.13 (1H, m), 7.19–7.25 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44–7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.33 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₀F₂N₂O₃、411; Found、411。

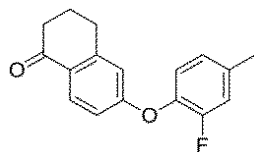
30

【0962】

調製物66a：6-（2-フルオロ-4-メチルフェノキシ）-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0963】

【化275】



40

【0964】

表題化合物を、調製物64aのための手順に従って、2-フルオロ-4-メチルフェノールから54%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₅FO

50

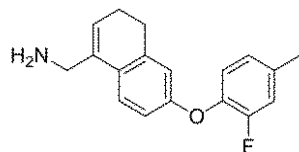
2、271; Found、271。

【0965】

調製物66b: [6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン、塩酸塩

【0966】

【化276】



10

【0967】

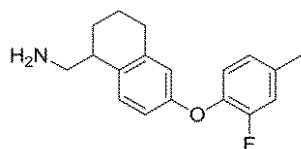
表題化合物を、調製物3aのための手順に従って、調製物66aから78%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₈FN₂O、284; Found、284。

【0968】

調製物66c: [6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【0969】

【化277】



20

【0970】

表題化合物を、調製物3eのための手順に従って、調製物66bから92%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₀FN₂O、286; Found、286。

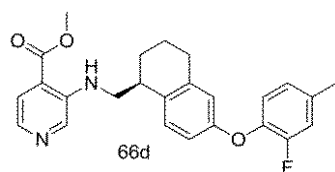
【0971】

調製物66d: メチル3-({[(1S)-6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

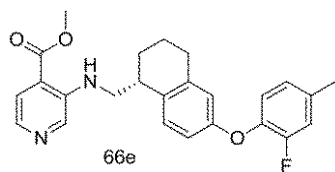
調製物66e: メチル3-({[(1R)-6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0972】

【化278】



66d



66e

40

【0973】

表題化合物のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物66cから57%の収率で調製した。

キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IA 5um 4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH=70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、29%収率の調製物66e (6.855分) および29%収率の調製物66d (8.064分) を得た。[M+H]⁺ cal

50

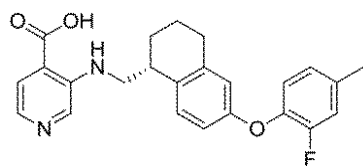
c' d f o r $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ 、421; F o u n d、421。

【0974】

実施例66: 3-({[(1R)-6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0975】

【化279】



10

【0976】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物66eから83%の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.64–1.83 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.65–2.69 (2H, m), 3.06–3.09 (1H, m), 3.41–3.47 (1H, m), 3.54–3.59 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.69–6.72 (1H, m), 7.03–7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H] $^+$ c a l c ' d f o r $C_{24}H_{23}FN_2O_3$ 、407; F o u n d、407。

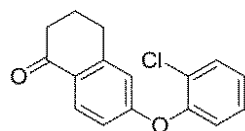
20

【0977】

調製物67a: 6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【0978】

【化280】



30

【0979】

表題化合物を、調製物64aのための手順に従って、2-クロロフェノールから64%の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、CDCl $_3$) : δ 2.09–2.15 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.17–7.22 (m, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。[M+H] $^+$ c a l c ' d f o r $C_{16}H_{13}ClO_2$ 、273; F o u n d、273。

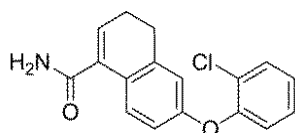
40

【0980】

調製物67b: 6-(2-クロロフェノキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0981】

【化281】



50

【0982】

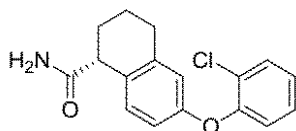
表題化合物を、調製物64bのための手順に従って、調製物67aから32%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₄ClNO₂、300; Found、300。

【0983】

調製物67c: (1R)-6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボキサミド

【0984】

【化282】



10

【0985】

表題化合物を、調製物64cのための手順に従って、調製物67bから52%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆ClNO₂、302; Found、302。

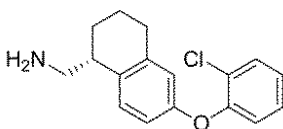
【0986】

調製物67d: [(1R)-6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

20

【0987】

【化283】



【0988】

表題化合物を、調製物64dのための手順に従って、調製物67cから88%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈ClNO、288; Found、288。

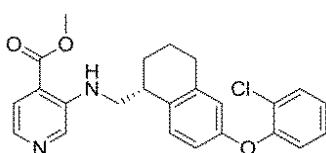
30

【0989】

調製物67e: メチル3-({ [(1R)-6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【0990】

【化284】



40

【0991】

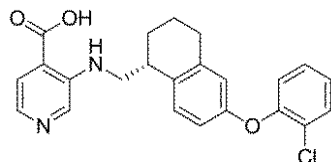
表題化合物を、調製物64eのための手順に従って、調製物67dから31%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃ClN₂O₃、423; Found、423。

【0992】

実施例67: 3-({ [(1R)-6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【0993】

【化 2 8 5】



【0 9 9 4】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 6 7 e から 4 1 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 66–1. 70 (m, 1H), 1. 78–1. 85 (m, 3H), 2. 65–2. 75 (m, 2H), 3. 09–3. 13 (m, 1H), 3. 41–3. 49 (m, 1H), 3. 56–3. 61 (m, 1H), 6. 70–6. 74 (m, 2H), 7. 04 (dd, J = 8. 4 Hz, 0. 8 Hz, 1H), 7. 18–7. 22 (m, 1H), 7. 32–7. 37 (m, 2H), 7. 56 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 7. 59 (dd, J = 8. 0 Hz, 1. 2 Hz, 1H), 7. 83 (d, J = 5. 2 Hz, 1H), 8. 36 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$, 409; Found, 409。

10

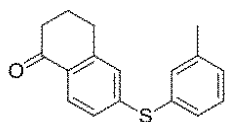
【0 9 9 5】

調製物 6 8 a : 6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

20

【0 9 9 6】

【化 2 8 6】



【0 9 9 7】

1, 4-ジオキサン (60 mL) 中の 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (1. 8 g、6. 1 mmol、3-メチルベンゼン-1-チオール (0. 76 g、6. 1 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1. 42 mg、0. 153 mmol)、キサントホス (177 mg、0. 306 mmol) および DIEA (1. 58 g、12. 2 mmol) の懸濁液に、 N_2 下で一晩還流で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) による精製によって、オレンジ油として 1. 8 g (100%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OS}$, 269; Found, 269。

30

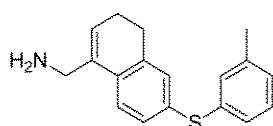
【0 9 9 8】

調製物 6 8 b : {6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル} メタンアミン、塩酸塩

【0 9 9 9】

40

【化 2 8 7】



【1 0 0 0】

表題化合物を、調製物 3 a のための基本手順に従って、調製物 6 8 a から 6 9 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NS}$, 282; Found, 282。

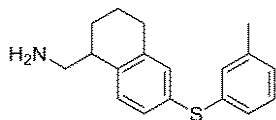
【1 0 0 1】

50

調製物 68c: {6-[(3-メチルフェニル) スルファニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} メタンアミン

【1002】

【化288】



【1003】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 68b から 92% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁NS, 284; Found, 284.

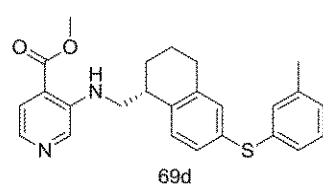
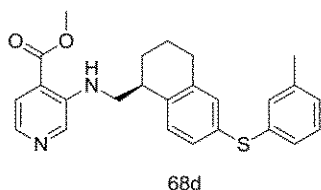
【1004】

調製物 68d: メチル 3- ({ [(1S) -6- [(3-メチルフェニル) スルファニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 69d: メチル 3- ([(1R) -6- [(3-メチルフェニル) スルファニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1005】

【化289】



【1006】

表題化合物のラセミ化合物を、調製物 1e のための基本手順に従って調製物 68c から 25% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₂S, 419; Found, 419.

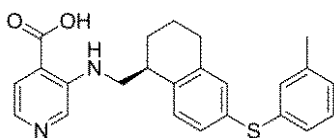
キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IA 5um 4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH = 50:50、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、38% 収率の調製物 68d (6.259分) および 37% 収率の調製物 69d (6.802分) を得た。

【1007】

実施例 68: 3- ({ [(1S) -6- [(3-メチルフェニル) スルファニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1008】

【化290】



【1009】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 68d から 80% の収率で調製した。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.65-1.85 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m), 3.10-

10

20

30

40

50

3. 12 (1H, m), 3. 46–3. 49 (1H, m), 3. 56–3. 57 (1H, m), 7. 05–7. 15 (5H, m), 7. 22–7. 27 (1H, m), 7. 32–7. 35 (1H, m), 7. 55 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7. 83–7. 84 (1H, m), 8. 35 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Found, 405。

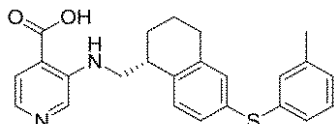
【1010】

実施例69：3-({[(1R)-6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1011】

10

【化291】



【1012】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物69dから83%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1. 65–1. 85 (4H, m), 2. 27 (3H, s), 2. 67–2. 71 (2H, m), 3. 09–3. 14 (1H, m), 3. 46–3. 50 (1H, m), 3. 56–3. 57 (1H, m), 7. 05–7. 15 (5H, m), 7. 22–7. 27 (1H, m), 7. 33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7. 55 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7. 83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8. 36 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Found, 405。

20

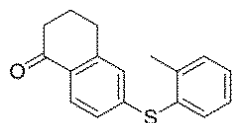
【1013】

調製物70a：6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1014】

【化292】

30



【1015】

表題化合物を、調製物68aのための基本手順に従って、3-メチルベンゼン-1-オールから92%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆O S, 269; Found, 269。

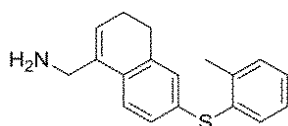
【1016】

調製物70b：{6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン、塩酸塩

40

【1017】

【化293】



【1018】

表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物68aから89%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₉NS, 282; Found

50

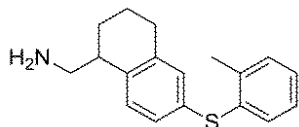
、282。

【1019】

調製物70c：{6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン

【1020】

【化294】



10

【1021】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って、調製物70bから88%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁NS, 284; Found, 284。

【1022】

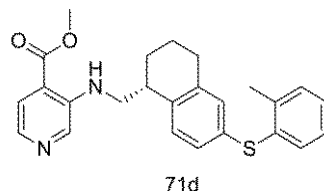
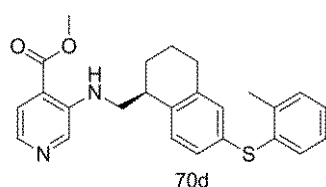
調製物70d：メチル3-({[(1S)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩；および

調製物70d：メチル3-({[(1R)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【1023】

【化295】



【1024】

30

表題化合物のラセミ化合物(550mg)を、調製物1eのための基本手順に従って調製物70cから37%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₂S, 419; Found, 419。

キラルHPLC(カラム:Chiralcel:IC5um、4.6*250mm、移動相:Hex:EtOH=70:30、F:1.0mL/分、W:230nm、T:30℃)による分離によって、黄色油としてそれぞれ、160mg(11%)の調製物70d(6.645分)および150mg(10%)の調製物71d(7.659分)を得た。

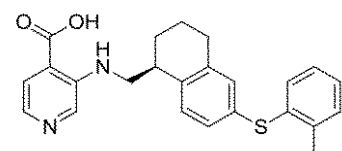
【1025】

実施例70：3-({[(1S)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

40

【1026】

【化296】



【1027】

50

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 70 d から 84 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.64–1.68 (1H, m), 1.77–1.84 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.67–2.70 (2H, m), 3.08–3.12 (1H, m), 3.42–3.49 (1H, m), 3.55–3.60 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.12–7.25 (3H, m), 7.29–7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Found, 405。

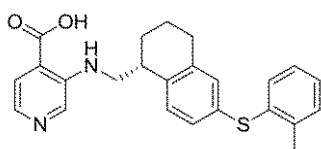
【1028】

10

実施例 71 : 3-({[(1R)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1029】

【化297】



20

【1030】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 71 d から 93 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.64–1.68 (1H, m), 1.77–1.84 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.67–2.70 (2H, m), 3.08–3.12 (1H, m), 3.42–3.49 (1H, m), 3.55–3.60 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.12–7.25 (3H, m), 7.29–7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄N₂O₂S, 405; Found, 405。

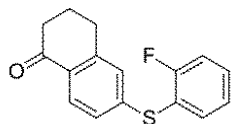
30

【1031】

調製物 72 a : 6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1032】

【化298】



【1033】

40

THF (30 mL) 中の 5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸塩 (3.0 g、10.2 mmol)、2,2'-ジフルオロジフェニルジスルフィド (1.0 mL、5.1 mmol) および Zn (800 mg、12.2 mmol) の懸濁液に、N₂ 下での室温で Pd(dppf)Cl₂ (374 mg、0.51 mmol) を加えた。反応物を一晩還流で撹拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 30 : 1 から 10 : 1) による精製によって、オフホワイト固形物として 2.4 g (86 %) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.07–2.13 (m, 2H), 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.01–7.03 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 2

50

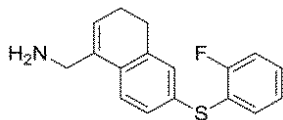
H), 7.40–7.46 (m, 1H), 7.51 (dt, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₃FOS, 273; Found, 273。

【1034】

調製物72b: {6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン、塩酸塩

【1035】

【化299】



10

【1036】

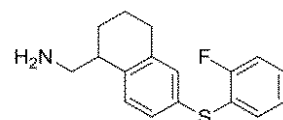
表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物72aから80%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆FNS, 286; Found, 286。

【1037】

調製物72c: {6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}メタンアミン

【1038】

【化300】



20

【1039】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って、調製物72bから71%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈FNS, 288; Found, 288。

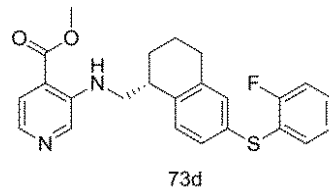
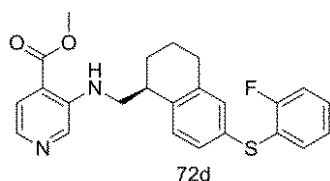
【1040】

調製物72d: メチル3-({[(1S)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物73d: メチル3-({[(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1041】

【化301】



40

【1042】

表題化合物のラセミ化合物(410mg)を、調製物1eのための基本手順に従って調製物72cから28%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₂S, 423; Found, 423。

キラルHPLC(カラム: Chiralcel: IC 5um, 4.6*250mm、移動相: Hex: EtOH=70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 3

50

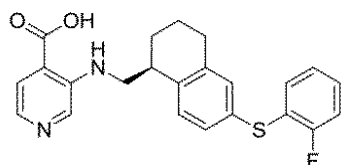
0℃)による分離によって、無色油としてそれぞれ、115mg(28%)の調製物71d(7.352分)および114mg(28%)の調製物72d(8.388分)を得た。

【1043】

実施例72: 3-({[(1S)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1044】

【化302】



10

【1045】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物72dから88%の収率で調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 1.64-1.70(m, 1H), 1.76-1.86(m, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.09-3.15(m, 1H), 3.44-3.49(m, 1H), 3.57-3.61(m, 1H), 7.06-7.09(m, 1H), 7.12(s, 1H), 7.20-7.22(m, 2H), 7.28-7.39(m, 3H), 7.55(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36(s, 1H)。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Found, 409。

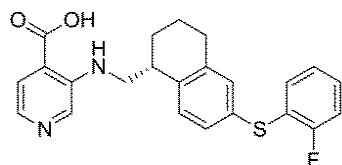
20

【1046】

実施例73: 3-({[(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1047】

【化303】



30

【1048】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物73dから50%の収率で調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 1.64-1.69(m, 1H), 1.78-1.85(m, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.10-3.14(m, 1H), 3.44-3.50(m, 1H), 3.57-3.61(m, 1H), 7.07-7.09(m, 1H), 7.12(s, 1H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.28-7.41(m, 3H), 7.55(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36(s, 1H)。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Found, 409。

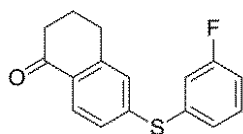
40

【1049】

調製物74a: 6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1050】

【化 3 0 4】



【1 0 5 1】

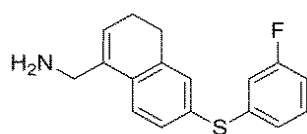
表題化合物を、調製物 7 2 a のための基本手順に従って、3, 3'-ジフルオロジフェニルジスルフィドから 7 6 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₃FO₂S, 273; Found, 273。

【1 0 5 2】

調製物 7 4 b: {6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル} メタンアミン、塩酸塩

【1 0 5 3】

【化 3 0 5】



【1 0 5 4】

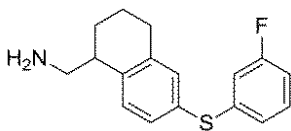
表題化合物を、調製物 3 a のための基本手順に従って、調製物 7 4 a から 5 4 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆FN₂S, 286; Found, 286。

【1 0 5 5】

調製物 7 4 c: {6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} メタンアミン

【1 0 5 6】

【化 3 0 6】



【1 0 5 7】

表題化合物を、調製物 3 e のための基本手順に従って、調製物 7 4 b から 7 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈FN₂S, 288; Found, 288。

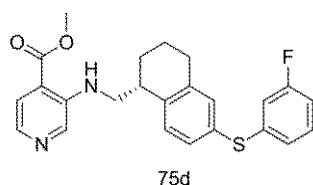
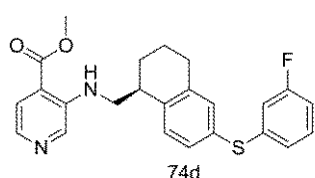
【1 0 5 8】

調製物 7 4 d: メチル 3-({[(1S)-6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 7 5 d: メチル 3-({[(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1 0 5 9】

【化 3 0 7】



【1 0 6 0】

10

20

30

40

50

表題化合物のラセミ化合物（600mg）を、調製物1eのための基本手順に従って調製物74cから43%の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₃FN₂O₂S、423; Found、423。

キラルHPLC（カラム：Chiralcel：OD-H 5μm、4.6*250mm、移動相：Hex：EtOH：DEA=70：30：0.2、F：1.0mL/分、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、80mg（13%）の調製物74d（6.571分）および70mg（12%）の調製物75d（7.213分）を得た。

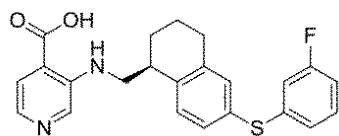
【1061】

実施例74：3-（（（1S）-6-（（3-フルオロフェニル）スルファニル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル）アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

10

【1062】

【化308】



【1063】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物74dから64%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.67-1.69（1H, m），1.79-1.83（3H, m），2.68-2.75（2H, m），3.10-3.12（1H, m），3.36-3.42（1H, m），3.53-3.58（1H, m），7.01-7.08（3H, m），7.19-7.22（2H, m），7.35-7.42（2H, m），7.57（1H, d, J = 4.4 Hz），7.78（1H, d, J = 4.8 Hz），8.23（1H, s）。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁FN₂O₂S、409; Found、409。

20

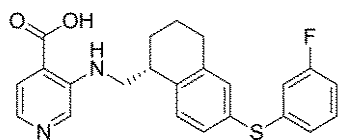
【1064】

実施例75：3-（（（1R）-6-（（3-フルオロフェニル）スルファニル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル）アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

30

【1065】

【化309】



【1066】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物75dから74%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.67-1.69（1H, m），1.79-1.83（3H, m），2.68-2.75（2H, m），3.10-3.12（1H, m），3.36-3.42（1H, m），3.53-3.58（1H, m），7.01-7.08（3H, m），7.19-7.22（2H, m），7.35-7.42（2H, m），7.57（1H, d, J = 4.4 Hz），7.78（1H, d, J = 4.8 Hz），8.23（1H, s）。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁FN₂O₂S、409; Found、409。

40

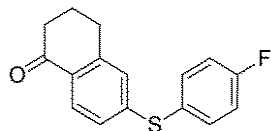
【1067】

50

調製物 76a: 6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1068】

【化310】



【1069】

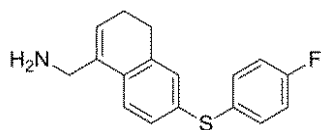
ジオキサン (75 mL) 中の 5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸塩 (5.0 g、17.0 mmol) の溶液に、4-フルオロチオフェノール (2.6 g、20.4 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (392 mg、0.43 mmol)、キサントホス (492 mg、0.85 mmol) および DIEA (4.4 g、34.0 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で一晩加熱還流した。混合物を、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1 から 5:1) によって精製し、オフホワイト固形物として 3.6 g (77%) の表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3): δ 2.08–2.13 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.94 (br s, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.10–7.14 (m, 2H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FOS}$, 273; Found, 273。

【1070】

調製物 76b: {6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル} メタンアミン、塩酸塩

【1071】

【化311】



【1072】

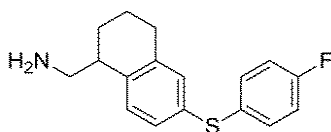
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 76a から 69% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNS}$, 286; Found, 286。

【1073】

調製物 76c: {6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} メタンアミン

【1074】

【化312】



【1075】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 76b から 97% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNS}$, 288; Found, 288。

【1076】

10

20

30

40

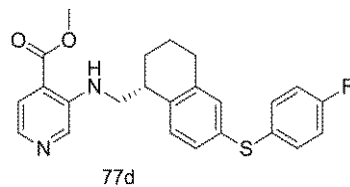
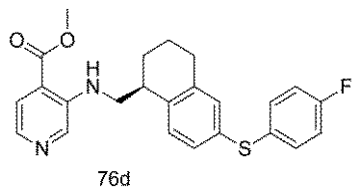
50

調製物 76d : メチル 3- ({ [(1S) - 6- [(4-フルオロフェニル) スルファニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩 ; および

調製物 77d : メチル 3- ({ [(1R) - 6- [(4-フルオロフェニル) スルファニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1077】

【化313】



10

【1078】

表題化合物のラセミ化合物 (330mg) を、調製物 1e のための基本手順に従って調製物 76c から 20% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₂S, 423; Found, 423。

キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IC 5um, 4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH = 70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃) による分離によって、無色油としてそれぞれ、84mg (25%) の調製物 76d (6.916分) および 91mg (28%) の調製物 77d (7.681分) を得た。

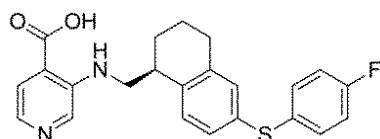
20

【1079】

実施例 76: 3- ({ [(1S) - 6- [(4-フルオロフェニル) スルファニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1080】

【化314】



30

【1081】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 76d から 48% の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 1.65-1.68 (m, 1H), 1.78-1.83 (m, 3H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁FN₂O₂S, 409; Found, 409。

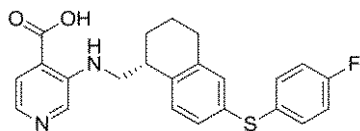
40

【1082】

実施例 77: 3- ({ [(1R) - 6- [(4-フルオロフェニル) スルファニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1083】

【化 3 1 5】



【1 0 8 4】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 7 7 d から 5 7 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 6 4 – 1. 6 9 (m, 1H), 1. 7 7 – 1. 8 4 (m, 3H), 2. 6 5 – 2. 7 5 (m, 2H), 3. 0 7 – 3. 1 2 (m, 1H), 3. 4 2 – 3. 4 8 (m, 1H), 3. 5 6 – 3. 6 0 (m, 1H), 7. 0 4 – 7. 0 6 (m, 1H), 7. 0 9 (s, 1H), 7. 2 1 – 7. 2 5 (m, 2H), 7. 3 2 – 7. 3 9 (m, 3H), 7. 5 5 (d, $J = 5. 2$ Hz, 1H), 7. 8 3 (d, $J = 5. 2$ Hz, 1H), 8. 3 5 (s, 1H)。[M+H] calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 409; Found, 409。

10

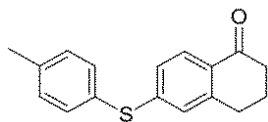
【1 0 8 5】

調製物 7 8 a : 6 – [(4 – メチルフェニル) スルファニル] – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – オン

【1 0 8 6】

【化 3 1 6】

20



【1 0 8 7】

表題化合物を、調製物 7 2 a のための基本手順に従って、4 – トリルジスルフィドから 9 6 % の収率で調製した。[M+H] calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{OS}$, 269; Found, 269。

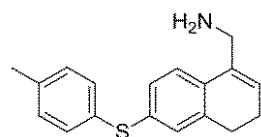
【1 0 8 8】

調製物 7 8 b : {6 – [(4 – メチルフェニル) スルファニル] – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル} メタンアミン、塩酸塩

30

【1 0 8 9】

【化 3 1 7】



【1 0 9 0】

表題化合物を、調製物 3 a のための基本手順に従って、調製物 7 6 a から 7 7 % の収率で調製した。[M+H] calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NS}$, 282; Found, 282。

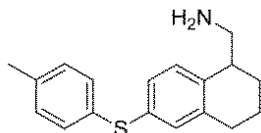
40

【1 0 9 1】

調製物 7 8 c : {6 – [(4 – メチルフェニル) スルファニル] – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – イル} メタンアミン

【1 0 9 2】

【化 3 1 8】



【1 0 9 3】

表題化合物を、調製物 3 e のための基本手順に従って、調製物 7 8 b から 6 8 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁NS, 284; Found, 284.

10

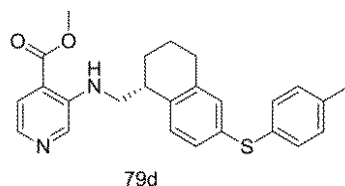
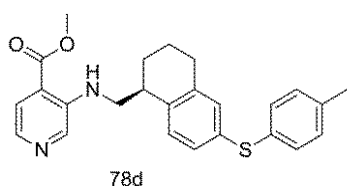
【1 0 9 4】

調製物 7 8 d : メチル 3 - ({ [(1 S) - 6 - [(4 - メチルフェニル) スルファニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸塩 ; および

調製物 7 9 d : メチル 3 - ({ [(1 R) - 6 - [(4 - メチルフェニル) スルファニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸塩

【1 0 9 5】

【化 3 1 9】



20

【1 0 9 6】

表題化合物のラセミ化合物 (2 0 0 m g) を、調製物 1 e のための基本手順に従って調製物 7 8 c から 2 0 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₂S, 419; Found, 419.

キラル HPLC (カラム : Chiralcel IC、250 mm * 4.6 mm 5 μm ; 移動相 : Hex : EtOH = 80 : 20 ; F : 1.0 mL / 分 ; W : 230 nm ; T = 30 °C) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、66 mg (33 %) の調製物 7 8 d (9.08 分) および 66 mg (33 %) の調製物 7 9 d (10.33 分) を得た。

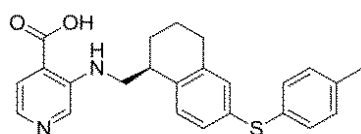
30

【1 0 9 7】

実施例 7 8 : 3 - ({ [(1 S) - 6 - [(4 - メチルフェニル) スルファニル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【1 0 9 8】

【化 3 2 0】



40

【1 0 9 9】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 7 8 d から 4 0 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.62 - 1.67 (1H, m), 1.75 - 1.85 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64 - 2.71 (2H, m), 3.06 - 3.11 (1H, m), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.54 - 3.60 (1H, m), 6.99 - 7.04 (2H, m), 7.17 - 7.31 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz

50

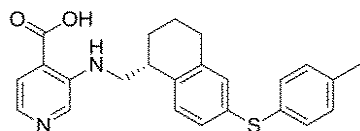
z), 7.82 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.35 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $C_{24}H_{24}N_2O_2S$, 405; Found, 405.

【1100】

実施例79: 3-({ [(1R)-6-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1101】

【化321】



10

【1102】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物79dから40%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.63–1.67 (1H, m), 1.76–1.85 (3H, m), 2.29 (3H, s), 2.64–2.68 (2H, m), 3.07–3.10 (1H, m), 3.40–3.47 (1H, m), 3.53–3.59 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.17–7.31 (5H, m), 7.54 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.34 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $C_{24}H_{24}N_2O_2S$, 405; Found, 405.

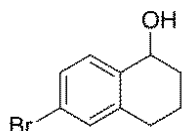
20

【1103】

調製物80a: 6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

【1104】

【化322】



30

【1105】

EtOH (20 mL) 中の6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (2.0 g, 8.9 mmol) の溶液に、室温でNaBH₄ (1.6 g, 42.7 mmol) を加え、反応物を30分間攪拌した。反応物を、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、赤油として1.9 g (94%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $C_{10}H_{11}BrO_2$, 227, 229; Found, 227, 229.

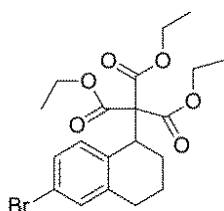
【1106】

調製物80b: トリエチル (6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタントリカルボン酸塩

40

【1107】

【化323】



【1108】

50

トルエン（20 mL）中の調製物 80 a（1.83 g、8.1 mmol）およびトリエチルメタン・トリカルボン酸塩（3.76 g、16.2 mmol）の溶液に、n-Bu₃P（4.0 mL、16.2 mmol）を加え、溶液を N₂ 下で -50 °C に冷却した。DIAD（3.2 mL、16.2 mmol）を滴下で加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応物を濃縮した。水（50 mL）および 3 N の NaOH（50 mL）を加え、溶液をエーテルで抽出した。有機物を、3 N の NaOH、水、1 N の HCl およびブラインで洗浄した。溶液を、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（10 % の EtOAc / ヘキサン）による精製によって、白色固形物として 2.84 g（79 %）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₂₅BrO₆, 441、443; Found, 441、443。

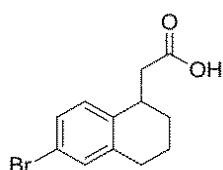
10

【1109】

調製物 80 c：2-（6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）酢酸

【1110】

【化324】



20

【1111】

メタノール（10 mL）中の調製物 80 b（2.84 g、6.4 mmol）の溶液に、室温で 1.5 N の NaOH（50 mL）を加え、混合物を 20 時間還流させた。反応混合物を濃縮した。氷酢酸（50 mL）を加え、反応物を 3 時間還流させた。反応混合物を濃縮し、残留物を、水中に取り込み、エーテルで抽出した。有機物を、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮し、黄色油として 1.58 g（91 %）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₃BrO₂, 269、271; Found, 269、271。

【1112】

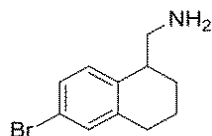
調製物 80 d：（6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メ

30

タンアミン

【1113】

【化325】



【1114】

DCM（20 mL）中の調製物 80 c（0.8 g、3.0 mmol）の溶液に、室温で塩化オキサリル（0.4 mL、4.5 mmol）および DMF（5 滴）を加え、混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物をアセトン（20 mL）中に溶解した。H₂O（3 mL）中の NaN₃（390 mg、6.0 mmol）の溶液を、0 °C でゆっくり加えた。10 分後、混合物を、水とブラインで希釈し、トルエンで抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、その後、30 分間加熱還流した。溶液を、濃縮し、ジオキサン（10 mL）中に再溶解した。溶液を、100 °C で濃縮した HCl（20 mL）に滴下で加えた。20 分後、反応混合物を、濃縮した。残留物を、DCM / MeOH（1 : 1）中に溶解し、飽和した Na₂CO₃ で pH₈ まで塩基化し、濾過し、濃縮し、薄い赤油として表題化合物を得て、これを、さらなる精製なしで次の反応に使用した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₄BrN, 240、242; Fou

40

50

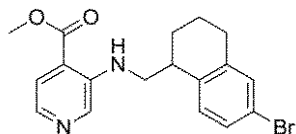
nd、240、242。

【1115】

調製物80e：メチル3- { [(7-ブromo-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メチル] アミノ} ピリジン-4-カルボン酸塩

【1116】

【化326】



10

【1117】

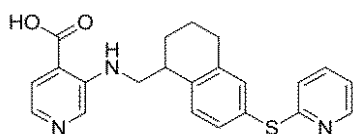
表題化合物を、調製物1eのための手順に従って、調製物80dから6%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₉BrN₂O₂, 375、377; Found, 375、377。

【1118】

実施例80：3- ({ [6- (ピリジン-2-イルスルファニル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1119】

【化327】



20

【1120】

DMF (5 mL) 中の調製物80e (72 mg、0.19 mmol)、2, 2'-ジピリジルジスルフィド (84 mg、0.38 mmol) および Zn (60 mg、0.91 mmol) の懸濁液に、N₂ 下での室温で Pd(dppf)Cl₂ (30 mg、0.038 mmol) を加え、反応物を一晩60℃で撹拌した。反応物を、EtOAcで希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を、分取TLC (PE:EA=2:1) によって精製して、薄い赤油を得た。この油を、THF (3 mL) およびH₂O (1 mL) 中に溶解した。LiOH・H₂O (2 mg) を加え、反応物を2時間室温で撹拌した。反応混合物を、1.0 Nの水性のHCl溶液でpH=3に酸性化し、濃縮し、分取HPLCによって精製し、黄色固形物として4.8 mg (6%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.81–1.86 (m, 1H), 1.91–2.08 (m, 3H), 2.86–2.91 (m, 2H), 3.35–3.38 (m, 1H), 3.65–3.73 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49–7.55 (m, 3H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₁N₃O₂S, 392; Found, 392。

30

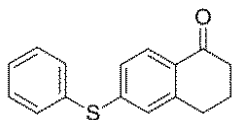
40

【1121】

調製物81a：6- (フェニルスルファニル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1122】

【化 3 2 8】



【1 1 2 3】

THF (20 mL) 中の 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホン酸塩 (8.83 g、30 mmol) およびジフェニルジスルフィド (3.27 g、15 mmol) の溶液に、窒素下で Zn 粉末 (2.34 g、36 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (1.22 g、1.5 mmol) を加え、反応物を一晩還流させた。混合物を、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、オレンジ色固形物として 5.93 g (77%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.06–2.12 (2 H, m), 2.61 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.85 (2 H, t, J = 6.0 Hz), 7.01–7.04 (2 H, m), 7.39–7.42 (3 H, m), 7.49–7.51 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, J = 8.0 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₄OS, 255; Found, 255。

10

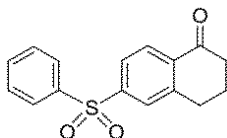
【1 1 2 4】

調製物 81b : 6-(ベンゼンスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

20

【1 1 2 5】

【化 3 2 9】



【1 1 2 6】

MeOH/MeCN (1 : 1、30 mL) 中の調製物 81a (1.72 g、6.77 mmol) の溶液に、水中の OXONE (16.6 g、27 mmol) の別の溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を、EtOAc で希釈し、濾過し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、無色のゴム状物として 1.9 g (98%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₄O₃S, 287; Found, 287。

30

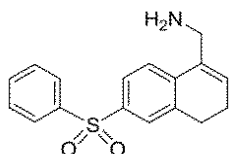
【1 1 2 7】

調製物 81c : [6-(ベンゼンスルホニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

【1 1 2 8】

【化 3 3 0】

40



【1 1 2 9】

表題化合物を、調製物 3a のための手順に従って、調製物 81b から 31% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₇NO₂S, 300; Found, 300。

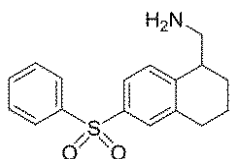
【1 1 3 0】

50

調製物 81d: [6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

【1131】

【化331】



【1132】

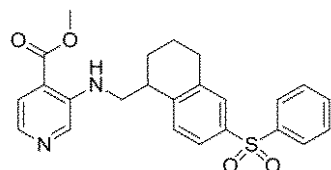
表題化合物を、調製物 3e のための手順に従って、調製物 81c から 91% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉NO₂S, 302; Found, 302。

【1133】

調製物 81e: メチル 3-({[6-(ベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1134】

【化332】



【1135】

表題化合物を、調製物 1e のための手順に従って、調製物 81d から 43% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Found, 437。

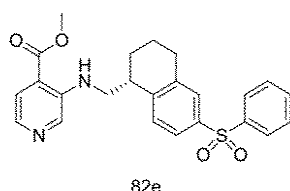
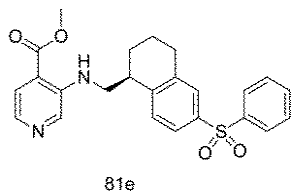
【1136】

調製物 81f: メチル 3-({[(1S)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩 ; および

調製物 82f: メチル 3-({[(1R)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1137】

【化333】



【1138】

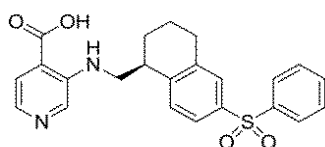
調製物 81e (360mg) を、キラル HPLC (カラム: Chiralcel AS-H、250mm × 4.6mm 5μm; 移動相: Hex: EtOH = 50:50; F: 1.0mL/分; W: 230nm; T = 30℃) によって分離し、黄色油としてそれぞれ、116mg (32%) の調製物 81e (10.39分) および 107mg (30%) の調製物 82e (20.88分) を得た。

【1139】

実施例 81: 3-([(1S)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1140】

【化334】



【1141】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物81fから81%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.66–1.70 (1H, m), 1.77–1.86 (3H, m), 2.75–2.88 (2H, m), 3.18–3.19 (1H, m), 3.44–3.50 (1H, m), 3.56–3.61 (1H, m), 7.55–7.71 (7H, m), 7.86 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.41 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂N₂O₄S、423; Found、423。

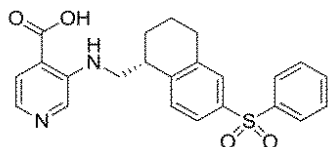
10

【1142】

実施例82 : 3-({ [(1R)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1143】

【化335】



20

【1144】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物82fから90%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.66–1.70 (1H, m), 1.77–1.85 (3H, m), 2.78–2.83 (2H, m), 3.18–3.21 (1H, m), 3.45–3.51 (1H, m), 3.57–3.61 (1H, m), 7.55–7.76 (7H, m), 7.89 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂N₂O₄S、423; Found、423。

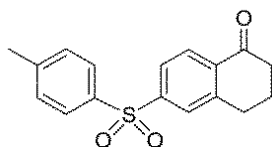
30

【1145】

調製物83a : 6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1146】

【化336】



40

【1147】

表題化合物を、調製物81bのための基本手順に従って、調製物78aから97%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆O₃S、301; Found、301。

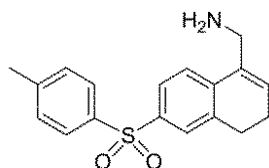
【1148】

50

調製物 83b: [6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン、塩酸塩

【1149】

【化337】



10

【1150】

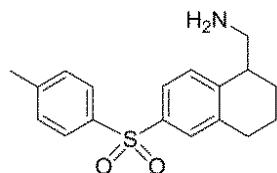
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 83a から 60% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₉NO₂S, 314; Found, 314。

【1151】

調製物 83c: [6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【1152】

【化338】



20

【1153】

表題化合物を、調製物 3e のための手順に従って、調製物 83b から 78% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁NO₂S, 316; Found, 316。

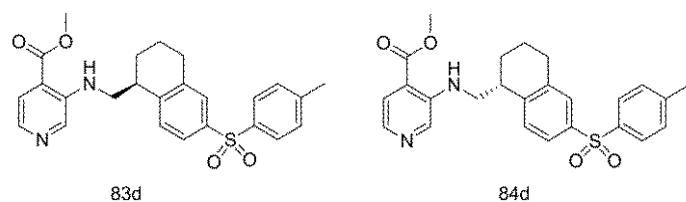
【1154】

調製物 83d: メチル 3-({[(1S)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 84d: メチル 3-({[(1R)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1155】

【化339】



40

【1156】

表題化合物のラセミ化合物 (226 mg) を、調製物 1e のための基本手順に従って調製物 83c から 24% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₄S, 451; Found, 451。キラル HPLC (カラム: Chiralcel AS-H, 250 mm × 4.6 mm 5 μm; 移動相: MeOH: EtOH = 50:50; F: 1.0 mL/分; W: 230 nm; T = 30 °C) による分離によって、無色油

50

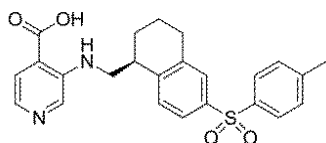
としてそれぞれ、95 mg (42%) の調製物 83d (9.67 分) および 86 mg (38%) の調製物 84d (16.75 分) を得た。

【1157】

実施例 83: 3-({[(1S)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1158】

【化340】



10

【1159】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 83d から 56% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.66–1.69 (1H, m), 1.76–1.84 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.76–2.83 (2H, m), 3.15–3.18 (1H, m), 3.35–3.48 (1H, m), 3.55–3.60 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53–7.57 (2H, m), 7.62–7.67 (2H, m), 7.81–7.84 (3H, m), 8.37 (1H, s). [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Found, 437.

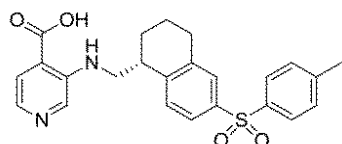
20

【1160】

実施例 84: 3-({[(1R)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1161】

【化341】



30

【1162】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 84d から 63% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65–1.69 (1H, m), 1.76–1.86 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.76–2.86 (2H, m), 3.15–3.18 (1H, m), 3.35–3.48 (1H, m), 3.55–3.60 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53–7.57 (2H, m), 7.62–7.67 (2H, m), 7.81–7.84 (3H, m), 8.37 (1H, s). [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Found, 437.

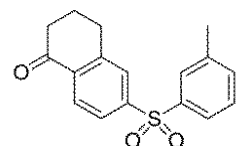
40

【1163】

調製物 85a: 6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1164】

【化342】



50

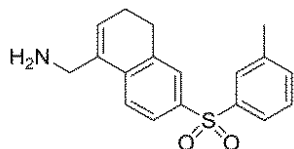
表題化合物を、調製物 8 1 b のための基本手順に従って調製物 6 8 a から 8 4 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆O₃S, 301; Found, 301。

【1165】

調製物 8 5 b: [6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン、塩酸塩

【1166】

【化343】



10

【1167】

表題化合物を、調製物 3 a のための基本手順に従って、調製物 8 5 a から 9 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₉NO₂S, 314; Found, 314。

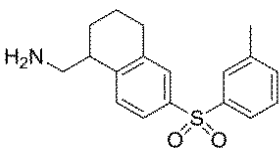
【1168】

調製物 8 5 c: [6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

20

【1169】

【化344】



【1170】

表題化合物を、調製物 3 e のための手順に従って、調製物 8 5 b から 6 4 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁NO₂S, 316; Found, 316。

30

【1171】

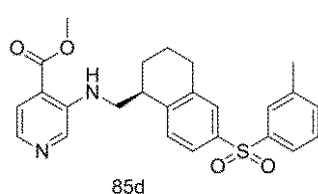
調製物 8 5 d: メチル 3-({[(1S)-6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物 8 6 d: メチル 3-({[(1R)-6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

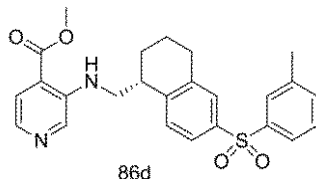
【1172】

【化345】

40



85d



86d

【1173】

表題化合物のラセミ化合物 (230 mg) を、調製物 1 e のための基本手順に従って調製物 8 5 c から 1 6 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₄S, 451; Found, 451。

50

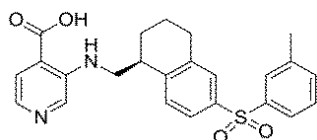
キラルHPLC（カラム：Chiralcel：AS 5um、4.6*250mm、移動相：Hex：EtOH=50：50、F：1.0mL/分、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色油としてのそれぞれ、77mg（33%）の調製物85d（9.653分）および77mg（33%）の調製物86d（15.046分）を得た。

【1174】

実施例85：3-（{[(1S)-6-（3-メチルベンゼンスルホニル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1175】

【化346】



【1176】

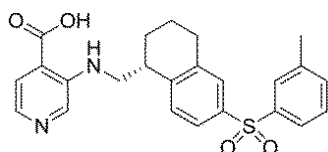
表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物85dから95%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.65-1.87（4H, m），2.38（3H, s），2.76-2.88（2H, m），3.18-3.21（1H, m），3.46-3.51（1H, m），3.58-3.63（1H, m），7.49-7.58（3H, m），7.66-7.85（5H, m），7.89（1H, d, J = 5.2 Hz），8.44（1H, s）。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Found, 437。

【1177】

実施例86：3-（{[(1R)-6-（3-メチルベンゼンスルホニル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1178】

【化347】



【1179】

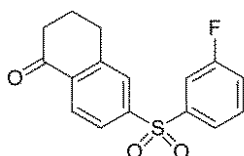
表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物86dから78%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.67-1.83（4H, m），2.38（3H, s），2.78-2.88（2H, m），3.18-3.21（1H, m），3.45-3.50（1H, m），3.57-3.62（1H, m），7.49-7.57（3H, m），7.66-7.83（5H, m），7.88（1H, d, J = 5.2 Hz），8.42（1H, s）。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₄S, 437; Found, 437。

【1180】

調製物87a：6-（3-フルオロベンゼンスルホニル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1181】

【化348】



10

20

30

40

50

【1182】

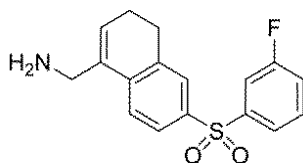
表題化合物を、調製物81bのための基本手順に従って、調製物74aから40%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₁₃FO₃S、305; Found、305。

【1183】

調製物87b: [6-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン、塩酸塩

【1184】

【化349】



10

【1185】

表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物87aから87%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₆FNO₂S、318; Found、318。

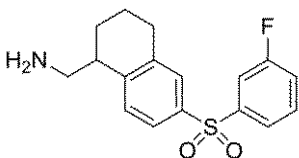
【1186】

調製物87c: [6-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

20

【1187】

【化350】



【1188】

表題化合物を、調製物3eのための手順に従って、調製物87bから73%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈FNO₂S、320; Found、320。

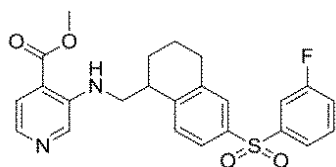
30

【1189】

調製物87d: メチル3-({[6-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1190】

【化351】



40

【1191】

表題化合物を、調製物1eのための手順に従って、調製物87cから6%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₄S、455; Found、455。

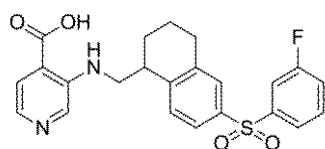
【1192】

実施例87: 3-({[6-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

50

【1193】

【化352】



【1194】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物87dから73%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.67–1.86 (4H, m), 2.78–2.85 (2H, m), 3.18–3.22 (1H, m), 3.45–3.51 (1H, m), 3.57–3.62 (1H, m), 7.54–7.59 (2H, m), 7.65–7.87 (8H, m), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁FN₂O₄S、441; Found、441。

10

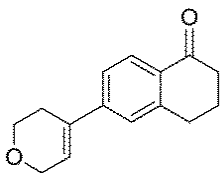
【1195】

調製物88a: 6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1196】

【化353】

20



【1197】

ジオキサン (6 mL) 中の5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルトリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.4 g、4.76 mmol) の溶液に、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル (1.0 g、4.76 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (408 mg、0.5 mmol) および飽和したNaHCO₃ 溶液 (2 mL) を加えた。混合物を、窒素下で2時間100℃で攪拌した。混合物を、室温に冷却し、EtOAcで希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) によって精製し、黄色固形物として930 mg (86%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.13–2.16 (2H, m), 2.53 (2H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.94 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.34 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₅H₁₆O₂、229; Found、229。

30

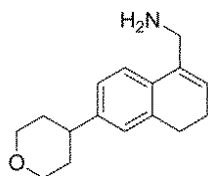
40

【1198】

調製物88b: [6-(オキサソ-4-イル)-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【1199】

【化 3 5 4】



【1 2 0 0】

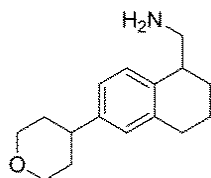
表題化合物を、調製物 3 a のための手順に従って、調製物 8 8 a から 4 0 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₂₁NO、244; Found、244。 10

【1 2 0 1】

調製物 8 8 c : [6-(オキサン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

【1 2 0 2】

【化 3 5 5】



20

【1 2 0 3】

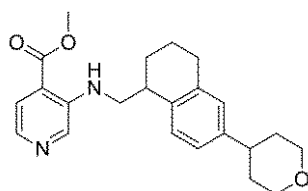
表題化合物を、調製物 3 e のための手順に従って、調製物 8 8 b から 8 6 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₂₃NO、246; Found、246。

【1 2 0 4】

調製物 8 8 d : メチル 3-({ [6-(オキサン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1 2 0 5】

【化 3 5 6】



30

【1 2 0 6】

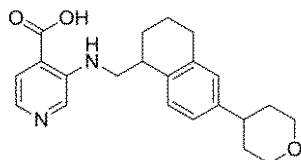
表題化合物を、調製物 1 e のための手順に従って、調製物 8 8 c から 1 7 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₈N₂O₃、381; Found、381。 40

【1 2 0 7】

実施例 8 8 : 3-({ [6-(オキサン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1 2 0 8】

【化 3 5 7】



【1 2 0 9】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 8 8 d から 6 9 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 6 1–1. 6 8 (5 H, m), 1. 7 7–1. 8 3 (3 H, m), 2. 6 5–2. 7 2 (3 H, m), 3. 0 4–3. 0 7 (1 H, m), 3. 3 7–3. 4 5 (3 H, m), 3. 5 4–3. 5 9 (1 H, m), 3. 9 1–3. 9 4 (2 H, m), 6. 9 6 (1 H, s), 7. 0 0 (1 H, d, $J = 8. 4$ Hz), 7. 2 4 (1 H, d, $J = 8. 0$ Hz), 7. 5 6 (1 H, d, $J = 5. 2$ Hz), 7. 8 3 (1 H, d, $J = 5. 2$ Hz), 8. 3 7 (1 H, s)。[M+H] $^+$ calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, 367; Found, 367。

10

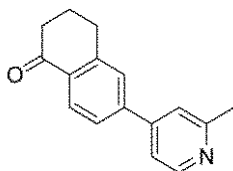
【1 2 1 0】

調製物 8 9 a : 6 – (2 – メチルピリジン – 4 – イル) – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – オン

【1 2 1 1】

20

【化 3 5 8】



【1 2 1 2】

EtOH/H₂O/トルエン (4. 4 mL/2. 3 mL/20. 0 mL) 中の 5 – オキソ – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル 4 – メチルベンゼン – 1 – スルホン酸塩 (1. 3 g, 4. 4 mmol)、2 – メチルピリジン – 4 – ボロン酸ピナコールエステル (800 mg, 3. 7 mmol)、Na₂CO₃ (773 mg, 7. 3 mmol) および LiCl · H₂O (442 mg, 7. 3 mmol) の懸濁液に、N₂ 下での室温で Pd(PPh₃)₄ (211 mg, 0. 2 mmol) を加えた。反応物を一晩 100 °C で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 1) による精製によって、黄色固形物として 865 mg (定量) の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ calc'd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$, 238; Found, 238。

30

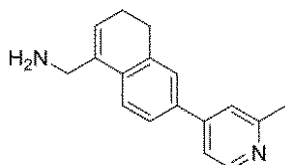
【1 2 1 3】

調製物 8 9 b : [6 – (2 – メチルピリジン – 4 – イル) – 3, 4 – ジヒドロナフタレン – 1 – イル] メタンアミン、塩酸塩

40

【1 2 1 4】

【化 3 5 9】



【1 2 1 5】

表題化合物を、調製物 3 a のための手順に従って、調製物 8 9 a から 4 4 % の収率で調製した。[M+H] $^+$ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$, 251; Found, 25

50

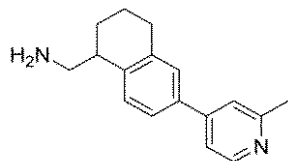
1。

【1216】

調製物 89c: [6-(2-メチルピリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

【1217】

【化360】



10

【1218】

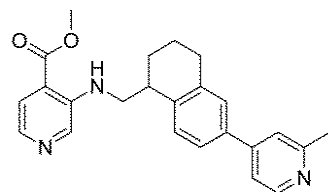
表題化合物を、調製物 3e のための手順に従って、調製物 89b から 98% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₂₀N, 253; Found, 253。

【1219】

調製物 89d: メチル 3-({ [6-(2-メチルピリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1220】

【化361】



20

【1221】

表題化合物を、調製物 1e のための手順に従って、調製物 88c から 5% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Found, 388。

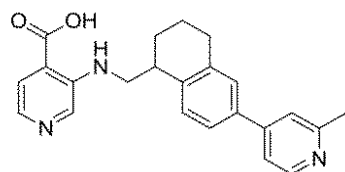
30

【1222】

実施例 89: 3-([6-(2-メチルピリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸、塩酸塩

【1223】

【化362】



40

【1224】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 89d から 40% の収率で調製し、生成物を分取 HPLC によって精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.75-1.92 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.25-3.29 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80-7.82 (2H, m), 7.95-7.97 (2H, m), 8.07 (1H, brs), 8.20-8.22 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 6.4 Hz)

50

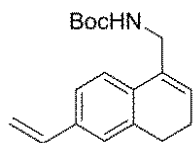
z)。[M+H] calc'd for $C_{23}H_{23}N_3O_2$ 、374; Found、374。

【1225】

調製物90a: tert-ブチルN-[(6-エテニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メチル]カルバミン酸塩

【1226】

【化363】



10

【1227】

DMSO (20 mL) 中の調製物3b (1.0 g、2.97 mmol) の溶液に、カリウムビニルトリフルオロボレート (600 mg、4.45 mmol)、 K_2CO_3 (820 mg、5.94 mmol) および Pd(dppf) Cl_2 (74 mg、0.09 mmol) を加えた。混合物を、窒素下で2時間80℃で攪拌した。混合物を、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残留物を、HPLCによって精製し、白色固形物として700 mg (82%) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.48 (9H, s), 2.26–2.32 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.57 (1H, s), 5.20 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.00–6.02 (1H, m), 6.63–6.71 (1H, m), 7.19–7.24 (2H, m)。[M+H] calc'd for $C_{18}H_{23}NO_2$ 、286; Found、286。

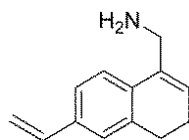
20

【1228】

調製物90b: (6-エテニル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン、塩酸塩

【1229】

【化364】



30

【1230】

6NのHCl/EA溶液 (10 mL) 中の調製物90a (700 mg、2.45 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を、濃縮し、黄色固形物として400 mg (88%) の表題化合物を得た。[M+H] calc'd for $C_{13}H_{15}N$ 、186; Found、186。

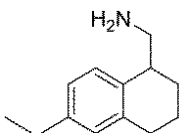
40

【1231】

調製物90c: (6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン

【1232】

【化365】



50

【1233】

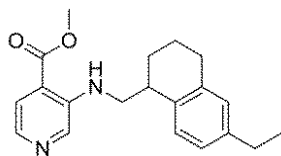
表題化合物を、調製物3eのための手順に従って、調製物88bから98%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₉N、190; Found、190。

【1234】

調製物90d: メチル3- { [(6-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボン酸塩

【1235】

【化366】



10

【1236】

表題化合物を、調製物1eのための手順に従って、調製物90cから28%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₂₄N₂O₂、325; Found、325。

【1237】

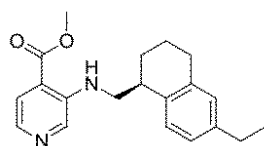
調製物90e: メチル3- ({ [(1S)-6-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

20

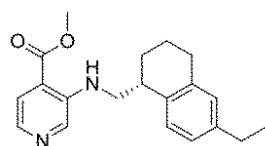
ナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩; および
調製物91e: メチル3- ({ [(1R)-6-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ

【1238】

【化367】



90e



91e

30

【1239】

調製物90d (146mg) を、キラルHPLC (カラム: Chiralcel OJ、250mm*4.6mm 5um; 移動相: 70:30のCO₂:MeOH; F: 1.0mL/分; W: 230nm T=30℃) によって分離し、黄色のゴム状物としてそれぞれ、56mg (38%) の調製物91e (2.16分) および53mg (36%) の調製物90e (2.88分) を得た。

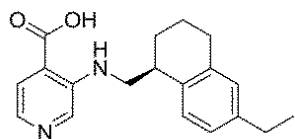
【1240】

実施例90: 3- ([(1S)-6-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【1241】

【化368】



【1242】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物90eから58%の収率で調製した。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : δ 1.15 (3H, t, J

50

= 7.6 Hz), 1.64–1.68 (1H, m), 1.77–1.83 (3H, m), 2.53–2.55 (2H, m), 2.67–2.71 (2H, m), 3.04–3.07 (1H, m), 3.39–3.44 (1H, m), 3.53–3.57 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.35 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂O₂, 311; Found, 311.

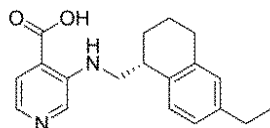
【1243】

実施例91：3-({[(1R)-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

10

【1244】

【化369】



【1245】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物91eから72%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.63–1.69 (1H, m), 1.77–1.87 (3H, m), 2.53–2.55 (2H, m), 2.65–2.75 (2H, m), 3.04–3.07 (1H, m), 3.38–3.45 (1H, m), 3.53–3.57 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.36 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂O₂, 311; Found, 311.

20

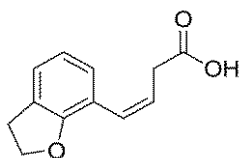
【1246】

調製物92a：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ブタン-3-エン酸

30

【1247】

【化370】



【1248】

THF (20 mL) 中の (2-カルボキシエチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (617 mg, 1.5 mmol) の溶液に、-20℃で NaHMDS (1.5 mL, 3.0 mmol) を加え、反応物を20分間攪拌した。2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルバルデヒド (200 mg, 1.4 mmol) を、-78℃の反応物に加え、反応物を、室温に暖めながら一晩攪拌した。反応物を、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、黄色固形物として粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₂O₃, 205; Found, 205.

40

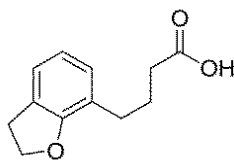
【1249】

調製物92b：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)ブタン酸

50

【1250】

【化371】



【1251】

MeOH (30 mL) 中の調製物 92a (6.8 mmol) の溶液に、N₂ 下での室温で 10% の Pd/C (200 mg) を加えた。混合物を、50 psi の H₂ で一晩室温で攪拌した。反応物を、セライトに通して濾過し、濃縮し、黄色油として 1.2 g (86%) の粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₄O₃, 207; Found, 207。

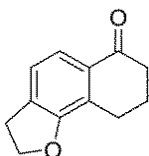
10

【1252】

調製物 92c: 2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-ナフト [1, 2-b] フラン-6-オン

【1253】

【化372】



20

【1254】

PPA (5 mL) を、室温で調製物 92b (1.2 g, 5.8 mmol) に加え、反応物を 1.5 時間 95°C で攪拌した。溶液を、室温で水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 15:1) による精製によって、黄色固形物として 200 mg (18%) の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11–2.15 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.28 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₂O₂, 189; Found, 189。

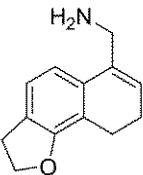
30

【1255】

調製物 92d: 2H, 3H, 8H, 9H-ナフト [1, 2-b] フラン-6-イルメタンアミン、塩酸塩

【1256】

【化373】



40

【1257】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 92c から 72% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₅NO, 202; Found, 202。

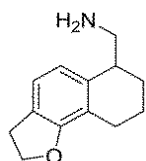
【1258】

50

調製物 92e : 2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-ナフト [1, 2-b] フラン-6-イルメタンアミン

【1259】

【化374】



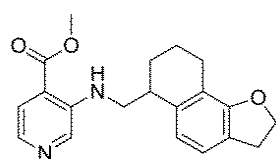
表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って調製物 92d から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₇NO、204; Found、204。

【1260】

調製物 92f : メチル 3-({2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-ナフト [1, 2-b] フラン-6-イルメチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1261】

【化375】



【1262】

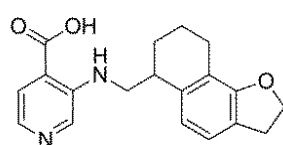
表題化合物を、調製物 1e のための基本手順に従って、調製物 92f から 26% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₂₂N₂O₃、339; Found、339。

【1263】

実施例 92 : 3-({2H, 3H, 6H, 7H, 8H, 9H-ナフト [1, 2-b] フラン-6-イルメチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1264】

【化376】



【1265】

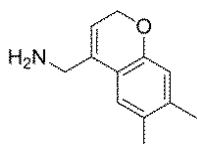
表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 92f から 81% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.65–1.84 (4H, m), 2.44–2.50 (1H, m), 2.50–2.61 (1H, m), 3.05–3.14 (3H, m), 3.41–3.56 (2H, m), 4.99 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₀N₂O₃、325; Found、325。

【1266】

調製物 93a : (6, 7-ジメチル-2H-クロメン-4-イル) メタンアミン、塩酸塩

【1267】

【化 3 7 7】



【1 2 6 8】

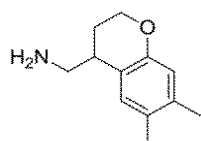
表題化合物を、調製物 3 a のための基本手順に従って、6, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オンから 26% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.55 (2H, br s), 1.81-1.99 (2H, m), 2.09 (6H, s), 2.54-2.60 (2H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.90 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₅NO、190; found 190。

【1 2 6 9】

調製物 9 3 b : (6, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メタンアミン

【1 2 7 0】

【化 3 7 8】



【1 2 7 1】

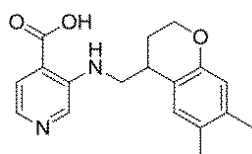
表題化合物を、調製物 3 e のための基本手順に従って調製物 9 3 a から定量的収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.55 (2H, br s), 1.81-1.99 (2H, m), 2.09 (6H, s), 2.54-2.60 (2H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.90 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₇NO、192; found 192。

【1 2 7 2】

実施例 9 3 : 3- { [(6, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル) メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボン酸

【1 2 7 3】

【化 3 7 9】



【1 2 7 4】

表題化合物を、実施例 1 3 のための基本手順に従って調製物 9 3 b から 21% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.81-1.99 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.02-3.06 (1H, m), 3.43-3.67 (2H, m), 4.06-4.17 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.42 (s, 1H), 13.38 (1H, br s)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₀N₂O₃、313; found 313。

【1 2 7 5】

10

20

30

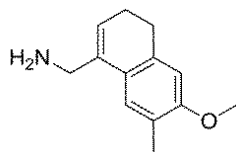
40

50

調製物 94a: (6-メトキシ-7-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン、塩酸塩

【1276】

【化380】



【1277】

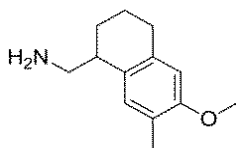
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、6-メトキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンから 56% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₇NO、204; found 204。

【1278】

調製物 94b: (6-メトキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン

【1279】

【化381】



【1280】

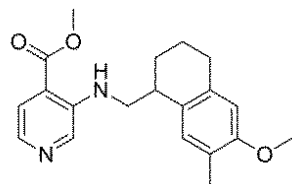
表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って調製物 94a から定量的収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65–1.85 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.69–2.75 (3H, m), 2.84–2.97 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.95 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₉NO、206; found 206。

【1281】

調製物 94c: メチル 3- { [(6-メトキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボン酸塩

【1282】

【化382】



【1283】

表題化合物を、調製物 4d のための基本手順に従って、調製物 94b から 66% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.76–1.92 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.74–2.79 (2H, m), 3.06–3.10 (1H, m), 3.34–3.41 (1H, m), 3.52–3.59 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.58 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₂₄N₂O₃、3

10

20

30

40

50

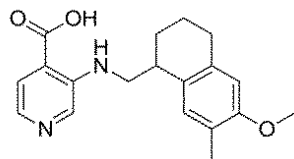
41; found 341。

【1284】

実施例94：3- { [(6-メトキシ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフトレン-1-イル) メチル] アミノ} ピリジン-4-カルボン酸

【1285】

【化383】



10

【1286】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物94cから63%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.62–1.81 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.66–2.71 (2H, m), 2.97–3.01 (1H, m), 3.35–3.42 (1H, m), 3.50–3.56 (1H, m), 3.73 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.71 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.35 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂O₃, 327; found 327。

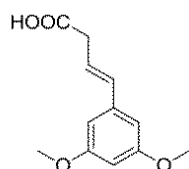
20

【1287】

調製物95a：4-(3, 5-ジメトキシフェニル)ブター3-エン酸

【1288】

【化384】



【1289】

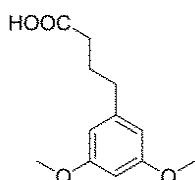
乾燥したTHF (50 mL) 中の(2-カルボキシエチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (13.7 g, 33 mmol) の溶液に、N₂ 下において-20℃で滴下でNaHMDS (33 mL, 66 mmol) を加え、反応物を20分間攪拌した。反応物を-78℃に冷却し、3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド (5.0 g, 30 mmol) を加え、反応混合物を、室温に暖めながら一晩攪拌した。反応物を、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。水層を、希釈したHCl溶液でpH=2に酸性化し、再びEtOAcで抽出した。組み合わせた有機質層を、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、オレンジ色のゴム状物として2.54 g (38%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₄O₄, 223; Found, 223。

【1290】

調製物95b：4-(3, 5-ジメトキシフェニル)ブタン酸

【1291】

【化385】



【1292】

30

40

50

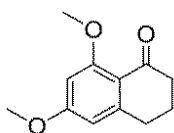
N₂ 下での MeOH (25 mL) および濃縮した HCl (3 滴) 中の調製物 95a (2.54 g、11.4 mmol) の溶液に、室温で 10% の Pd/C (0.5 g) を加えた。懸濁液を、50 psi の H₂ 下で 3 時間攪拌した。反応混合物を、セライトに通して濾過し、濃縮し、無色油として 2.27 g (88%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₆O₄, 225; Found, 225。

【1293】

調製物 95c: 6, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1294】

【化386】



【1295】

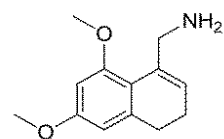
調製物 95b (2.27 g、10 mmol) および PPA (30 g) の混合物を、30 分間 95℃ で加熱した。ゴム状物を、水中に溶解し、EtOAc で抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、黄褐色油として 1.2 g (57%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.96 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.51 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.38 (2H, d, J = 2.4 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₄O₃, 207; Found, 207。

【1296】

調製物 95d: (6, 8-ジメトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) メタンアミン、塩酸塩

【1297】

【化387】



【1298】

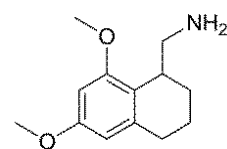
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 95c から 46% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₇NO₂, 220; Found, 220。

【1299】

調製物 95e: (6, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メタンアミン

【1300】

【化388】



【1301】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って、調製物 95d から 87% の収率

10

20

30

40

50

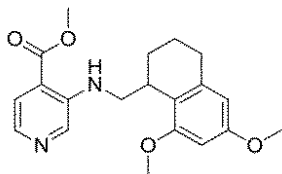
で調製した。[M+H] calc'd for $C_{13}H_{19}NO_2$ 、222; Found、222。

【1302】

調製物95f:メチル3-{[(6,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸塩

【1303】

【化389】



10

【1304】

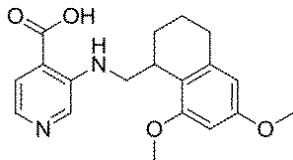
表題化合物を、調製物1eのための基本手順に従って、調製物95eから38%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{20}H_{24}N_2O_4$ 、357; Found、357。

【1305】

実施例95:3-{[(6,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸

【1306】

【化390】



20

【1307】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物95fから46%の収率で調製した。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6): δ 1.51–1.57 (1H, m), 1.63–1.67 (1H, m), 1.81–1.93 (2H, m), 2.61–2.75 (2H, m), 3.14–3.24 (2H, m), 3.47 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.53 (1H, s)。[M+H] calc'd for $C_{19}H_{22}N_2O_4$ 、343; Found、343。

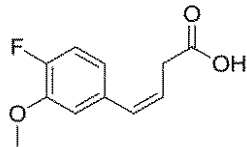
30

【1308】

調製物96a:4-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)ブタ-3-エン酸

【1309】

【化391】



40

【1310】

THF (40mL) 中の(2-カルボキシエチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (14.8g、35.7mmol) の溶液に、 $-20^\circ C$ で NaHMDS (35.8mL、71.5mmol) を加え、反応物を20分間攪拌した。4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (5.0g、32.5mmol) を、 $-78^\circ C$ で反応物に加え、反応物を

50

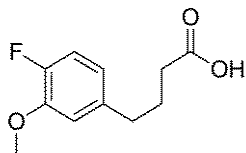
、室温に暖めながら一晩攪拌した。反応物を、水（30 mL）で希釈し、EtOAc（3 × 30 mL）で抽出した。有機物を、ブライン（30 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮し、黄色固形物として6.0 g（88%）の粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₁FO₃、211; Found、211。

【1311】

調製物96b：4-（4-フルオロ-3-メトキシフェニル）ブタン酸

【1312】

【化392】



10

【1313】

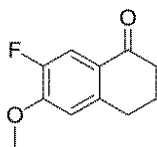
N₂下でのMeOH（30 mL）中の調製物96a（6.0 g、28.6 mmol）の溶液に、10%のPd/C（1.2 g）を加え、混合物を、50 psiのH₂下で一晩室温で攪拌した。反応混合物を、セライトに通して濾過し、濃縮し、オフホワイト固形物として5.8 g（96%）の粗製の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₃FO₃、213; Found、213。

【1314】

調製物96c：7-フルオロ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1315】

【化393】



【1316】

PPA（30 g）を、室温で調製物96b（5.8 g、27.4 mmol）に加え、反応物を0.5時間95℃で攪拌した。溶液を、室温で水（50 mL）に注ぎ、EtOAc（3 × 50 mL）で抽出した。有機物を、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 3：1）による精製によって、オフホワイト固形物として3.1 g（58%）の表題化合物を得た。

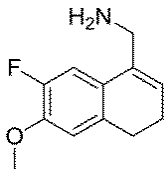
¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 2.09–2.16（2H, m），2.60（2H, t, J = 6.4 Hz），2.91（2H, t, J = 6.0 Hz），3.94（3H, s），6.75（1H, d, J = 8.0 Hz），7.32（1H, d, J = 11.6 Hz）。[M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₁FO₂、195; Found、195。

【1317】

調製物96d：（7-フルオロ-6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル）メタンアミン、塩酸塩

【1318】

【化394】



50

【1319】

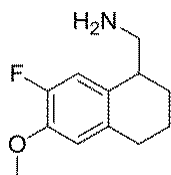
表題化合物を、調製物3aのための基本手順に従って、調製物96cから83%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₄FNO、208; Found、208。

【1320】

調製物96e: (7-フルオロ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メタンアミン

【1321】

【化395】



10

【1322】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って調製物96dから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₆FNO、210; Found、210。

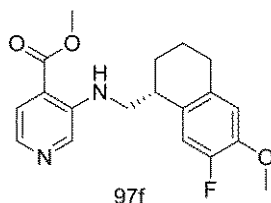
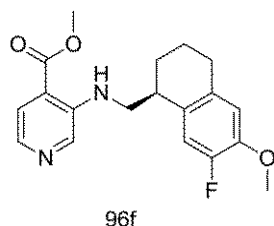
【1323】

調製物96f: メチル3-({[(1S)-7-フルオロ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩; および

調製物97f: メチル3-({[(1R)-7-フルオロ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1324】

【化396】



30

【1325】

表題化合物のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物96eから25%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₁FN₂O₃、345; Found、345。

キラルHPLC (カラム: Chiralcel: IA 5um 4.6 * 250mm、移動相: Hex: EtOH = 70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃) による分離によって、無色油としてそれぞれ、40%収率の調製物96f (7.937分) および37%収率の調製物97f (10.383分) を得た。

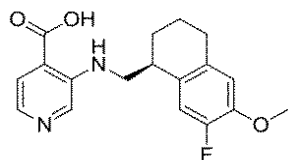
【1326】

実施例96: 3-({[(1S)-7-フルオロ-6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1327】

40

【化 3 9 7】



【1 3 2 8】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 9 6 f から 6 5 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 6 3 – 1. 8 4 (4 H, m), 2. 6 4 – 2. 7 4 (2 H, m), 3. 0 1 – 3. 0 6 (1 H, m), 3. 3 8 – 3. 4 4 (1 H, m), 3. 5 6 – 3. 6 0 (1 H, m), 3. 7 9 (3 H, s), 6. 8 5 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 1 7 (1 H, d, J = 13. 2 Hz), 7. 5 6 (1 H, d, J = 5. 2 Hz), 7. 8 3 (1 H, d, J = 5. 2 Hz), 8. 3 8 (1 H, s)。[M+H] $^{+}$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 331; Found, 331。

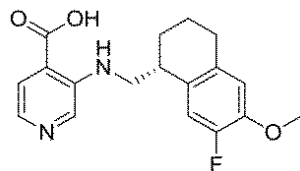
10

【1 3 2 9】

実施例 9 7 : 3 – ({ [(1 R) – 7 – フルオロ – 6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボン酸

【1 3 3 0】

【化 3 9 8】



20

【1 3 3 1】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 9 7 f から 6 4 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 6 3 – 1. 8 6 (4 H, m), 2. 6 3 – 2. 7 4 (2 H, m), 3. 0 1 – 3. 0 4 (1 H, m), 3. 3 9 – 3. 4 3 (1 H, m), 3. 5 6 – 3. 6 0 (1 H, m), 3. 7 9 (3 H, s), 6. 8 6 (1 H, d, J = 9. 2 Hz), 7. 1 7 (1 H, d, J = 12. 8 Hz), 7. 5 5 (1 H, d, J = 5. 2 Hz), 7. 8 3 (1 H, d, J = 5. 2 Hz), 8. 3 8 (1 H, s)。[M+H] $^{+}$ calcd for ; $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3$, 331; Found, 331。

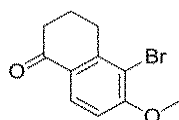
30

【1 3 3 2】

調製物 9 8 a : 5 – ブロモ – 6 – メトキシ – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – オン

【1 3 3 3】

【化 3 9 9】



40

【1 3 3 4】

H_2O (30 mL) 中の 6 – メトキシ – 1 – テトラロン (2. 0 g、11. 4 mmol) および NBS (2. 0 g、11. 4 mmol) の懸濁液に、室温で濃縮した H_2SO_4 (1. 2 mL、22. 7 mmol) を加えた。反応物を 3 時間 60 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。混合物を、濾過し、濃縮した。分取 HPLC による精製によって、白色固形物として 1. 2 g (41 %) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 2. 1 3 – 2. 1 8 (2 H, m), 2. 6 1 (2 H, t, J = 6. 0 Hz), 3. 0 3

50

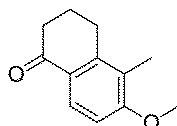
(2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.97 (3H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₁₁H₁₁BrO₂, 255, 257; Found, 255, 257。

【1335】

調製物 98b: 6-メトキシ-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オン

【1336】

【化400】



10

【1337】

H₂O (2 mL) および DMF (18 mL) 中の調製物 98a (100 mg, 0.39 mmol)、カリウムメチルトリフルオロボレート (48 mg, 0.39 mmol) および CS₂CO₃ (381 mg, 1.2 mmol) の懸濁液に、N₂ 下での室温で Pd(dppf)Cl₂·DCM (32 mg, 0.04 mmol) を加えた。反応物を一晩 120 °C で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 15:1) による精製によって、白色固形物として 40 mg (54%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₁₂H₁₄O₂, 191; Found, 191。

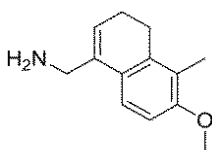
20

【1338】

調製物 98c: (6-メトキシ-5-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン、塩酸塩

【1339】

【化401】



30

【1340】

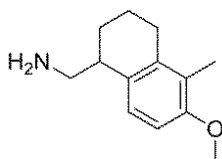
表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 98b から 42% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₇NO, 204; Found, 204。

【1341】

調製物 98d: (6-メトキシ-5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミン

【1342】

【化402】



40

【1343】

表題化合物を、調製物 3e のための基本手順に従って調製物 98c から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₃H₁₉NO, 206; Found, 206。

50

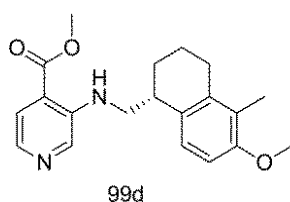
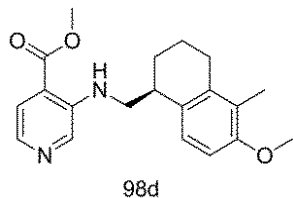
【1344】

調製物98d：メチル3-（{[(1S)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸塩；
および

調製物99d：メチル3-（[(1R)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸塩

【1345】

【化403】



10

【1346】

表題化合物のラセミ化合物を、調製物1eのための基本手順に従って調製物99cから43%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₁FN₂O₃, 345; Found, 345。

キラルHPLC（カラム：Chiralcel：OJ-H 5μm 4.6*250mm、移動相：CO₂：MeOH=70：30、F：1.0mL/分、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、40%収率の調製物99d（2.17分）および28%収率の調製物98d（3.10分）を得た。

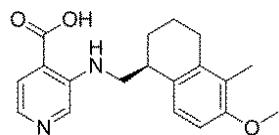
20

【1347】

実施例98：3-（{[(1S)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1348】

【化404】



30

【1349】

表題化合物を、実施例1のための基本手順に従って調製物98dから63%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 1.70-1.77（3H, m），1.83-1.86（1H, m），2.03（3H, s），2.52-2.56（1H, m），2.63-2.67（1H, m），3.03-3.06（1H, m），3.40-3.45（1H, m），3.50-3.55（1H, m），3.74（3H, s），6.78（1H, d, J = 8.4 Hz），7.12（1H, d, J = 8.4 Hz），7.56（1H, d, J = 4.8 Hz），7.83（1H, d, J = 4.8 Hz），8.36（1H, s）。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂O₃, 327; Found, 327。

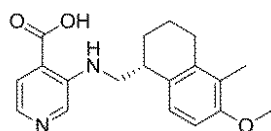
40

【1350】

実施例99：3-（{[(1R)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1351】

【化 4 0 5】



【1 3 5 2】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 99d から 93% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.70–1.77 (3H, m), 1.83–1.86 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.52–2.56 (1H, m), 2.63–2.67 (1H, m), 3.03–3.06 (1H, m), 3.40–3.45 (1H, m), 3.50–3.55 (1H, m), 3.74 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₂N₂O₃, 327; Found, 327。

10

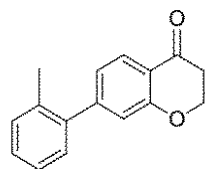
【1 3 5 3】

調製物 100a : 7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

【1 3 5 4】

20

【化 4 0 6】



【1 3 5 5】

ジオキサン (30 mL) 中の 7-ブロモ-4-クロマノン (2.0 g、8.8 mmol) の溶液に、2-メチルフェニルボロン酸 (1.8 g、13.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.5 g、0.44 mmol) および Na₂CO₃ (2.8 g、26.4 mmol) を加えた。混合物を、一晩窒素下において 85℃ で攪拌した。混合物を、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製し、オフホワイト固形物として 2.1 g (定量) の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : δ 2.29 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19–7.32 (m, 4H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。[M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄O₂, 239; Found, 239。

30

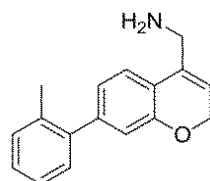
【1 3 5 6】

調製物 100b : [7-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-4-イル]メタンアミン [7-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-4-イル]メタンアミン、塩酸塩

40

【1 3 5 7】

【化 4 0 7】



【1 3 5 8】

表題化合物を、調製物 3a のための基本手順に従って、調製物 100a から 47% の収

50

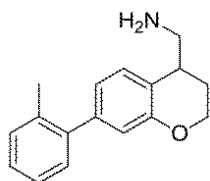
率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₇NO、252; Found、252。

【1359】

調製物100c: [7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【1360】

【化408】



10

【1361】

表題化合物を、調製物3eのための基本手順に従って調製物100bから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉NO、254; Found、254。

【1362】

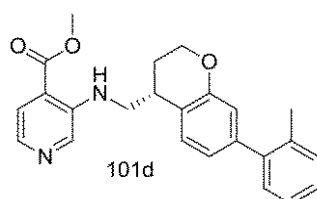
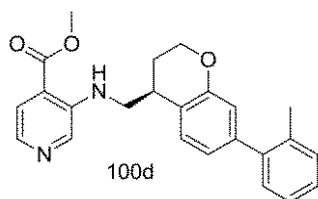
調製物100d: メチル3-({ [(4S)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩; および

20

調製物101d: メチル3-([(4R)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1363】

【化409】



30

【1364】

表題化合物のラセミ化合物(440mg)を、調製物1eのための基本手順に従って調製物100cから25%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₃、389; Found、389。

【1365】

キラルHPLC(カラム: Chiralcel: IC 5um、4.6*250mm、移動相: Hex: EtOH=70:30、F: 1.0mL/分、W: 230nm、T: 30℃)による分離によって、無色油としてそれぞれ、179mg(41%)の調製物100d(7.49分)および189mg(43%)の調製物101d(8.82分)を得た。

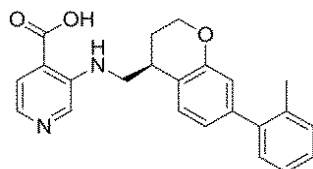
40

【1366】

実施例100: 3-([(4S)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1367】

【化 4 1 0】



【1 3 6 8】

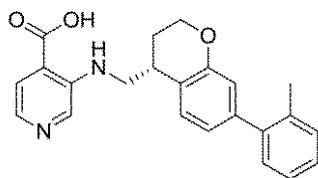
表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 1 0 0 d から 8 0 % の収率で調製した。¹ H NMR (4 0 0 M H z、DMSO-d₆) : δ 1. 8 8 – 1. 9 6 (m, 1 H), 2. 0 2 – 2. 0 9 (m, 1 H), 2. 2 3 (s, 3 H), 3. 1 6 – 3. 2 1 (m, 1 H), 3. 5 4 – 3. 5 9 (m, 1 H), 3. 7 4 – 3. 7 9 (m, 1 H), 4. 1 7 – 4. 2 8 (m, 2 H), 6. 7 2 (d, J = 1. 6 H z, 1 H), 6. 8 2 (dd, J = 7. 6 H z, 1. 6 H z, 1 H), 7. 1 6 – 7. 1 7 (m, 1 H), 7. 2 0 – 7. 2 8 (m, 3 H), 7. 3 7 (d, J = 7. 6 H z, 1 H), 7. 5 8 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 7. 8 6 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 8. 4 5 (s, 1 H)。[M+H]
calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Found, 375。

【1 3 6 9】

実施例 1 0 1 : 3 – ({ [(4 R) – 7 – (2 – メチルフェニル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 2 H – 1 – ベンゾピラン – 4 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボン酸

【1 3 7 0】

【化 4 1 1】



【1 3 7 1】

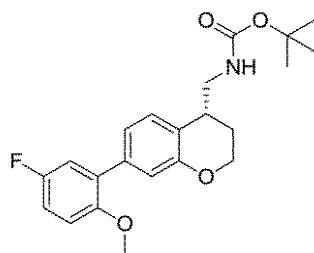
表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 1 0 1 d から 7 4 % の収率で調製した。¹ H NMR (4 0 0 M H z、DMSO-d₆) : δ 1. 8 8 – 1. 9 6 (m, 1 H), 2. 0 0 – 2. 0 9 (m, 1 H), 2. 2 3 (s, 3 H), 3. 1 7 – 3. 2 2 (m, 1 H), 3. 5 4 – 3. 6 2 (m, 1 H), 3. 7 4 – 3. 7 9 (m, 1 H), 4. 1 7 – 4. 2 9 (m, 2 H), 6. 7 2 (d, J = 1. 6 H z, 1 H), 6. 8 2 (dd, J = 7. 6 H z, 1. 6 H z, 1 H), 7. 1 5 – 7. 1 7 (m, 1 H), 7. 2 0 – 7. 2 9 (m, 3 H), 7. 3 7 (d, J = 7. 6 H z, 1 H), 7. 5 8 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 7. 8 6 (d, J = 4. 8 H z, 1 H), 8. 4 5 (s, 1 H)。[M+H]
calcd for C₂₃H₂₂N₂O₃, 375; Found, 375。

【1 3 7 2】

調製物 1 0 2 a : t e r t – ブチル N – { [(4 R) – 7 – (5 – フルオロ – 2 – メトキシフェニル) – 3 , 4 – ジヒドロ – 2 H – 1 – ベンゾピラン – 4 – イル] メチル } カルバミン酸塩

【1 3 7 3】

【化 4 1 2】



【1 3 7 4】

10

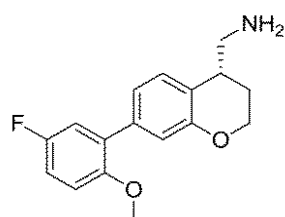
表題化合物を、調製物 4 3 a のための手順に従って、5-フルオロ-2-メトキシフェニル硼酸および調製物 1 8 d から 80 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₆FN₂O₄, 388; Found, 388。

【1 3 7 5】

調製物 1 0 2 b: [(4R)-7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【1 3 7 6】

【化 4 1 3】



20

【1 3 7 7】

表題化合物を、調製物 4 3 b のための手順に従って、調製物 1 0 2 a から 78 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈FN₂O₂, 288; Found, 288。

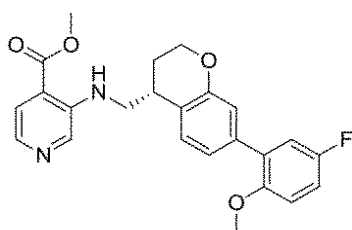
【1 3 7 8】

30

調製物 1 0 2 c: メチル 3-({[(4R)-7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1 3 7 9】

【化 4 1 4】



40

【1 3 8 0】

表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 0 2 b から 56 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₄, 423; Found, 423。

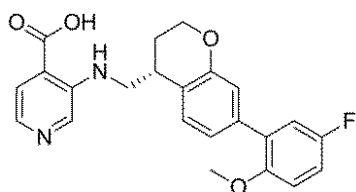
【1 3 8 1】

実施例 1 0 2: 3-({[(4R)-7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

50

【1382】

【化415】



【1383】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物102cから90%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–1.94 (1H, m), 2.00–2.04 (1H, m), 3.15–3.19 (1H, m), 3.51–3.56 (1H, m), 3.72–3.76 (4H, m), 4.19–4.25 (2H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07–7.17 (3H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.44 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁FN₂O₄、409; Found、409。

10

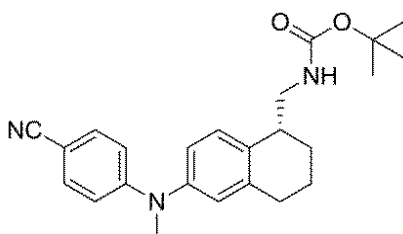
【1384】

調製物103a: tert-ブチル N- { [(1R) - 6 - [(4-シアノフェニル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバミン酸塩

20

【1385】

【化416】



30

【1386】

表題化合物を、調製物6eのための基本手順に従って、調製物6dおよび4-シアノ-N-メチルアニリンから47%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₉N₃O₂、392; found 392。

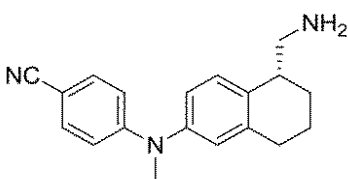
【1387】

調製物103b: 4- { [(5R) - 5 - (アミノメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] (メチル) アミノ } ベンゾニトリル

【1388】

【化417】

40



【1389】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物103aから95%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₁N₃、292; Found、292。

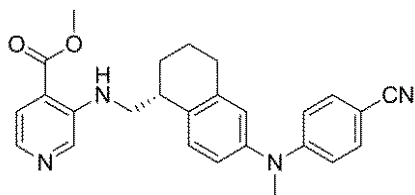
50

【1390】

調製物103c：メチル3-（{[(1R)-6-[(4-シアノフェニル)（メチル）アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸塩

【1391】

【化418】



10

【1392】

表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物103bから68%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₆H₂₆N₄O₂, 427; Found, 427。

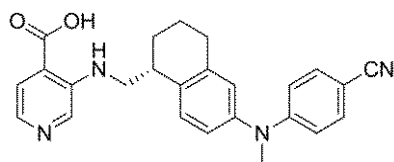
【1393】

実施例103：3-（{[(1R)-6-[(4-シアノフェニル)（メチル）アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

20

【1394】

【化419】



【1395】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物103cから48%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.62–1.87 (4H, m), 2.69–2.75 (2H, m), 3.05–3.11 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.45–3.51 (1H, m), 3.60–3.68 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.98–7.03 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.37 (1H, s), 13.37 (1H, br s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₄N₄O₂, 436; Found, 413。

30

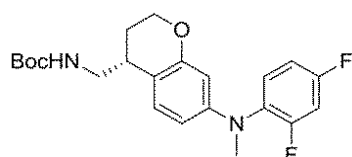
【1396】

調製物104a：tert-ブチルN-（{[(4R)-7-[(2,4-ジフルオロフェニル)（メチル）アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

40

【1397】

【化420】



【1398】

50

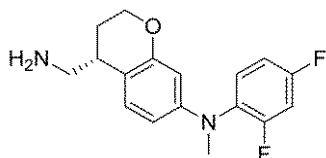
表題化合物を、調製物 6 e のための基本手順に従って、調製物 1 8 d および 2, 4-ジフルオロ-N-メチルアニリンから 29% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₆F₂N₂O₃, 405; found 405。

【1399】

調製物 104b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1400】

【化421】



10

【1401】

表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 104a から 78% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈F₂N₂O, 305; Found, 305。

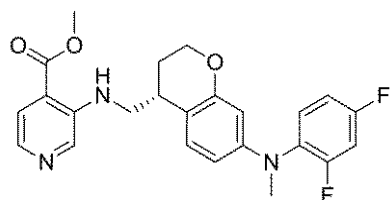
【1402】

調製物 104c: メチル 3-({[(4R)-7-[(2, 4-ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【1403】

【化422】



【1404】

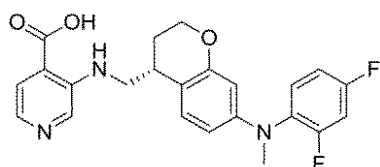
表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 104b から 70% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₁F₂N₃O₃, 440; Found, 440。

【1405】

実施例 104: 3-({[(4R)-7-[(2, 4-ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1406】

【化423】



40

【1407】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 104c から 34% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.86 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.42-3.46 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 6.00 (1H, d, J =

50

2.4 Hz), 6.14 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.07–7.16 (2H, m), 7.31–7.40 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for $C_{23}H_{21}F_2N_3O_3$, 426; Found, 426.

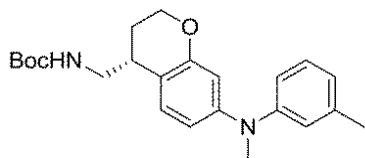
【1408】

調製物105a: tert-ブチルN- {[(4R)-7-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1409】

10

【化424】



【1410】

表題化合物を、調製物6eのための基本手順に従って、調製物18dおよび3-メチル-N-メチルアニリンから33%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{23}H_{30}N_2O_3$, 383; found 383.

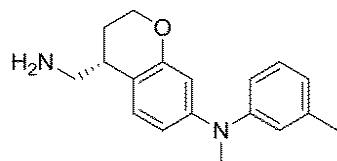
20

【1411】

調製物105b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-メチル-N-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1412】

【化425】



30

【1413】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物105aから93%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{18}H_{22}N_2O$, 283; Found, 283.

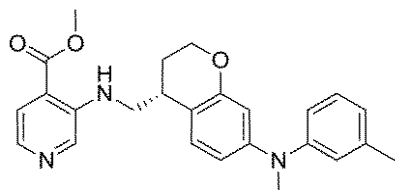
【1414】

調製物105c: 3-([(4R)-7-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1415】

【化426】

40



【1416】

表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物105bから77%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{25}H_{27}N_3O_3$, 418; Found, 418.

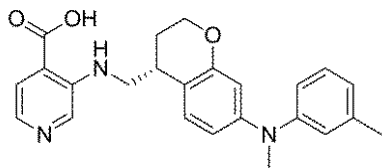
50

【1417】

実施例105：3-（{[(4R)-7-[メチル（3-メチルフェニル）アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1418】

【化427】



10

【1419】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物105cから39%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.86–1.87 (1H, m), 1.96–1.98 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.04–3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.43–3.50 (1H, m), 3.64–3.69 (1H, m), 4.11–4.18 (2H, m), 6.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.76–6.83 (3H, m), 7.13–7.18 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。

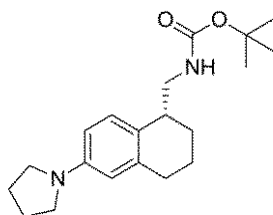
20

【1420】

調製物106a: tert-ブチルN-{[(1R)-6-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1421】

【化428】



30

【1422】

トルエン (10 mL) 中の調製物6d (200 mg、0.59 mmol)、ピロリジン (84 mg、1.18 mmol)、JohnPhos (27 mg、0.09 mmol) および t-BuONa (57 mg、0.59 mmol) の懸濁液に、N₂ 下で Pd₂dba₃ (55 mg、0.06 mmol) を加え、反応物を3時間還流させた。反応物を、濾過し、濃縮した。HPLCによる精製によって、黄色油として144 mg (73%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₃₀N₂O₂, 331; Found, 331。

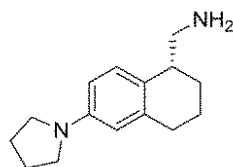
40

【1423】

調製物106b: [(1R)-6-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メタンアミン

【1424】

【化 4 2 9】



【1 4 2 5】

表題化合物を、調製物 4 3 b のための手順に従って、調製物 1 0 6 a から 9 5 % の収率で調製した。[M+H] cal c ' d f o r $C_{15}H_{22}N_2$ 、2 3 1 ; F o u n d

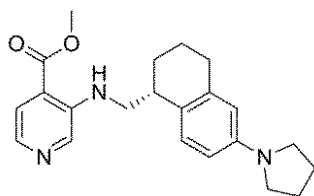
10

【1 4 2 6】

調製物 1 0 6 c : メチル 3 - ([(1 R) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸塩

【1 4 2 7】

【化 4 3 0】



20

【1 4 2 8】

表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 0 6 b から 1 9 % の収率で調製した。[M+H] cal c ' d f o r $C_{22}H_{27}N_3O_2$ 、3 6 6 ; F o u n d

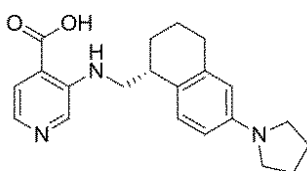
【1 4 2 9】

実施例 1 0 6 : 3 - ([(1 R) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【1 4 3 0】

30

【化 4 3 1】



【1 4 3 1】

表題化合物を、実施例 1 のための基本手順に従って調製物 1 0 6 c から 1 5 % の収率で調製した。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) : δ 1 . 6 1 - 1 . 6 2 (1 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 7 8 (3 H , m) , 1 . 8 9 - 1 . 9 4 (4 H , m) , 2 . 6 3 - 2 . 6 6 (2 H , m) , 2 . 9 5 - 2 . 9 7 (1 H , m) , 3 . 1 4 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 3 . 3 8 - 3 . 4 9 (2 H , m) , 6 . 2 3 (1 H , s) , 6 . 3 4 (1 H , d , J = 6 . 0 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 5 5 - 7 . 5 6 (1 H , d , J = 4 . 5 H z) , 7 . 7 7 - 7 . 7 8 (1 H , d , J = 4 . 8 H z) , 8 . 2 3 (1 H , s) . [M+H] cal c ' d f o r $C_{21}H_{25}N_3O_2$ 、3 5 2 ; F o u n d、3 5 2 .

40

【1 4 3 2】

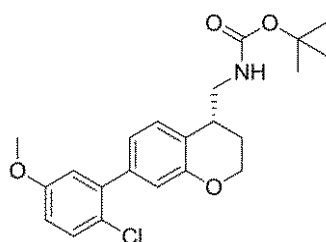
調製物 1 0 7 a : t e r t - ブチル N - { [(4 R) - 7 - (2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } カルバミ

50

ン酸塩

【1433】

【化432】



10

【1434】

表題化合物を、調製物43aのための手順に従って、2-クロロ-5-メトキシフェニルボロン酸および調製物18dから68%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₆ClNO₄, 404; Found, 404。

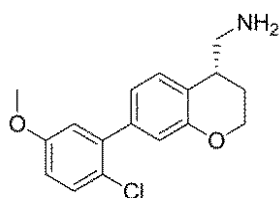
【1435】

調製物107b: [(4R)-7-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【1436】

【化433】

20



【1437】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物107aから79%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈ClNO₂, 304; Found, 304。

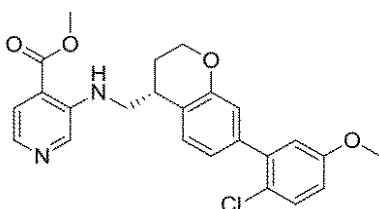
30

【1438】

調製物107c: メチル3-({ [(4R)-7-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1439】

【化434】



40

【1440】

表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物107bから48%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃ClN₂O₄, 439; Found, 439。

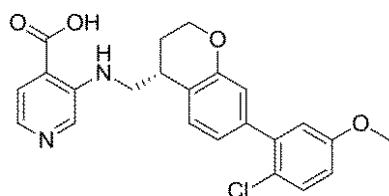
【1441】

実施例107: 3-({ [(4R)-7-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

50

【1442】

【化435】



【1443】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物107cから84%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.90–1.95 (1H, m), 2.02–2.06 (1H, m), 3.18–3.21 (1H, m), 3.53–3.59 (1H, m), 3.74–3.79 (4H, m), 4.19–4.28 (2H, m), 6.84 (1H, s), 6.90–6.97 (3H, m), 7.40–7.44 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.47 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁ClN₂O₄ (425); Found, 425。

10

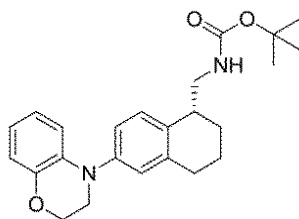
【1444】

調製物108a: tert-ブチルN- {[(1R)-6- (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバミン酸塩

20

【1445】

【化436】



30

【1446】

表題化合物を、調製物9aのための基本手順に従って、調製物6dおよび3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジンから58%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₃₀N₂O₃, 395; Found, 395。

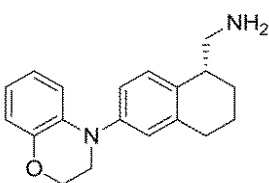
【1447】

調製物108b: [(1R)-6- (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-4-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

【1448】

【化437】

40



【1449】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物108aから93%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₂N₂O, 295; Found, 295。

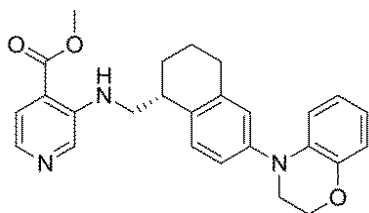
50

【1450】

調製物108c：メチル3-（{[(1R)-6-（3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸塩

【1451】

【化438】



10

【1452】

表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物108bから55%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₆H₂₇N₃O₃、430; Found、430。

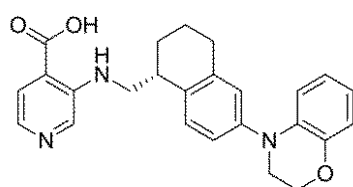
【1453】

実施例108：3-（{[(1R)-6-（3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

20

【1454】

【化439】



【1455】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物108cから86%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.65–1.70 (1H, m), 1.79–1.85 (3H, m), 2.69–2.73 (2H, m), 3.08–3.11 (1H, m), 3.43–3.49 (1H, m), 3.58–3.65 (3H, m), 4.22 (2H, t, J = 4.0 Hz), 6.67–6.71 (2H, m), 6.76–6.81 (2H, m), 6.97–7.01 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.37 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₅N₃O₃、416; Found、416。

30

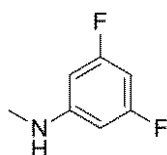
【1456】

調製物109a：3,5-ジフルオロ-N-メチルアニリン

40

【1457】

【化440】



【1458】

HCOOH (15 mL) 中の3,5-ジフルオロアニリン (5.0 g、38.7 mmol)

50

1) の溶液を、4 時間加熱還流した。混合物を、氷水に注ぎ、0.5 時間攪拌した。白色固形物を、濾過によって回収し、真空下で乾燥して、4.8 g (79%) の粗製の N-(3, 5-ジフルオロフェニル)ホルムアミドを得た。乾燥した THF (50 mL) 中の LiAlH₄ (3.0 g, 78.9 mmol) の溶液に、乾燥した THF (50 mL) 中の N-(3, 5-ジフルオロフェニル)ホルムアミド (4.8 g, 30.6 mmol) の溶液を加えた。混合物を、一晩攪拌し、その後、水 (3.0 mL)、水性の 10% の NaOH (3.0 mL) および水 (9.0 mL) の追加でクエンチした。反応混合物を、濾過し、EtOAc で抽出した。有機物を、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、薄い赤油として 3.8 g (86%) の表題化合物を得た。

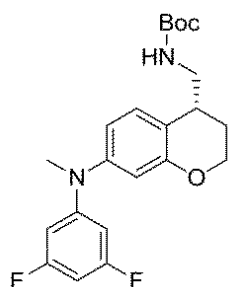
【1459】

10

調製物 109b: tert-ブチル N-{[(4R)-7-[(3, 5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1460】

【化441】



20

【1461】

表題化合物を、調製物 6e のための基本手順に従って調製物 18d および調製物 109a から 74% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₆F₂N₂O₃, 405; found 405。

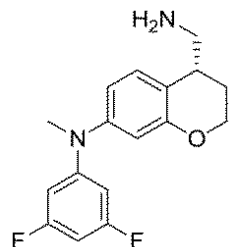
【1462】

調製物 109c: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

30

【1463】

【化442】



【1464】

40

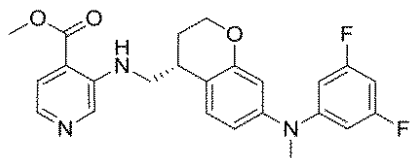
表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 109b から 94% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₈F₂N₂O, 305; Found, 305。

【1465】

調製物 109d: 3-({[(4R)-7-[(3, 5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1466】

【化 4 4 3】



【1 4 6 7】

表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 0 9 c から 3 8 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃F₂N₃O₃、440; Found、440。

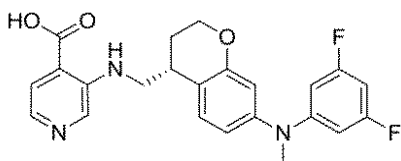
10

【1 4 6 8】

実施例 1 0 9 : 3 - ({ [(4 R) - 7 - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【1 4 6 9】

【化 4 4 4】



20

【1 4 7 0】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 0 9 c から 8 6 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.88-1.92 (1H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.51-3.56 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.34-6.37 (2H, m), 6.45-6.50 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.42 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁F₂N₃O₃、426; Found、426。

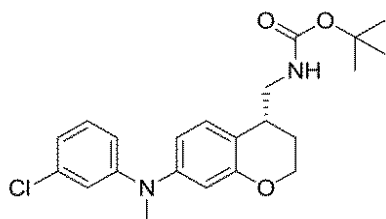
30

【1 4 7 1】

調製物 1 1 0 a : tert-ブチル N - { [(4 R) - 7 - [(3 - クロロフェニル) (メチル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } カルバミン酸塩

【1 4 7 2】

【化 4 4 5】



40

【1 4 7 3】

表題化合物を、調製物 6 e のための基本手順に従って、調製物 1 8 d および 3 - クロロ - N - メチルアニリンから 3 7 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₇ClN₂O₃、403; found 403。

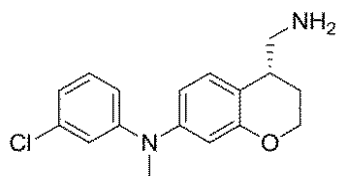
【1 4 7 4】

50

調製物 110b: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(3-クロロフェニル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1475】

【化446】



10

【1476】

表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 110a から 79% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₇H₁₉ClN₂O (303); Found, 303.

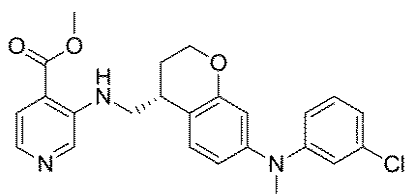
【1477】

調製物 110c: 3-({[(4R)-7- [(3-クロロフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1478】

【化447】

20



【1479】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 110b から 50% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄ClN₃O₃ (438); Found, 438.

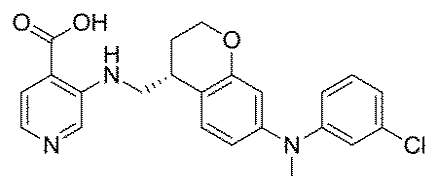
30

【1480】

実施例 110: 3-({[(4R)-7- [(3-クロロフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1481】

【化448】



40

【1482】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 110c から 82% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.86-1.90 (1H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.16-4.24 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.62-6.64 (1H, m), 6.79-6.85 (3H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7

50

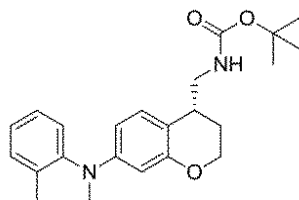
. 57 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.42 (1H, s). [M+H] calc'd for $C_{23}H_{22}ClN_3O_3$; 424; Found, 424.

【1483】

調製物 111a: tert-ブチル N- { [(4R) -7- [メチル (2-メチルフェニル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

【1484】

【化449】



10

【1485】

表題化合物を、調製物 9a のための基本手順に従って、調製物 18d および N, 2-ジメチルアニリンから 27% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{23}H_{30}N_2O_3$; 383; found 383.

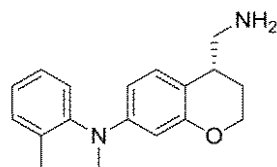
20

【1486】

調製物 111b: (4R) -4- (アミノメチル) -N-メチル-N- (2-メチルフェニル) -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1487】

【化450】



30

【1488】

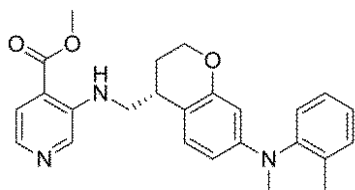
表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 111a から 96% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{18}H_{22}N_2O$; 283; Found, 283.

【1489】

調製物 111c: メチル 3- ({ [(4R) -7- [メチル (2-メチルフェニル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1490】

【化451】



40

【1491】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 111b から 11% の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{25}H_{27}N_3O_3$; 418; Found

50

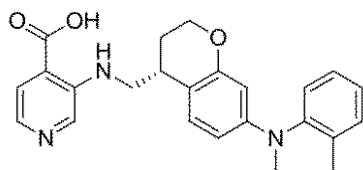
d、418。

【1492】

実施例111：3-（{[(4R)-7-[メチル（2-メチルフェニル）アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1493】

【化452】



10

【1494】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物111cから58%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.83-1.93 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.07 (3H, m), 2.97-3.01 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.37-3.45 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 5.84 (1H, s), 5.98-6.00 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09-7.11 (1H, m), 7.18-7.32 (3H, m), 7.56 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。

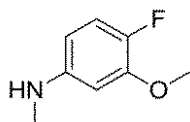
20

【1495】

調製物112a：4-フルオロ-3-メトキシ-N-メチルアニリン

【1496】

【化453】



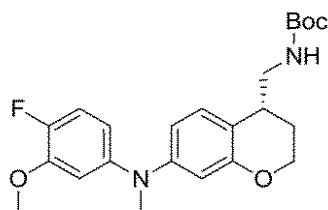
30

【1497】

表題化合物を、調製物109aのための基本手順に従って、4-フルオロ-3-メトキシアニリンから75%の収率で調製した。調製物112b：tert-ブチルN-{[(4R)-7-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1498】

【化454】



40

【1499】

表題化合物を、調製物9aのための基本手順に従って調製物18dおよび調製物112aから49%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₉FN₂O₄, 417; found 417。

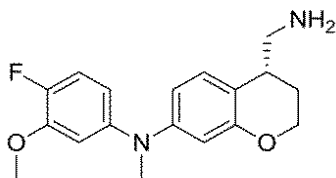
【1500】

50

調製物 112c: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1501】

【化455】



10

【1502】

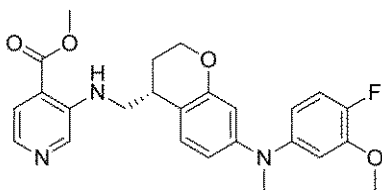
表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 112b から 94% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₁FN₂O₂, 317; Found, 317.

【1503】

調製物 112d: メチル 3-({[(4R)-7-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1504】

【化456】



20

【1505】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 112c から 66% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆FN₃O₄, 450; Found, 450.

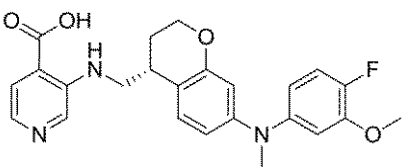
30

【1506】

実施例 112: 3-({[(4R)-7-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1507】

【化457】



40

【1508】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 112d から 78% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.82-1.87 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 3.03-3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.43-3.50 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 6.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz)

50

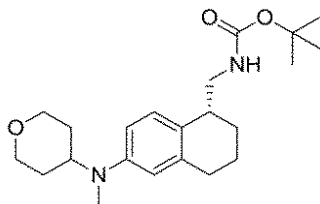
), 7.84 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.39 (1H, s). $[M+H]^+$ calc'd for $C_{24}H_{24}FN_3O_4$, 438; Found, 438.

【1509】

調製物 113a: tert-ブチル N- { [(1R) - 6 - [メチル (オキサン-4-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバミン酸塩

【1510】

【化458】



10

【1511】

トルエン (10 mL) 中の調製物 6d (400 mg, 1.18 mmol) の溶液に、N-メチルオキサン-4-アミン (270 mg, 2.36 mmol)、 CS_2CO_3 (770 mg, 2.36 mmol)、BINAP (38 mg, 0.06 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0.06 mmol) を加えた。混合物を、 N_2 下での 100 °C で一晩攪拌した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、HPLC によって精製し、黄色のゴム状物として 70 mg (15%) の表題化合物を得た。 $[M+H]^+$ calc'd for $C_{22}H_{34}N_2O_3$, 375; Found, 375.

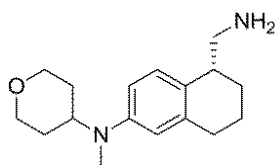
20

【1512】

調製物 113b: N- [(5R) - 5 - (アミノメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - N-メチルオキサン-4-アミン

【1513】

【化459】



30

【1514】

表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 113a から 99% の収率で調製した。 $[M+H]^+$ calc'd for $C_{17}H_{26}N_2O$, 275; Found, 275.

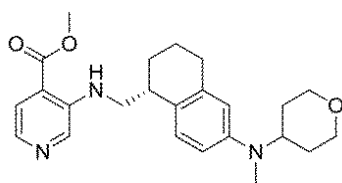
【1515】

調製物 113c: メチル 3 - ([(1R) - 6 - [メチル (オキサン-4-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【1516】

【化460】



【1517】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 113b から 26% の収率で

50

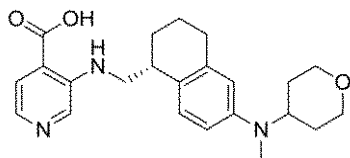
調製した。[M+H] calc'd for $C_{24}H_{31}N_3O_3$ 、410; Found、410。

【1518】

実施例113: 3-([(1R)-6-[メチル(オキサン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1519】

【化461】



10

【1520】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物113cから10%の収率で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.61–1.68 (3H, m), 1.83–2.06 (6H, m), 2.87–2.94 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.34–3.44 (2H, m), 3.62–3.65 (2H, m), 3.81–3.90 (1H, m), 4.01–4.06 (2H, m), 7.28–7.30 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89–7.91 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz)。[M+H] calc'd for $C_{23}H_{29}N_3O_3$ 、396; Found、396。

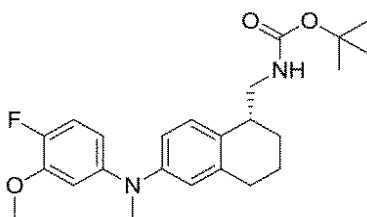
20

【1521】

調製物114a: tert-ブチルN-{ [(1R)-6-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル) (メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1522】

【化462】



30

【1523】

表題化合物を、調製物6eのための基本手順に従って調製物6dおよび調製物112aから41%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{24}H_{31}FN_2O_3$ 、415; found 415。

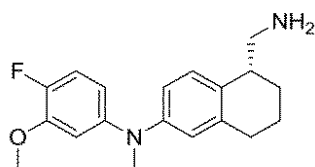
40

【1524】

調製物114b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【1525】

【化 4 6 3】



【1 5 2 6】

表題化合物を、調製物 4 3 b のための手順に従って、調製物 1 1 4 a から 8 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₉H₂₃FN₂O、315; Found、315。

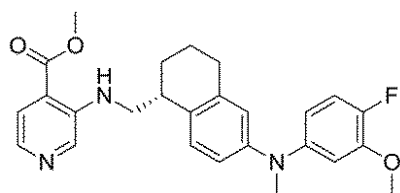
10

【1 5 2 7】

調製物 1 1 4 c: メチル 3-({[(1R)-6-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1 5 2 8】

【化 4 6 4】



20

【1 5 2 9】

表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 1 4 b から 6 2 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₆H₂₈FN₃O₃、450; Found、450。

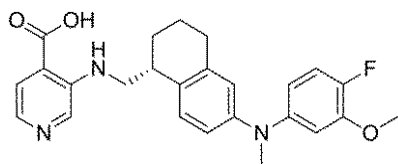
【1 5 3 0】

実施例 1 1 4: 3-({[(1R)-6-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

30

【1 5 3 1】

【化 4 6 5】



【1 5 3 2】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 1 4 c から 9 8 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.64–1.84 (4H, m), 2.64–2.68 (2H, m), 3.03–3.06 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.38–3.45 (1H, m), 3.54–3.58 (1H, m), 3.76 (3H, s), 6.46–6.50 (1H, m), 6.70–6.78 (3H, m), 7.06–7.11 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆FN₃O₃、436; Found、436。

40

【1 5 3 3】

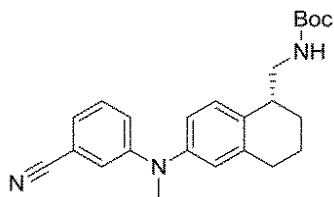
調製物 1 1 5 a: tert-ブチル N-({[(1R)-6-[(3-シアノフェニル)(

50

メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバミン酸塩

【1534】

【化466】



10

【1535】

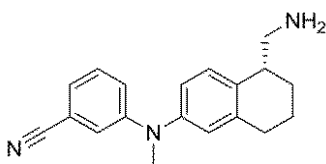
表題化合物を、調製物9aのための基本手順に従って、調製物6eおよび3-シアノ-N-メチルアニリンから36%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{24}H_{29}N_3O_2$ 、392; found 392。

【1536】

調製物115b: 3- { [(5R)-5-(アミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] (メチル) アミノ} ベンゾニトリル

【1537】

【化467】



20

【1538】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物115aから97%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{19}H_{21}N_3$ 、292; Found、292。

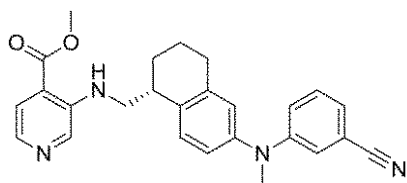
【1539】

調製物115c: メチル3-({ [(1R)-6- [(3-シアノフェニル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

30

【1540】

【化468】



40

【1541】

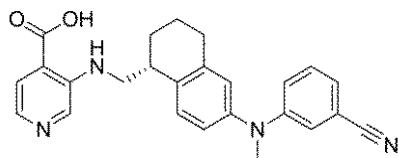
表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物115bから69%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{26}H_{26}N_4O_2$ 、427; Found、427。

【1542】

実施例115: 3-({ [(1R)-6- [(3-シアノフェニル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1543】

【化 4 6 9】



【1 5 4 4】

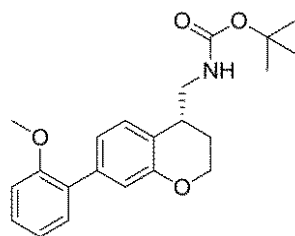
表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 1 5 c から 7 6 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 6 6 – 1. 8 7 (4 H, m), 2. 7 2 – 2. 7 4 (2 H, m), 3. 1 1 – 3. 1 7 (1 H, m), 3. 2 5 (3 H, s), 3. 5 1 – 3. 5 3 (1 H, m), 3. 6 2 – 3. 6 5 (1 H, m), 6. 9 5 – 6. 9 6 (2 H, m), 7. 0 2 – 7. 0 4 (1 H, m), 7. 1 2 – 7. 1 6 (2 H, m), 7. 3 2 – 7. 3 7 (2 H, m), 7. 7 7 (1 H, d, $J = 5. 2$ Hz), 7. 9 1 (1 H, t, $J = 5. 6$ Hz), 8. 4 2 (1 H, s)。[M+H] $^{+}$ calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 、413; Found、413。

【1 5 4 5】

調製物 1 1 6 a : tert-ブチル N- { [(4 R) - 7 - (2-メトキシフェニル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

【1 5 4 6】

【化 4 7 0】



【1 5 4 7】

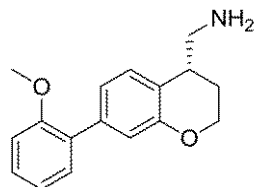
表題化合物を、調製物 4 3 a のための手順に従って、2-メトキシフェニルボロン酸および調製物 1 8 d から 8 3 % の収率で調製した。[M+H] $^{+}$ calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 、370; Found、370。

【1 5 4 8】

調製物 1 1 6 b : [(4 R) - 7 - (2-メトキシフェニル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メタンアミン

【1 5 4 9】

【化 4 7 1】



【1 5 5 0】

表題化合物を、調製物 4 3 b のための手順に従って、調製物 1 1 6 a から定量的収率で調製した。[M+H] $^{+}$ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 、270; Found、270。

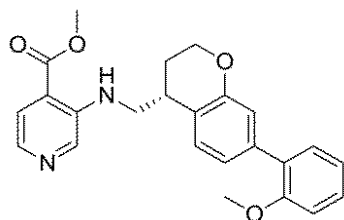
【1 5 5 1】

調製物 1 1 6 c : メチル 3 - ({ [(4 R) - 7 - (2-メトキシフェニル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボ

ン酸塩

【1552】

【化472】



10

【1553】

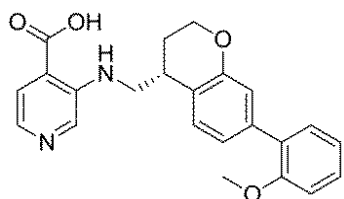
表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物116bから57%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₄N₂O₄、405; Found、405。

【1554】

実施例116: 3-({[(4R)-7-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1555】

【化473】



20

【1556】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物116cから75%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 1.90-1.93 (1H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 6.87 (1H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.45 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₂N₂O₄、391; Found、391。

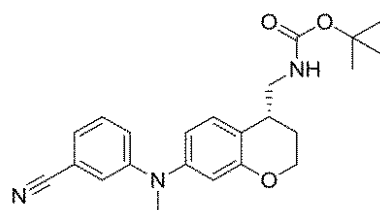
30

【1557】

調製物117a: tert-ブチルN-({[(4R)-7-[(3-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1558】

【化474】



40

【1559】

表題化合物を、調製物9aのための基本手順に従って、調製物18dおよび3-シアノ

50

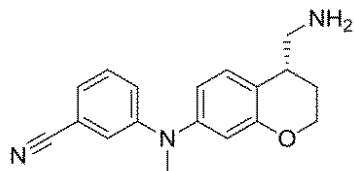
ーN-メチルアニリンから55%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₇N₃O₃, 394; Found, 394。

【1560】

調製物117b: 3- {[(4R)-4-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] (メチル) アミノ} ベンズニトリル

【1561】

【化475】



10

【1562】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物117aから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₁₉N₃O, 294; Found, 294。

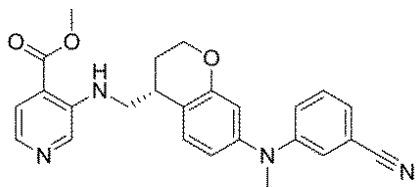
【1563】

調製物117c: メチル3- ({[(4R)-7- [(3-シアノフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【1564】

【化476】



【1565】

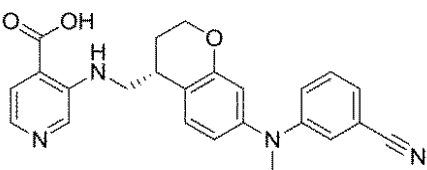
表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物117bから56%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₄N₄O₃, 429; Found, 429。

【1566】

実施例117: 3- ({[(4R)-7- [(3-シアノフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1567】

【化477】



40

【1568】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物117cから85%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.88-1.98 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.49-3.54 (1H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 6.57 (1H, d, J =

50

2.4 Hz), 6.65–6.68 (1H, m), 7.09–7.12 (1H, m), 7.18–7.20 (2H, m), 7.32–7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.41 (1H, s). $[M+H]^+$ calc'd for $C_{24}H_{22}N_4O_3$, 415; Found, 415.

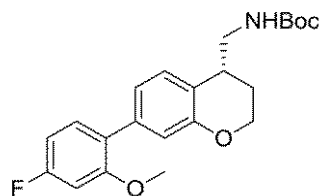
【1569】

調製物118a: tert-ブチルN- {[(4R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} カルバミン酸塩

【1570】

10

【化478】



【1571】

表題化合物を、調製物43aのための手順に従って、4-フルオロ-2-メトキシフェニルボロン酸および調製物18dから60%の収率で調製した。 $[M+H]^+$ calc'd for $C_{22}H_{26}FNO_4$, 388; Found, 388. $[M+H]^+$ calc'd for $C_{22}H_{26}FNO_4$, 388; Found, 388.

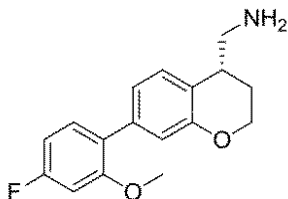
20

【1572】

調製物118b: [(4R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メタンアミン

【1573】

【化479】



30

【1574】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物118aから95%の収率で調製した。 $[M+H]^+$ calc'd for $C_{17}H_{18}FN_2O_4$, 288; Found, 288.

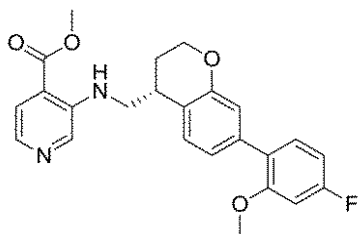
【1575】

調製物118c: メチル3-({[(4R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【1576】

【化 4 8 0】



【1 5 7 7】

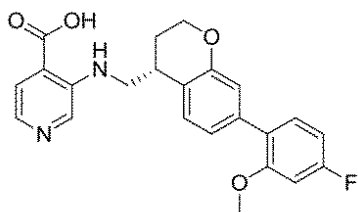
表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 1 8 b から 6 3 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₃FN₂O₄, 423; Found, 423。

【1 5 7 8】

実施例 1 1 8 : 3 - ({ [(4 R) - 7 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【1 5 7 9】

【化 4 8 1】



【1 5 8 0】

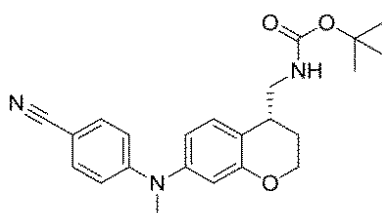
表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 1 8 c から 6 7 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.91 - 2.03 (2H, m), 3.15 - 3.18 (1H, m), 3.51 - 3.60 (1H, m), 3.72 - 3.77 (4H, m), 4.16 - 4.24 (2H, m), 6.80 - 6.85 (2H, m), 6.92 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 11.2 Hz), 7.25 - 7.29 (1H, m), 3.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.45 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₁FN₂O₄, 409; Found, 409。

【1 5 8 1】

調製物 1 1 9 a : tert - ブチル N - { [(4 R) - 7 - [(4 - シアノフェニル) (メチル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } カルバミン酸塩

【1 5 8 2】

【化 4 8 2】



【1 5 8 3】

10

20

30

40

50

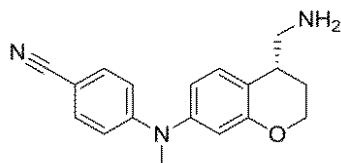
表題化合物を、調製物 9 a のための基本手順に従って、調製物 1 8 d および 4-シアノ-N-メチルアニリンから 57% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₇N₃O₃, 394; Found, 394。

【1584】

調製物 119 b: 4- { [(4R)-4-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] (メチル) アミノ } ベンゾニトリル

【1585】

【化483】



10

【1586】

表題化合物を、調製物 43 b のための手順に従って、調製物 119 a から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₁₈H₁₉N₃O, 294; Found, 294。

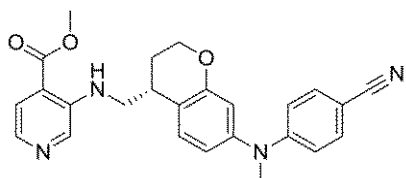
【1587】

調製物 119 c: メチル 3- ({ [(4R)-7- [(4-シアノフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【1588】

【化484】



【1589】

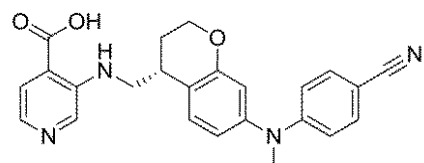
表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 119 b から 50% の収率で調製した。[M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₄N₄O₃, 429; Found, 429。

【1590】

実施例 119: 3- ({ [(4R)-7- [(4-シアノフェニル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1591】

【化485】



【1592】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 119 c から 88% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.92-1.94 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.52-3.57 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 6.67 (1H, d, J =

40

50

2.0 Hz), 6.73–6.79 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.54–7.59 (3H, m), 7.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.43 (1H, s). [M+H] calc'd for $C_{24}H_{22}N_4O_3$, 415; Found, 415.

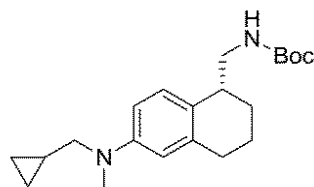
【1593】

調製物120a: tert-ブチルN- {[(1R) -6- [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバミン酸塩

【1594】

【化486】

10



【1595】

トルエン (10 mL) 中の調製物6d (0.5 g、1.47 mmol) の溶液に、N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルアミン塩酸塩 (0.36 g、2.94 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (28 mg、0.029 mmol)、キサントホス (51 mg、0.088 mmol) および CS_2CO_3 (2.4 g、7.35 mmol) を加えた。混合物を、4時間130℃で密封管中で加熱した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 9:1 から 4:1) によって精製し、赤油として48 mg (9%) の表題化合物を得た。[M+H] calc'd for $C_{21}H_{32}N_2O_2$, 345; Found, 345.

20

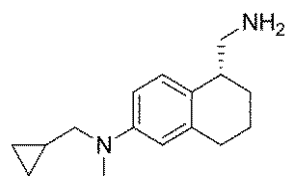
【1596】

調製物120b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【1597】

【化487】

30



【1598】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物120aから90%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{16}H_{24}N_2$, 245; Found, 245.

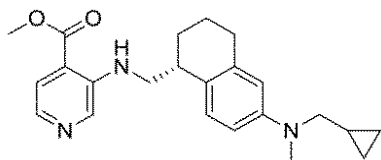
40

【1599】

調製物120c: メチル3-({ [(1R)-6-[(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1600】

【化 4 8 8】



【1 6 0 1】

表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 2 0 b から 3 8 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₉N₃O₂、380; Found、380。

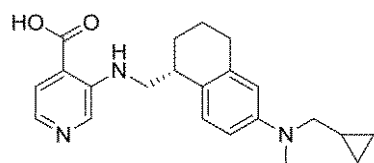
10

【1 6 0 2】

実施例 1 2 0 : 3 - ({ [(1 R) - 6 - [(シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【1 6 0 3】

【化 4 8 9】



20

【1 6 0 4】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 2 0 c から 5 0 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 0.33-0.37 (2H, m), 0.60-0.65 (2H, m), 0.81-0.88 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 1.91-2.05 (3H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.30-3.32 (1H, m), 3.46 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.59-3.68 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₂H₂₇N₃O₂、366; Found、366。

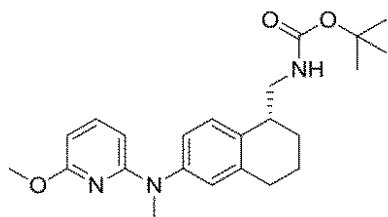
30

【1 6 0 5】

調製物 1 2 1 a : tert-ブチル N - { [(1 R) - 6 - [(6 - メトキシピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } カルバミン酸塩

【1 6 0 6】

【化 4 9 0】



40

【1 6 0 7】

表題化合物を、調製物 9 a のための基本手順に従って、調製物 6 d および 6 - メトキシ - N - メチルピリジン - 2 - アミンから 5 8 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₃₁N₃O₃、398; Found、398。

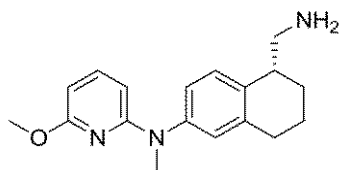
【1 6 0 8】

50

調製物 121b: N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-6-メトキシ-N-メチルピリジン-2-アミン

【1609】

【化491】



10

【1610】

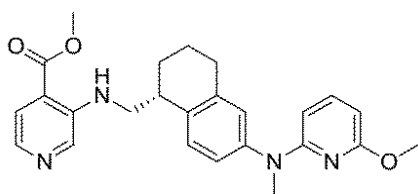
表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 121a から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₃N₃O、298; Found、298。

【1611】

調製物 121c: メチル 3-({[(1R)-6-[(6-メトキシピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1612】

【化492】



20

【1613】

表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 121b から 28% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₈N₄O₃、433; Found、433。

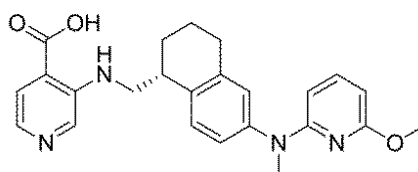
30

【1614】

実施例 121: 3-({[(1R)-6-[(6-メトキシピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1615】

【化493】



40

【1616】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 121c から 50% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 1.67-1.87 (4H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.07-3.09 (1H, m), 3.34-3.36 (4H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.99-6.06 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.54 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₆N₄O₃、419; Found、419。

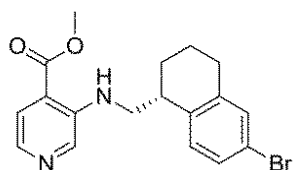
50

【1617】

調製物122a：メチル3-（{[(1R)-6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1618】

【化494】



10

【1619】

トルエン（50 mL）中の調製物6c（3.2 g、13.39 mmol）の溶液に、メチル3-ブロモ-イソニコチナート（3.47 g、16.07 mmol）、 CS_2CO_3 （8.73 g、26.78 mmol）、キサントホス（462 mg、0.8 mmol）および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （250 mg、0.27 mmol）を加えた。混合物を、窒素下での120℃で一晩撹拌した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、分取HPLCによって精製し、黄色のゴム状物として2.53 g（50%）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 375, 377; Found, 375, 377.

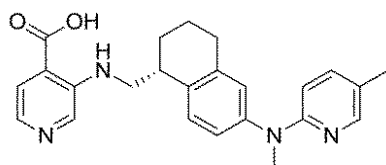
【1620】

20

実施例122：3-（{[(1R)-6-〔メチル（5-メチルピリジン-2-イル）アミノ〕-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1621】

【化495】



30

【1622】

トルエン（10 mL）中の調製物122a（550 mg、1.47 mmol）の溶液に、N,5-ジメチルピリジン-2-アミン（178 mg、1.47 mmol）、t-BuONa（282 mg、2.94 mmol）、JohnPhos（66 mg、0.22 mmol）および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （138 mg、0.15 mmol）を加えた。混合物を、窒素下での110℃で一晩撹拌した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、分取HPLCによって精製し、黄色固形物として101 mg（16%）を得た。（エステルの加水分解が、この反応の間に生じた。）¹H NMR（300 MHz、DMSO-d₆）：δ 1.64–1.70（1H, m），1.77–1.86（3H, m），2.10（3H, s），2.70–2.72（2H, m），3.07–3.11（1H, m），3.31（3H, s），3.40–3.48（1H, m），3.57–3.63（1H, m），6.45（1H, d, J = 8.4 Hz），6.97（1H, s），7.00（1H, d, J = 1.5 Hz），7.23（1H, d, J = 2.4 Hz），7.32（1H, d, J = 8.1 Hz），7.55（1H, d, J = 5.1 Hz），7.81（1H, d, J = 4.8 Hz），7.96（1H, s），8.33（1H, s）。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, 403; Found, 403.

40

【1623】

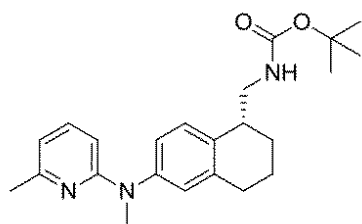
調製物123a：tert-ブチルN-（{[(1R)-6-〔メチル（6-メチルピリジン-2-イル）アミノ〕-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}

50

} カルバミン酸塩

【1624】

【化496】



10

【1625】

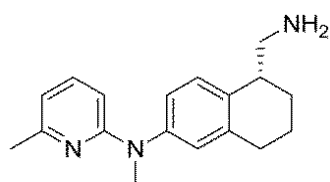
表題化合物を、調製物9aのための基本手順に従って、調製物6dおよびN, 6-ジメチルピリジン-2-アミンから30%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₃₁N₃O₂, 382; Found, 382。

【1626】

調製物123b: N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-N, 6-ジメチルピリジン-2-アミン

【1627】

【化497】



20

【1628】

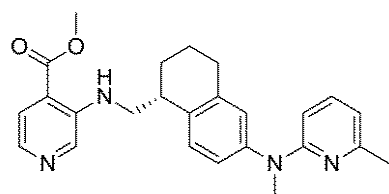
表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物123aから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₈H₂₃N₃, 282; Found, 282。

【1629】

調製物123c: メチル3-({[(1R)-6-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1630】

【化498】



40

【1631】

表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物123bから56%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₈N₄O₂, 417; Found, 417。

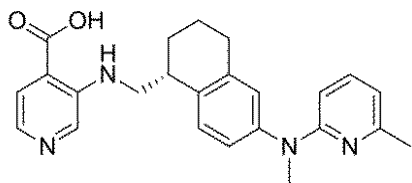
【1632】

実施例123: 3-({[(1R)-6-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1633】

50

【化 4 9 9】



【1 6 3 4】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 2 3 c から 3 5 % の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 6 7 – 1. 7 0 (1 H, m), 1. 8 2 – 1. 8 4 (3 H, m), 2. 3 4 (3 H, s), 2. 7 0 – 2. 7 4 (2 H, m), 3. 0 7 – 3. 0 9 (1 H, m), 3. 3 4 – 3. 3 6 (4 H, m), 3. 5 3 – 3. 5 8 (1 H, m), 6. 2 7 (1 H, d, J = 8. 4 Hz), 6. 4 9 (1 H, d, J = 7. 2 Hz), 6. 9 9 – 7. 0 2 (2 H, m), 7. 2 7 (1 H, dd, J = 7. 2, 8. 0 Hz), 7. 3 6 (1 H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 5 7 (1 H, d, J = 4. 4 Hz), 7. 6 0 (1 H, d, J = 4. 8 Hz), 8. 2 0 (1 H, s)。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ 、403; Found、403。

10

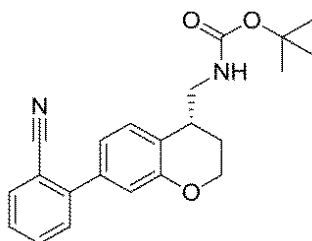
【1 6 3 5】

調製物 1 2 4 a : tert-ブチル N- { [(4 R) - 7 - (2-シアノフェニル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバミン酸塩

20

【1 6 3 6】

【化 5 0 0】



【1 6 3 7】

表題化合物を、調製物 4 3 a のために概説された基本手順に従って、調製物 1 8 d および 2-シアノフェニル硼酸から 2 9 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 、365; Found、365。

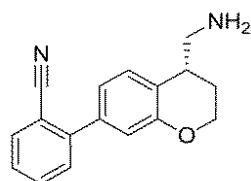
30

【1 6 3 8】

調製物 1 2 4 b : 2- [(4 R) - 4 - (アミノメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-7-イル] ベンズニトリル

【1 6 3 9】

【化 5 0 1】



40

【1 6 4 0】

表題化合物を、調製物 4 3 b のための手順に従って、調製物 1 2 4 a から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 、265; Found、265。

【1 6 4 1】

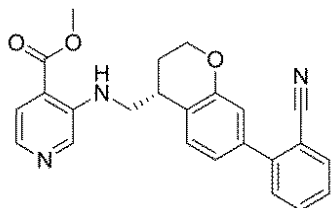
調製物 1 2 4 c : メチル 3- ([(4 R) - 7 - (2-シアノフェニル) - 3, 4-ジヒ

50

ドロー 2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1642】

【化502】



10

【1643】

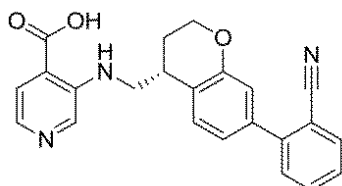
表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 2 4 b から 2 4 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₁N₃O₃, 400; Found, 400。

【1644】

実施例 1 2 4 : 3-([(4R)-7-(2-シアノフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1645】

【化503】



20

【1646】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 2 4 c から 5 4 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.92-2.06 (2H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.61 (3H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.47 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₁₉N₃O₃, 386; Found, 386。

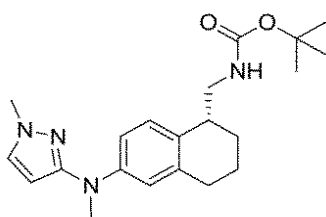
30

【1647】

調製物 1 2 5 a : tert-ブチル N- { [(1R)-6- [メチル (1-メチル-1 H-ピラゾル-3-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバミン酸塩

【1648】

【化504】



40

【1649】

表題化合物を、調製物 9 a のための基本手順に従って、調製物 6 d および N, 1-ジメ

50

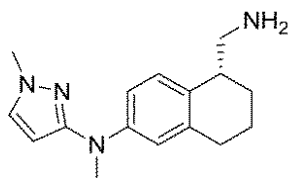
チル-1H-ピラゾル-3-アミンから62%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₁H₃₀N₄O₂, 371; Found, 371。

【1650】

調製物125b: N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-N,1-ジメチル-1H-ピラゾル-3-アミン

【1651】

【化505】



10

【1652】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物125aから定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₁₆H₂₂N₄, 271; Found, 271。

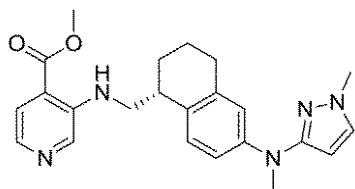
【1653】

調製物125c: メチル3-({[(1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【1654】

【化506】



【1655】

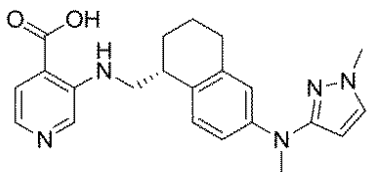
表題化合物を、調製物4dのための手順に従って、調製物125bから24%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₃H₂₇N₅O₂, 406; Found, 406。

【1656】

実施例125: 3-({[(1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1657】

【化507】



40

【1658】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物125cから90%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.62-1.82 (4H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.37-3.44 (1H, m), 3.52-3.58

50

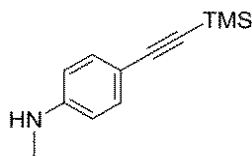
(1H, m), 3.72 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.57 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 8.35 (1H, br s)。[M+H] calcd for $C_{22}H_{25}N_5O_2$, 392; Found, 392。

【1659】

調製物126a: N-メチル-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]アニリン

【1660】

【化508】



10

【1661】

TEA (20 mL) 中の4-ブロモ-N-メチルアニリン (500 mg、2.7 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (527 mg、5.4 mmol)、CuI (92 mg、0.5 mmol) および PPh_3 (233 mg、0.9 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で $PdCl_2(PPh_3)_2$ (94 mg、0.1 mmol) を加えた。反応物を一晩還流で撹拌した。反応物を、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1) によって精製し、黄色油として200 mg (37%) の表題化合物を得た。[M+H] calcd for $C_{12}H_{17}NSi$ (204); Found, 204。

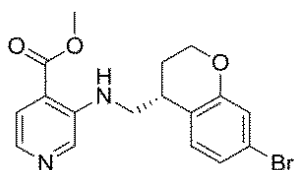
20

【1662】

調製物126b: メチル3-({[(4R)-7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1663】

【化509】



30

表題化合物を、調製物122aのために概説された基本手順に従って、調製物18cおよびメチル3-ブロモ-イソニコチナートから調製した。[M+H] calcd for $C_{17}H_{17}BrN_2O_3$, 377, 379; Found, 377, 379。

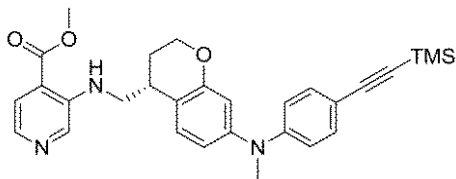
【1664】

調製物126c: メチル3-({[(4R)-7-[メチル({4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル})アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【1665】

【化510】



【1666】

トルエン (10 mL) 中の調製物126b (100 mg、0.27 mmol)、N-メチル-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]アニリン、キサントホス (23 mg

50

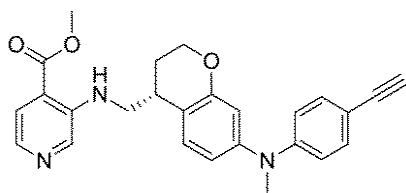
、0.04 mmol) および CS_2CO_3 (123 mg、0.38 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で Pd_2dba_3 (12 mg、0.01 mmol) を加えた。反応物を一晩 110 °C で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 5:1) によって精製し、黄色油として 30 mg (23%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ (500); Found, 500。

【1667】

調製物 126d: メチル 3-({[(4R)-7-[(4-エチニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1668】

【化511】



【1669】

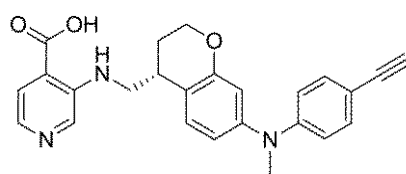
THF (5 mL) 中の調製物 126c (50 mg、0.10 mmol) の溶液に、TBAF (0.20 mL、THF 中に 1.0 M、0.20 mmol) を加え、反応物を 1 時間室温で攪拌した。溶液を、濃縮し、真空下で乾燥した。この物質を、精製なしで直接次の工程に使用した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, 428; Found, 428。

【1670】

実施例 126: 3-({[(4R)-7-[(4-エチニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1671】

【化512】



【1672】

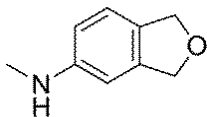
表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 126d から 49% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): δ 1.83–1.88 (1H, m), 1.94–2.03 (1H, m), 3.09–3.12 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.49–3.51 (1H, m), 3.67–3.72 (1H, m), 3.94 (1H, s), 4.17–4.21 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.28–7.31 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 414; Found, 414。

【1673】

調製物 127a: N-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-アミン

【1674】

【化 5 1 3】



【1 6 7 5】

1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-アミン (300 mg、2.2 mmol) を、HCOOH (10 mL) に加え、反応物を一晩還流で撹拌した。反応物を、濃縮し、飽和した Na_2CO_3 で $\text{pH} = 8$ に塩基化し、EtOAc で抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、黄色油として 250 mg (69%) の N-(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) ホルムアミドを得た。

10

【1 6 7 6】

THF (20 mL) 中の N-(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) ホルムアミドの溶液に、0℃で LAH (1.9 mL、THF 中に 2.4 M、4.6 mmol) を加えた。反応物を 2 時間室温で撹拌した。溶液を、水 (0.5 mL) および EtOAc (30 mL) で希釈し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、黄色油として 220 mg (96%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$, 150; Found, 150。

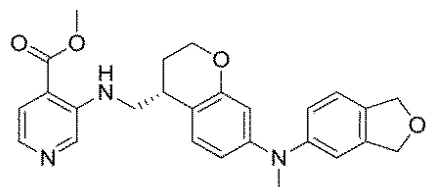
【1 6 7 7】

調製物 127b: メチル 3-({ [(4R)-7-[(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) (メチル) アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

20

【1 6 7 8】

【化 5 1 4】



30

【1 6 7 9】

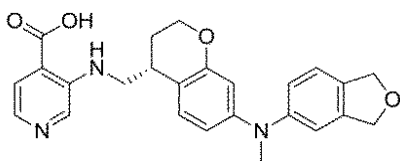
表題化合物を、調製物 126c のために概説された基本手順に従って、調製物 126b および N-メチル-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-アミンから 40% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, 446; Found, 446。

【1 6 8 0】

実施例 127: 3-({ [(4R)-7-[(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) (メチル) アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 8 1】

【化 5 1 5】



40

【1 6 8 2】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 127b から 90% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.84–1.87 (1H, m), 1.96–1.99 (1H, m), 3.04–3.08 (1H, m),

50

3. 19 (3H, s), 3. 44–3. 50 (1H, m), 3. 64–3. 69 (1H, m), 4. 10–4. 18 (2H, m), 4. 95 (4H, s), 6. 32 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6. 45 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 6. 91–6. 97 (2H, m), 7. 16–7. 22 (2H, m), 7. 57 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7. 84 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8. 40 (1H, s)。[M+H] calcd for $C_{25}H_{25}N_3O_4$, 432; Found, 432。

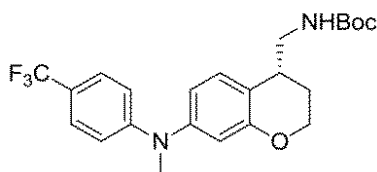
【1683】

調製物128a: tert-ブチルN- {[(4R) - 7 - {メチル [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} カルバミン酸塩

10

【1684】

【化516】



【1685】

20

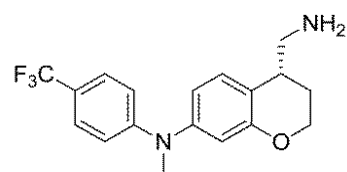
表題化合物を、調製物9aのために概説された基本手順に従って、調製物18dおよびN-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリンから23%の収率で調製した。[M+H] calcd for $C_{23}H_{27}F_3N_2O_3$, 437; Found, 437。

【1686】

調製物128b: (4R) - 4 - (アミノメチル) - N-メチル-N- [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1687】

【化517】



30

【1688】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物128aから95%の収率で調製した。[M+H] calcd for $C_{18}H_{19}F_3N_2O$, 337; Found, 337。

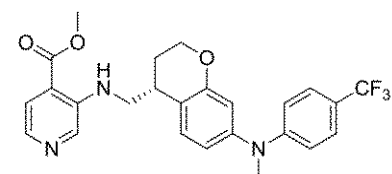
【1689】

調製物128c: メチル3-({[(4R) - 7 - {メチル [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

40

【1690】

【化518】



【1691】

50

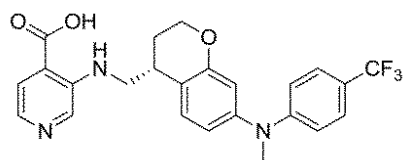
表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 2 8 b から 6 0 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₄F₃N₃O₃、472; Found、472。

【1692】

調製物 1 2 8 : 3-({[(4R)-7-{メチル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1693】

【化519】



10

【1694】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 2 8 c から 1 6 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.88-1.92 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.51-3.56 (1H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.15-4.27 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.71-6.74 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.34 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.43 (1H, s). [M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₂F₃N₃O₃、458; Found、458。

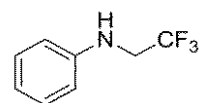
20

【1695】

調製物 1 2 9 a : N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アニリン

【1696】

【化520】



30

【1697】

DCM (50 mL) 中のアニリン (10.0 g、107 mmol) の溶液に、TFAA (24.8 g、118 mmol) および TEA (22 mL、160 mmol) を加えた。混合物を、2 時間室温で攪拌した。反応物を、水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、白色固形物として 17.7 g (87%) の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトアミドを得た。

【1698】

THF (10 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトアミド (5.0 g、26 mmol) の溶液に、THF (130 mL、130 mmol、1.0 M) 中の BH₃ を加えた。結果として生じた混合物を、一晩還流させた。混合物を、水とメタノールでクエンチし、濃縮して、ほとんどの THF を除去し、EtOAc で抽出した。有機物を、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮し、無色油として 4.17 g (92%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.71-3.75 (2H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.20 (2H, t, J = 8.0 Hz)。

40

【1699】

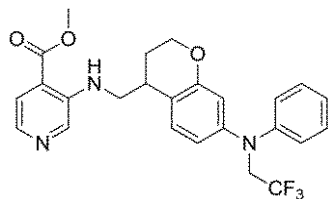
調製物 1 2 9 b : メチル 3-[(7-[フェニル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピ

50

リジン-4-カルボン酸塩

【1700】

【化521】



【1701】

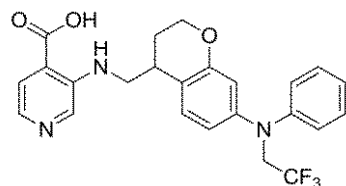
表題化合物を、調製物15aのための基本手順に従って、調製物14cおよび調製物129aから4%の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₂₆F₃N₃O₃、472; Found、472。

【1702】

実施例129: 3-[(7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【1703】

【化522】



【1704】

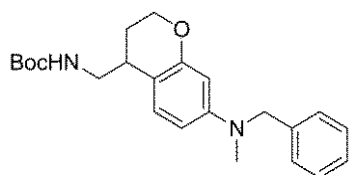
表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物129bから44%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 1.90–1.95 (1H, m), 2.05–2.11 (1H, m), 3.08–3.12 (1H, m), 3.43–3.48 (1H, m), 3.58–3.63 (1H, m), 4.06–4.14 (1H, m), 4.24–4.30 (1H, m), 5.24 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.29 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.36 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.92–6.98 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18–7.22 (2H, m), 7.80–7.82 (1H, m), 8.03–8.05 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₄H₂₂F₃N₃O₃、458; Found、458。

【1705】

調製物130a: tert-ブチルN-[(7-[(ベンジル(メチル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル)カルバミン酸塩

【1706】

【化523】



【1707】

トルエン (10 mL) 中の tert-ブチルN-[(7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル]カルバミン酸塩の溶液に、N-メチル-ベ

10

20

30

40

50

ンジルアミン (212 mg、1.75 mmol)、 CS_2CO_3 (950 mg、2.92 mmol)、BINAP (44 mg、0.07 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16 mg、0.07 mmol) を加えた。混合物を、窒素下での 100℃で一晩攪拌した。混合物を、濾過し、濃縮し、残留物を、分取 HPLC によって精製し、無色のゴム状物として 362 mg (65%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 383; Found, 383。

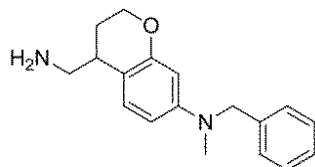
【1708】

調製物 130b: 4-(アミノメチル)-N-ベンジル-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1709】

10

【化524】



【1710】

表題化合物を、調製物 43b のための手順に従って、調製物 130a から 97% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 283; Found, 283。

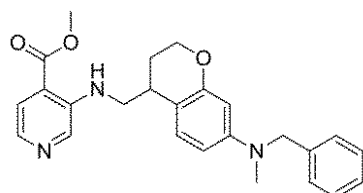
20

【1711】

調製物 130c: メチル 3-([(1R)-6-[ベンジル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1712】

【化525】



30

【1713】

表題化合物を、調製物 1e のための基本手順に従って、調製物 130b から 4% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 418; Found, 418。

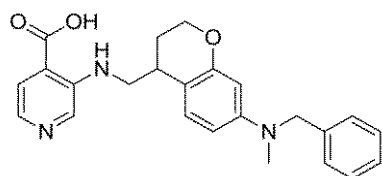
【1714】

実施例 130: 3-([(1R)-6-[ベンジル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1715】

40

【化526】



【1716】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 130c から 76% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 1.84–1.93 (1H, m), 2.00–2.09 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.10–

50

3.15 (1H, m), 3.44–3.50 (1H, m), 3.57–3.62 (1H, m), 4.08–4.18 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.12–7.14 (3H, m), 7.20–7.22 (3H, m), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.29 (1H, m). [M+H] calc'd for $C_{24}H_{25}N_3O_3$, 404; Found, 404.

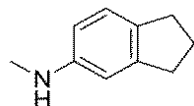
【1717】

調製物131a: N-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン

【1718】

10

【化527】



【1719】

表題化合物を、調製物127aのために概説された基本手順に従って、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミンから16%の全収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{10}H_{13}N$, 148; Found, 148.

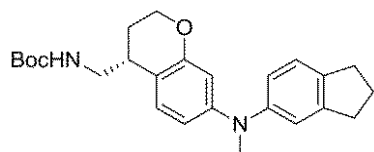
【1720】

20

調製物131b: tert-ブチルN-{[(4R)-7-[(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)(メチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバミン酸塩

【1721】

【化528】



30

【1722】

表題化合物を、調製物6eのために概説された基本手順に従って、調製物18dおよび調製物131aから73%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{25}H_{32}N_2O_3$, 409; Found, 409.

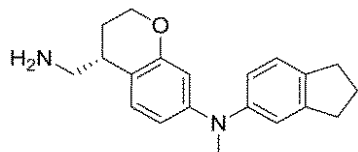
【1723】

調製物131c: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-N-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1724】

【化529】

40



【1725】

表題化合物を、調製物43bのための手順に従って、調製物131bから98%の収率で調製した。[M+H] calc'd for $C_{20}H_{24}N_2O$, 309; Found, 309.

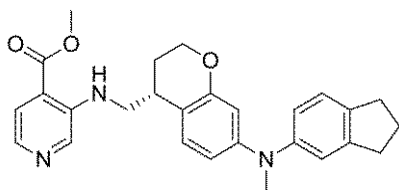
【1726】

50

調製物 131d: メチル 3- ({ [(4R) - 7- [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) (メチル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸塩

【1727】

【化530】



10

【1728】

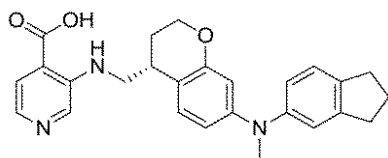
表題化合物を、調製物 4d のための手順に従って、調製物 131c から 51% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₇H₂₉N₃O₃, 444; Found, 444。

【1729】

実施例 131: 3- ({ [(4R) - 7- [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) (メチル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1730】

【化531】



20

【1731】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 131d から 24% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 2.79-2.83 (4H, m), 3.03-3.05 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 6.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.35 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.94 (1H, s), 7.09-7.16 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺ calc'd for C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; Found, 430。

30

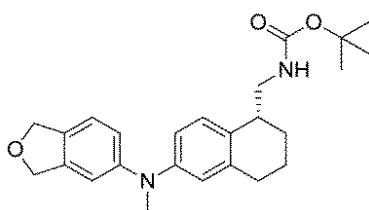
【1732】

調製物 132a: tert-ブチル N- { [(1R) - 6- [(1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバミン酸塩

40

【1733】

【化532】



【1734】

50

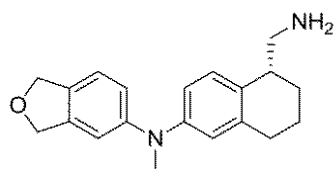
表題化合物を、調製物 9 a のために概説された基本手順に従って、調製物 1 8 d および調製物 1 2 7 a から 4 8 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₅H₃₂N₂O₃、409; Found、409。

【1735】

調製物 1 3 2 b : N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-N-メチル-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-アミン

【1736】

【化533】



【1737】

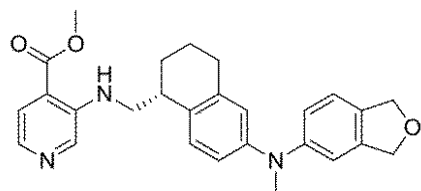
表題化合物を、調製物 4 3 b のための手順に従って、調製物 1 3 2 a から定量的収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₀H₂₄N₂O、309; Found、309。

【1738】

調製物 1 3 2 c : メチル 3-({[(1R)-6-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1739】

【化534】



【1740】

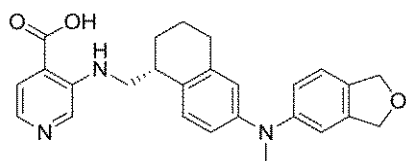
表題化合物を、調製物 4 d のための手順に従って、調製物 1 3 2 b から 6 0 % の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for C₂₇H₂₉N₃O₃、444; Found、444。

【1741】

実施例 1 3 2 : 3-({[(1R)-6-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1742】

【化535】



【1743】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 1 3 2 c から 8 4 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.65-1.84 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.03-3.06 (1H, m),

10

20

30

40

50

3.21 (3H, s), 3.40–3.46 (1H, m), 3.55–3.60 (1H, m), 4.93 (4H, s), 6.74–6.78 (2H, m), 6.84–6.89 (2H, m), 7.15–7.23 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.34 (1H, s). $[M+H]^+$ calc'd for $C_{26}H_{27}N_3O_3$, 430; Found, 430.

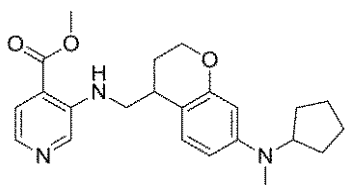
【1744】

調製物133a: メチル3-({[(1R)-6-[シクロペンチル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

10

【1745】

【化536】



【1746】

トルエン(20 mL)中の調製物14a(300 mg、0.80 mmol)、N-メチルシクロペンタンアミン(87 mg、0.88 mmol)、キサントホス(69 mg、0.12 mmol)および CS_2CO_3 (365 mg、1.12 mmol)の懸濁液に、 N_2 下での室温で Pd_2dba_3 (37 mg、0.04 mmol)を加えた。反応物を一晩110℃で攪拌した。反応物を、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)によって精製し、黄色油として20 mg(6%)の表題化合物を得た。 $[M+H]^+$ calc'd for $C_{23}H_{29}FN_3O_3$, 396; Found, 396.

20

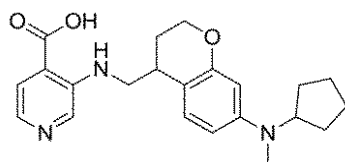
【1747】

実施例133: 3-({[(1R)-6-[シクロペンチル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

30

【1748】

【化537】



【1749】

表題化合物を、実施例1のための手順に従って、調製物133aから48%の収率で調製した。 ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD): δ 1.32–1.34 (2H, m), 1.68–1.72 (3H, m), 1.84–1.87 (3H, m), 2.06–2.11 (1H, m), 2.20–2.22 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.34–3.40 (1H, m), 3.66–3.71 (1H, m), 3.79–3.84 (1H, m), 4.16–4.19 (1H, m), 4.33–4.38 (2H, m), 7.16–7.18 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.50 (1H, s). $[M+H]^+$ calc'd for $C_{22}H_{27}FN_3O_3$, 382; Found, 382.

40

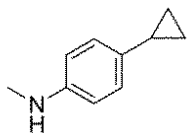
【1750】

50

調製物 134a : 4-シクロプロピル-N-メチルアニリン

【1751】

【化538】



【1752】

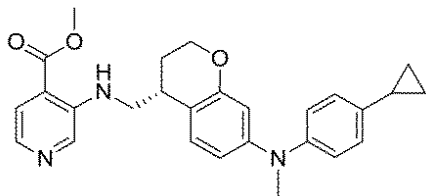
トルエン (20 mL) および H_2O (1 mL) 中の 4-ブロモ-N-メチルアニリン (500 mg、2.69 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (462 mg、5.38 mmol)、(シクロヘキシル) $_3P^+HBF_4^-$ (99 mg、0.27 mmol) および K_3PO_4 (2.0 g、9.4 mmol) の懸濁液に、 N_2 下での室温で $Pd(OAc)_2$ (36 mg、0.16 mmol) を加えた。反応物を一晩還流で撹拌した。反応物を、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) によって精製し、赤油として 268 mg (68%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ calc'd for $C_{10}H_{13}N$ 、148; Found、148。

【1753】

調製物 134b : メチル 3-({[(4R)-7-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸塩

【1754】

【化539】



【1755】

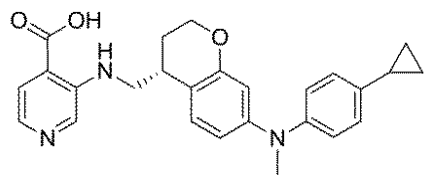
表題化合物を、調製物 126c のために概説される基本手順に従って、調製物 126b および 4-シクロプロピル-N-メチルアニリンから 4% の収率で調製した。[M+H]⁺ calc'd for $C_{27}H_{29}N_3O_3$ 、444; Found、444。

【1756】

実施例 134 : 3-({[(4R)-7-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1757】

【化540】



【1758】

表題化合物を、実施例 1 のための手順に従って、調製物 134b から 28% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 0.60–0.63 (2H, m), 0.88–0.92 (2H, m), 1.85–1.89 (3H, m), 3.03–3.05 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.45–3.48 (1H, m), 3.62–3.66 (1H, m), 4.10–4.16 (2H,

10

20

30

40

50

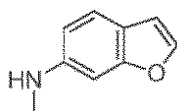
m), 6.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.24–6.39 (1H, m), 6.93–7.03 (4H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H] calcd for $C_{26}H_{27}N_3O_3$, 430; Found, 430。

【1759】

調製物135a: N-メチル-1-ベンゾフラン-6-アミン

【1760】

【化541】



10

【1761】

DMF (10 mL) 中の、6-ブロモ-1-ベンゾフラン (1.0 g, 5.1 mmol)、メチルアミン (2 N, 25 mL, 50 mmol)、CuI (1.16 g, 6.1 mmol)、及び KOAc (1.25 g, 12.7 mmol) の混合物を、密封管の中、窒素下で、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、水性水酸化アンモニウムで希釈し、EtOAcで抽出した。有機質層を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色油として250 mg (33%) の表題化合物を得た。[M+H] Calcd for C_9H_9NO , 148; Found, 148。

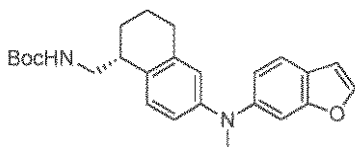
20

【1762】

調製物135b: tert-ブチル N- { [(1R) - 6 - [(1-ベンゾフラン-6-イル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバマート

【1763】

【化542】



30

【1764】

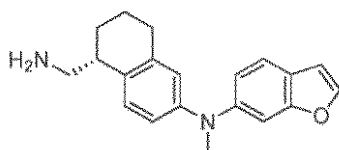
表題化合物を、調製物6eについて概説される基本手順に従い、調製物6dと調製物135aから、61%の収率で調製した。[M+H] Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O$, 407; Found, 407。

【1765】

調製物135c: N- [(5R) - 5 - (アミノメチル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - N-メチル-1-ベンゾフラン-6-アミン

【1766】

【化543】



40

【1767】

表題化合物を、調製物43bの手順に従い、調製物135bから95%の収率で調製した。[M+H] Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O$, 307; Found, 307。

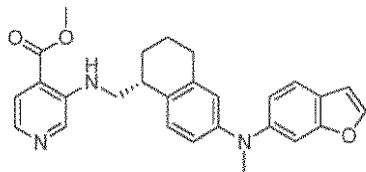
50

【1768】

調製物135d：メチル3-（{[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン-6-イル)（メチル）アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボキシラート

【1769】

【化544】



10

【1770】

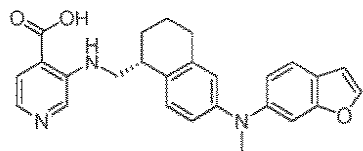
表題化合物を、調製物4dの手順に従い、調製物135cから50%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₇N₃O₃, 442; Found, 442。

【1771】

実施例135：3-（{[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン-6-イル)（メチル）アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1772】

【化545】



20

【1773】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物135dから43%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 1.73–1.96 (4H, m), 2.69–2.76 (2H, m), 3.11–3.16 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.36–3.60 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.73–6.79 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.78–7.83 (2H, m), 8.15 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₆N₃O₃, 428; Found, 428。

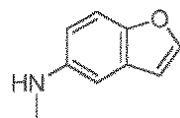
30

【1774】

調製物136a：N-メチル-1-ベンゾフラン-5-アミン

【1775】

【化546】



40

【1776】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、1-ベンゾフラン-5-アミンから、76%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₉NO, 148; Found, 148。

【1777】

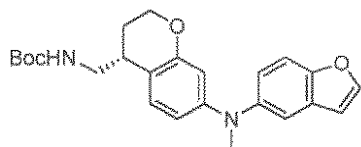
調製物136b：tert-ブチルN-（{[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-5-イル)（メチル）アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メ

50

チル} カルバマート

【1778】

【化547】



【1779】

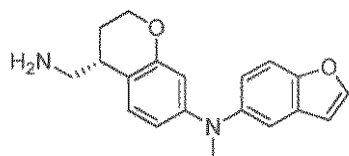
表題化合物を、調製物6eについて概説される基本手順に従い、調製物18dと調製物136aから、14%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₄H₂₈N₂O₄, 409; Found, 409。

【1780】

調製物136c: (4R)-4-(アミノメチル)-N-(1-ベンゾフラン-5-イル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-アミン

【1781】

【化548】



【1782】

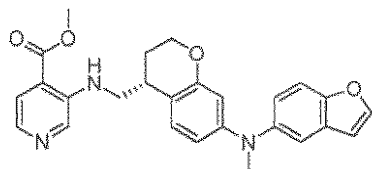
表題化合物を、調製物43bの手順に従い、調製物136bから75%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₂₀N₂O₂, 309; Found, 309。

【1783】

調製物136d: メチル3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-5-イル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【1784】

【化549】



【1785】

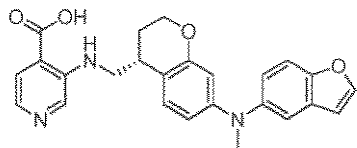
表題化合物を、調製物4dの手順に従い、調製物136cから53%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₆H₂₅N₃O₄, 444; Found, 444。

【1786】

実施例136: 3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-5-イル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1787】

【化 5 5 0】



【1 7 8 8】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 3 6 d から 5 0 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): δ 1.83–1.88 (1H, m)、1.99–2.09 (1H, m)、3.03–3.06 (1H, m)、3.14 (3H, s)、3.41–3.47 (1H, m)、3.55–3.60 (1H, m)、4.02–4.14 (2H, m)、6.10 (1H, s)、6.17 (1H, d, $J=5.6$ Hz)、6.69 (1H, s)、6.90–6.95 (2H, m)、7.25 (1H, s)、7.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7.63 (1H, s)、7.81 (1H, s)、8.13 (1H, d, $J=5.6$ Hz)、8.22 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$, 430; Found, 430。

10

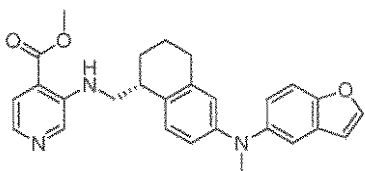
【1 7 8 9】

調製物 1 3 7 a: メチル 3-({[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

20

【1 7 9 0】

【化 5 5 1】



【1 7 9 1】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 2 a と調製物 1 3 6 a から、1 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 442; Found, 442。

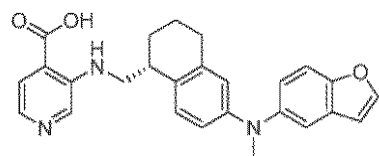
30

【1 7 9 2】

実施例 1 3 7: 3-({[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1 7 9 3】

【化 5 5 2】



40

【1 7 9 4】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 3 7 a から 2 3 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.76–1.79 (1H, m)、1.86–2.06 (3H, m)、2.70–2.75 (2H, m)、3.13–3.17 (1H, m)、3.28 (3H, s)、3.51–3.63 (2H, m)、6.60 (2H, s)、6.80 (1H, s)、7.02–7.09 (2H, m)、7.33 (1H, s) と 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7.90 (1H, s)、7.75 (1H, s)、8.18 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、8.26 (1H, s)。[M+H]⁺

50

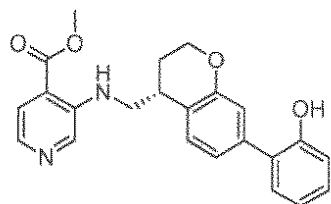
Calcd for $C_{26}H_{25}N_3O_3$, 428; Found, 428.

【1795】

調製物138a: メチル3-({[(4R)-7-(2-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【1796】

【化553】



10

【1797】

DMF (5 mL) 中の調製物126b (180 mg、0.48 mmol) の溶液に、2-ヒドロキシフェニル硼酸 (80 mg、0.57 mmol)、 K_2CO_3 (133 mg、0.96 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg、0.05 mmol) を加えた。混合物を窒素下で、105℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物をとブラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、黄色固形物として147 mg (79%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $C_{23}H_{22}N_2O_4$, 391; Found, 391.

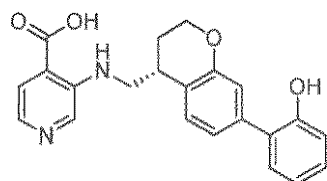
20

【1798】

実施例138: 3-({[(4R)-7-(2-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1799】

【化554】



30

【1800】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物138aから40%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.92–1.93 (1H, m), 1.98–2.03 (1H, m), 3.14–3.17 (1H, m), 3.50–3.56 (1H, m), 3.71–3.75 (1H, m), 4.17–4.23 (2H, m), 6.82–7.22 (6H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.44 (1H, s), 9.44 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $C_{22}H_{20}N_2O_4$, 377; Found, 377.

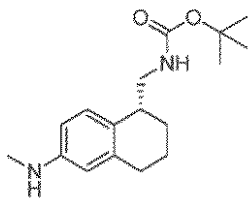
40

【1801】

調製物139a: tert-ブチルN-({[(1R)-6-(メチルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

【1802】

【化 5 5 5】



【1803】

調製物 6 d (300 mg、0.88 mmol)、CuI (201 mg、1.06 mmol)、KOAc (216 mg、2.2 mmol)、及び CuOAc (176 mg、0.88 mmol) を、マイクロウェーブ管の中の DMF (3 mL) において組み合わせた。メチルアミン (0.7 mL、水中で 40%、8.8 mmol) を加え、反応物をマイクロウェーブの中、100℃で2時間撹拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水とブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20%–80% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、黄色油として 186 mg (73%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₆N₂O₂, 291; Found, 291。

10

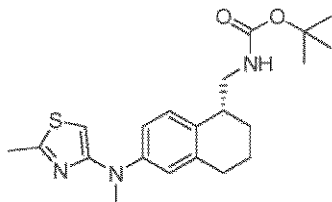
【1804】

調製物 139b: tert-ブチル N- { [(1R)-6- [メチル (2-メチル-1,3-チアゾル-4-イル) アミノ] -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } カルバマート

20

【1805】

【化 5 5 6】



【1806】

トルエン (20 mL) 中の、調製物 139a (200 mg、0.69 mmol)、4-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール (184 mg、1.03 mmol)、キサントホス (60 mg、0.10 mmol)、及び Cs₂CO₃ (315 mg、0.97 mmol) の懸濁液に、N₂ の下、室温で Pd₂dba₃ (32 mg、0.04 mmol) を加えた。反応物を還流で一晩撹拌した。反応物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:1) によって精製して、黄色油として 60 mg (23%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₉N₃O₂S, 388; Found, 388。

30

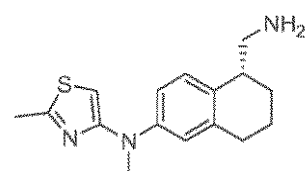
【1807】

調製物 139c: N- [(5R)-5- (アミノメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -N,2-ジメチル-1,3-チアゾル-4-アミン

40

【1808】

【化 5 5 7】



【1809】

50

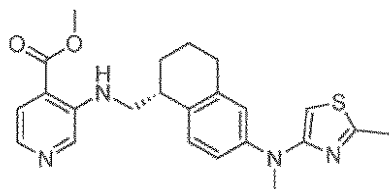
表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 3 6 b から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₁N₃S, 288; Found, 288。

【1810】

調製物 1 3 9 d: メチル 3-({[(1R)-6-[メチル(2-メチル-1, 3-チアゾル-4-イル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【1811】

【化558】



10

【1812】

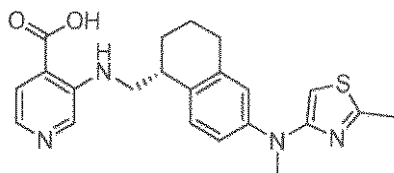
表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 1 3 9 c から 23% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₆N₄O₂S, 423; Found, 423。

【1813】

実施例 1 3 9: メチル 3-({[(1R)-6-[メチル(2-メチル-1, 3-チアゾル-4-イル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1814】

【化559】



30

【1815】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 3 9 d から 63% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.65–1.69 (1H, m), 1.81–1.85 (3H, m), 2.57 (3H, s), 2.67–2.70 (2H, m), 3.05–3.07 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.42–3.45 (1H, m), 3.55–3.60 (1H, m), 6.32 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄N₄O₂S, 409; Found, 409。

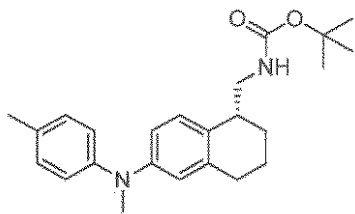
【1816】

調製物 1 4 0 a: tert-ブチル N-({[(1R)-6-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

【1817】

40

【化 5 6 0】



【1 8 1 8】

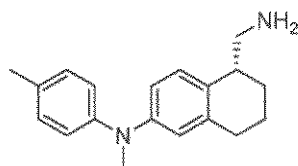
表題化合物を、調製物 9 a について概説される基本手順に従い、調製物 6 d と N, 4-ジメチルアニリンから、38%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₃₂N₂O₂, 381; Found, 381。 10

【1 8 1 9】

調製物 1 4 0 b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-メチル-N-(4-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【1 8 2 0】

【化 5 6 1】



20

【1 8 2 1】

表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 4 0 a から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₄N₂, 281; Found, 281。

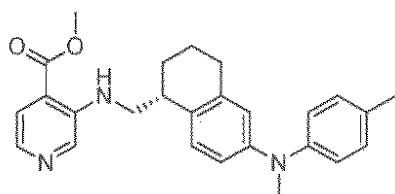
【1 8 2 2】

調製物 1 4 0 c: メチル 3-({ [(1R)-6-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]} アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【1 8 2 3】

30

【化 5 6 2】



【1 8 2 4】

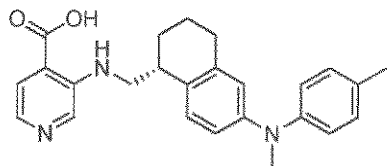
表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 1 4 0 b から 76%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₂, 416; Found, 416。 40

【1 8 2 5】

実施例 1 4 0: メチル 3-({ [(1R)-6-[(4-メチルフェニル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1 8 2 6】

【化 5 6 3】



【1 8 2 7】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 4 0 c から 9 8 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1. 6 3–1. 8 1 (4 H, m)、2. 2 4 (3 H, s)、2. 6 4–2. 6 5 (2 H, m)、2. 9 9–3. 0 5 (1 H, m)、3. 1 8 (3 H, s)、3. 3 8–3. 4 2 (1 H, m)、3. 5 3–3. 5 9 (1 H, m)、6. 6 6–6. 7 1 (2 H, m)、6. 8 8–6. 9 0 (2 H, m)、7. 0 9 (2 H, d, $J=2.4$ Hz)、7. 1 7 (1 H, d, $J=8.1$ Hz)、7. 5 5 (1 H, d, $J=5.1$ Hz)、7. 8 2 (1 H, d, $J=5.1$ Hz)、8. 3 4 (1 H, s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 402; Found, 402。

10

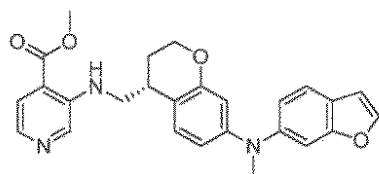
【1 8 2 8】

調製物 1 4 1 a: メチル 3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-6-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

20

【1 8 2 9】

【化 5 6 4】



【1 8 3 0】

トルエン (10 mL) 中の調製物 1 3 5 a (250 mg, 1. 71 mmol) の溶液に、調製物 1 2 6 b (536 mg, 1. 42 mmol)、 Cs_2CO_3 (926 mg, 2. 84 mmol)、BINAP (44 mg, 0. 07 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16 mg, 0. 07 mmol) を加えた。混合物を窒素下で、120℃で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、白色固形物として160 mg (25%) の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, 444; Found, 444。

30

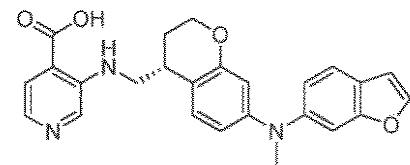
【1 8 3 1】

実施例 1 4 1: 3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-6-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1 8 3 2】

40

【化 5 6 5】



【1 8 3 3】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 4 1 a から 4 0 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1. 8 3–1. 8 7 (1 H, m)、1. 9 6–2. 0 0 (1 H, m)、3. 0 5–3. 0 8 (1 H, m)、3. 2 4 (3 H, s)

50

s)、3.46-3.51 (1H、m)、3.64-3.69 (1H、m)、4.10-4.20 (2H、m)、6.33 (1H、s)、6.45 (1H、d、 $J=6.0\text{ Hz}$)、6.88 (1H、s)、6.94 (1H、d、 $J=6.8\text{ Hz}$)、7.15 (1H、d、 $J=8.4\text{ Hz}$)、7.25 (1H、s)、7.51 (1H、d、 $J=8.8\text{ Hz}$)、7.62 (1H、d、 $J=4.8\text{ Hz}$)、7.86-7.89 (2H、m)、8.41 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$, 430; Found, 430。

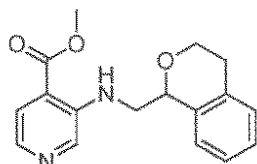
【1834】

調製物142a:メチル3-[(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-カルボキシレート

10

【1835】

【化566】



【1836】

表題化合物を、調製物4dの手順に従い、3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イルメチルアミンから、70%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、 CDCl_3): δ 2.72-2.78 (1H、m)、3.00-3.09 (1H、m)、3.53-3.60 (1H、m)、3.78-3.87 (5H、m)、4.18-4.24 (1H、m)、5.07 (1H、d、 $J=6.4\text{ Hz}$)、7.15-7.22 (4H、m)、7.60 (1H、d、 $J=5.0\text{ Hz}$)、7.72 (1H、br s)、7.91 (1H、d、 $J=5.0\text{ Hz}$)、8.31 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 299; Found, 299。

20

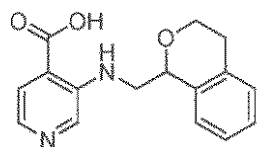
【1837】

実施例142:3-[(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【1838】

30

【化567】



【1839】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物142aから53%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.69-2.74 (1H、m)、2.86-2.94 (1H、m)、3.54-3.60 (1H、m)、3.71-3.85 (2H、m)、4.08-4.12 (1H、m)、4.98 (1H、d、 $J=5.8\text{ Hz}$)、7.16-7.21 (3H、m)、7.34 (1H、d、 $J=4.2\text{ Hz}$)、7.52 (1H、d、 $J=4.8\text{ Hz}$)、7.81 (1H、d、 $J=4.8\text{ Hz}$)、7.90 (1H、br s)、8.34 (1H、s)、12.52 (1H、br s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 285; Found, 285。

40

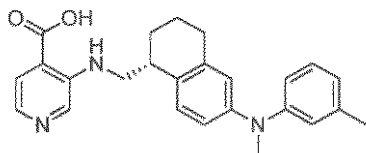
【1840】

実施例143:3-({[(1R)-6-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1841】

50

【化 5 6 8】



【1 8 4 2】

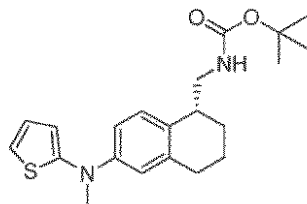
トルエン (10 mL) 中の調製物 122a (374 mg、1.0 mmol) の溶液に、N, 3-ジメチルアニリン (242 mg、2.0 mmol)、t-BuONa (192 mg、2.0 mmol)、JohnPhos (45 mg、0.15 mmol)、及び Pd₂(dba)₃ (92 mg、0.1 mmol) を加えた。混合物を N₂ の下で 3 時間還流した。反応物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、黄色固形物として 21 mg (5%) の表題化合物を得た。(エステル加水分解が反応の間に生じた。) ¹H NMR (300 MHz、MeOD-d₄) : δ 1.76–1.80 (1H、m)、1.83–2.02 (3H、m)、2.26 (3H、s)、2.71–2.75 (2H、m)、3.15–3.19 (1H、m)、3.22 (3H、s)、3.56–3.60 (2H、m)、6.73–6.78 (5H、m)、7.08–7.16 (2H、m)、7.89–7.91 (1H、m)、8.21 (1H、d、J=5.4 Hz)、8.29 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Found, 402。

【1 8 4 3】

調製物 144a: tert-ブチル N- {[(1R) -6- [メチル (チオフェン-2-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバマート

【1 8 4 4】

【化 5 6 9】



【1 8 4 5】

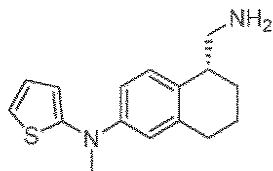
トルエン (10 mL) 中の、調製物 139a (50 mg、0.17 mmol)、2-ブロモチオフェン (56 mg、0.34 mmol)、JohnPhos (8 mg、0.03 mmol)、及び t-BuONa (33 mg、0.34 mmol) の懸濁液に、N₂ の下で、室温で Pd₂(dba)₃ (16 mg、0.02 mmol) を加えた。反応物を還流で一晩攪拌した。反応物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 8:1) によって精製して、黄色油として 40 mg (63%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₈N₂O₂S, 373; Found, 373。

【1 8 4 6】

調製物 144b: N- [(5R) -5- (アミノメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -N-メチルチオフェン-2-アミン

【1 8 4 7】

【化 5 7 0】



【1 8 4 8】

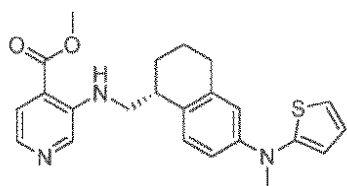
表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 4 4 a から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₂₀N₂S, 273; Found, 273. 10

【1 8 4 9】

調製物 1 4 4 c : メチル 3 - ({ [(1 R) - 6 - [メチル (チオフェン - 2 - イル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【1 8 5 0】

【化 5 7 1】



20

【1 8 5 1】

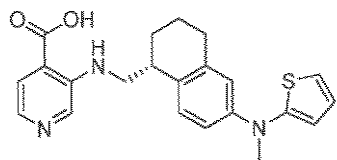
表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 1 4 4 b から 2 2 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₅N₃O₂S, 408; Found, 408.

【1 8 5 2】

実施例 1 4 4 : 3 - ({ [(1 R) - 6 - [メチル (チオフェン - 2 - イル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸 30

【1 8 5 3】

【化 5 7 2】



【1 8 5 4】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 4 4 c から 5 3 % の収率で調製した。40
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.59–1.64 (1H, m)、1.76–1.84 (3H, m)、2.65–2.69 (2H, m)、2.98–3.05 (1H, m)、3.23 (3H, s)、3.41–3.43 (1H, m)、3.51–3.57 (1H, m)、6.59 (1H, d, J=2.7 Hz)、6.75–6.78 (2H, m)、6.88 (1H, dd, J=3.9, 5.1 Hz)、7.03 (1H, dd, J=0.6, 5.1 Hz)、7.19 (1H, d, J=8.1 Hz)、7.55 (1H, d, J=4.2 Hz)、7.83 (1H, d, J=4.5 Hz)、8.34 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₃N₃O₂S, 394; Found, 394.

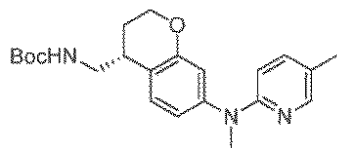
【1 8 5 5】

50

調製物 145a: tert-ブチルN- { [(4R) - 7 - [メチル (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバマート

【1856】

【化573】



10

【1857】

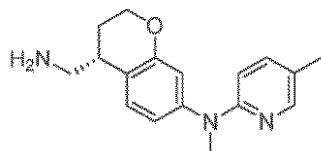
表題化合物を、調製物 6e について概説される基本手順に従い、調製物 18d と N, 5-ジメチルピリジン-2-アミンから、9%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₉N₃O₃, 384; Found, 384。

【1858】

調製物 145b: N- [(4R) - 4 - (アミノメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] -N, 5-ジメチルピリジン-2-アミン

【1859】

【化574】



20

【1860】

表題化合物を、調製物 43b の手順に従い、調製物 145a から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₁N₃O, 284; Found, 284。

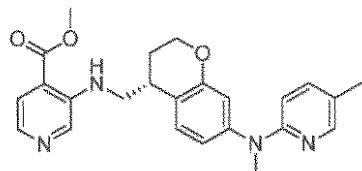
【1861】

調製物 145c: メチル 3- ({ [(4R) - 7 - [メチル (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

30

【1862】

【化575】



【1863】

表題化合物を、調製物 4d の手順に従い、調製物 145b から 78%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆N₄O₃, 419; Found, 419。

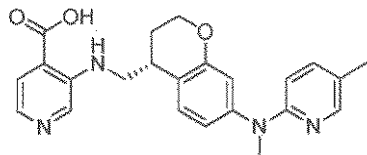
40

【1864】

実施例 145: 3- ({ [(4R) - 7 - [メチル (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1865】

【化 5 7 6】



【1 8 6 6】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 4 5 c から 6 5 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 88–1. 91 (1H、m)、1. 96–2. 03 (1H、m)、2. 14 (3H、s)、3. 10–3. 14 (1H、m)、3. 25 (3H、s)、3. 43–3. 55 (1H、m)、3. 68–3. 74 (1H、m)、4. 13–4. 21 (2H、m)、6. 52 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、6. 63 (1H、s)、6. 72 (1H、d、 $J=8.1$ Hz)、7. 26–7. 32 (2H、m)、7. 56 (1H、d、 $J=5.1$ Hz)、7. 84 (1H、d、 $J=6.9$ Hz)、7. 98 (1H、s)、8. 41 (1H、s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 405; Found, 405。

10

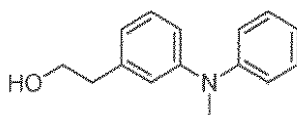
【1 8 6 7】

調製物 1 4 6 a : 2- {3- [メチル (フェニル) アミノ] フェニル} エタン-1-オール

【1 8 6 8】

20

【化 5 7 7】



【1 8 6 9】

1-ブロモ-3- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] ベンゼン (2. 5 g、7. 96 mmol)、N-メチルアニリン (1. 02 g、9. 55 mmol)、 Pd_2dba_3 (364 mg、0. 4 mmol)、キサントホス (691 mg、1. 19 mmol)、及び NaOtBu (727 mg、9. 55 mmol) を、トルエン (12 mL) 中で組み合わせ、反応物をマイクロウェーブの中で、100 °C で 90 分間加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥して (MgSO_4)、濃縮した。残留物を 2 時間、70 % の TFA / DCM (10 mL) の中で攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (30 %–100 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、透明な油として 1. 3 g (72 %) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 1. 53 (1H、br s)、2. 81 (2H、t、 $J=6.5$ Hz)、3. 31 (3H、s)、3. 83 (2H、t、 $J=6.5$ Hz)、6. 81 (1H、d、 $J=7.4$ Hz)、6. 86–6. 89 (2H、m)、6. 97 (1H、t、 $J=7.3$ Hz)、7. 04 (d、2H、 $J=7.8$ Hz)、7. 18–7. 29 (3H、m)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$, 228; Found, 228。

30

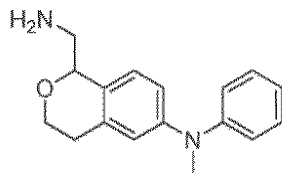
40

【1 8 7 0】

調製物 1 4 6 b : 1- (アミノメチル) -N-メチル-N-フェニル-3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-6-アミン

【1 8 7 1】

【化 5 7 8】



【1 8 7 2】

2- {3- [メチル (フェニル) アミノ] フェニル} エタン-1-オール (1.0 g、4.4 mmol) を 0℃ で、4 N の HCl / ジオキサン (8 mL) ノ中で攪拌した。アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (880 mg、6.6 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌し、その後マイクロウェーブの中で、108℃ で 1 時間攪拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0% - 20% の MeOH / DCM) によって精製して、黄色油として 150 mg (13%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₀N₂O, 269; Found, 269。

10

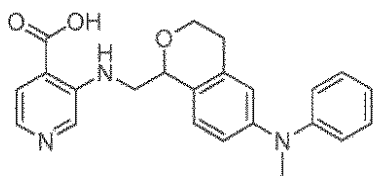
【1 8 7 3】

実施例 146: 3- [({6- [メチル (フェニル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル} メチル) アミノ] ピリジン-4-カルボン酸

【1 8 7 4】

【化 5 7 9】

20



【1 8 7 5】

3-フルオロイソニコチン酸 (79 mg、0.56 mmol)、調製物 146b (150 mg、0.56 mmol)、及び DIEA (0.098 mL、0.56 mmol) を、DMA (4 mL) の中で組み合わせて、マイクロウェーブの中 1 時間、168℃ で加熱した。溶液を濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して、黄褐色固形物として 18 mg (8%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 2.60 - 2.83 (1H、m)、2.79 - 2.86 (1H、m)、3.23 (3H、s)、3.53 - 3.59 (1H、m)、3.70 - 3.82 (2H、m)、4.04 - 4.10 (1H、m)、4.90 - 4.96 (1H、m)、6.78 - 6.98 (5H、m)、7.22 - 7.28 (3H、m)、7.53 (1H、d、J = 4.8 Hz)、7.74 (1H、br s)、7.81 (1H、d、J = 4.8 Hz)、8.36 (1H、s)、13.25 (1H、br s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Found, 390。

30

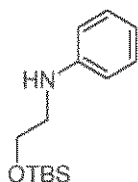
【1 8 7 6】

調製物 147a: N- {2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} アニリン

40

【1 8 7 7】

【化 5 8 0】



50

【1878】

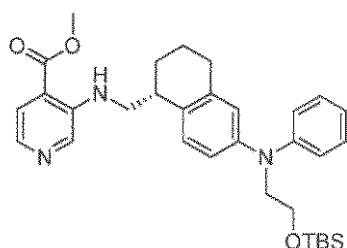
DCM (20 mL) 中の 2- (フェニルアミノ) エタン-1-オール (2.0 g、14.6 mmol) 及びイミダゾール (2.9 g、43.7 mmol) の溶液に、室温で TBSCl (2.6 g、16.0 mmol) を加え、反応物を 2 時間撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 40 : 1) による精製により、黄色油として 3.0 g (82%) の表題化合物を得た。

【1879】

調製物 147b : メチル 3- ({ [(1R) - 6- ({ 2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル } (フェニル) アミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【1880】

【化581】



【1881】

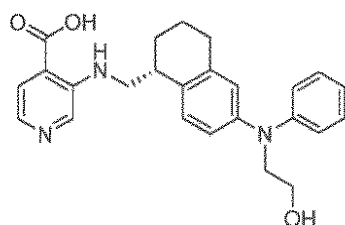
表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製 122a と N- { 2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル } アニリンから、28% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₃₂H₄₃N₃O₃Si, 546; Found, 546。

【1882】

実施例 147 : 3- ({ [(1R) - 6- [(2-ヒドロキシエチル) (フェニル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【1883】

【化582】



【1884】

THF (5 mL) 中の調製物 147b (80 mg、0.15 mmol) の溶液に、室温で TBAF (0.29 mL、THF 中で 1.0 M、0.29 mmol) を加え、反応物を 1 時間撹拌した。反応混合物に、H₂O (5 mL) と LiOH · H₂O (13 mg、0.30 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。溶液を濃縮して THF を除去し、残留物を 1.0 N の水性 HCl 溶液により酸性化し、pH = 5 とした。固形物を濾過により集め、次に分取 HPLC によって精製して、黄色固形物として 30 mg (48%) の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.65-1.68 (1H, m)、1.74-1.84 (3H, m)、2.62-2.67 (2H, m)、3.04-3.07 (1H, m)、3.41-3.46 (1H, m)、3.54-3.60 (3H, m)、3.72 (2H, d, J = 4.8 Hz)、4.73 (1H, br

s)、6.80–6.93 (3H、m)、6.92 (2H、d、 $J=5.7$ Hz)、7.19–7.24 (1H、m)、7.55 (1H、d、 $J=3.9$ Hz)、7.83 (1H、d、 $J=3.6$ Hz)、8.36 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{25}H_{27}N_3O_3$, 418; Found, 418。

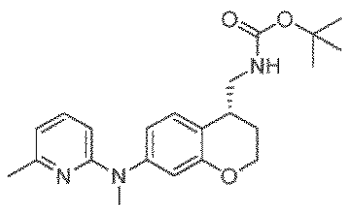
【1885】

調製物148a: tert-ブチルN- {[(4R)-7-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバマート

【1886】

【化583】

10



【1887】

表題化合物を、調製物6eについて概説される基本手順に従い、調製物18dとN,6-ジメチルピリジン-2-アミンから、27%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{22}H_{29}N_3O_3$, 384; Found, 384。

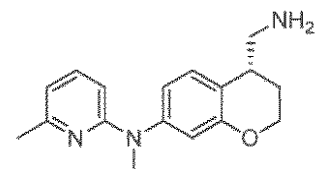
20

【1888】

調製物148b: N-[(4R)-4-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-N,6-ジメチルピリジン-2-アミン

【1889】

【化584】



30

【1890】

表題化合物を、調製物43bの手順に従い、調製物148aから定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{17}H_{21}N_3O$, 284; Found, 284。

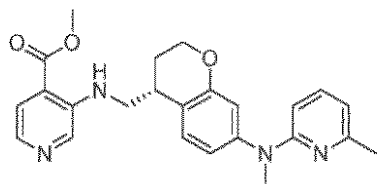
【1891】

調製物148c: メチル3-({[(4R)-7-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【1892】

【化585】

40



【1893】

表題化合物を、調製物4dの手順に従い、調製物148bから77%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{26}N_4O_3$, 419; Found, 419。

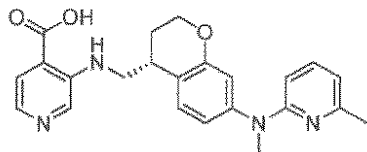
50

【1894】

実施例148：3-（{[(4R)-7-[メチル（6-メチルピリジン-2-イル）アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【1895】

【化586】



10

【1896】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物148cから78%の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.88–2.01 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.09–3.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.46–3.54 (1H, m), 3.67–3.73 (1H, m), 4.13–4.21 (2H, m), 6.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.72–6.75 (1H, m), 7.25–7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.39 (1H, s). [M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 405; Found, 405.

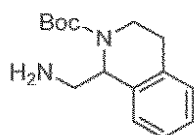
20

【1897】

調製物149a: tert-ブチル1-(アミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート

【1898】

【化587】



30

【1899】

メタンスルホニルクロライド (0.324 mL, 4.18 mmol) を室温で、DCM (20 mL) 中の tert-ブチル1-(ヒドロキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (1.0 g, 3.8 mmol) 及び DIEA (0.812 mL, 4.56 mmol) の溶液に加え、溶液を一晩攪拌した。溶液をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、粗製のメシレート中間体を得た。このメシレート中間体を 52°C で一晩、ナトリウムアジド (1.5 g, 22.8 mmol) と共に DMF (8 mL) 中で攪拌した。反応物を EtOAc (30 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を MeOH (30 mL) に溶かし、10%の Pd/C の存在下で一晩、 H_2 のバルーンの下で水素化させた。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0%–20%の MeOH/DCM) による精製により、透明な油として 250 mg (25%) の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 263; Found, 263.

40

【1900】

実施例149：3-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸

【1901】

O=C(O)c1ccncc1NCNCCc2ccccc2

3-フルオロイソニコチン酸 (135 mg、0.95 mmol)、調製物 149a (250 mg、0.95 mmol)、及び DIEA (0.17 mL、0.95 mmol) を、DMA (4 mL) の中で組み合わせて、マイクロウェーブの中 1 時間、168 °C で加熱した。溶液を濃縮し、次に残留物を 1 時間、50 % の TFA / DCM (4 mL) の中で攪拌した。溶液を濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して、淡黄色固形物として 28 mg (7 %) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 3.00–3.05 (2H、m)、3.28–3.33 (1H、m)、3.54–3.60 (1H、m)、3.80–3.86 (1H、m)、4.05–4.09 (1H、m)、4.87 (1H、br s)、7.26–7.35 (3H、m)、7.50 (1H、d、J = 6.2 Hz)、7.71 (1H、d、J = 5.0 Hz)、7.80–7.85 (1H、m)、7.99 (1H、d、J = 4.8 Hz)、8.55 (1H、s)、8.90 (1H、br s)、9.40 (1H、br s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₇N₃O₂, 284; Found, 284。

10

20

調製物 150 a: メチル 3- ({ [(1R) - 6- [(3-メトキシフェニル) (メチル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

COC(=O)c1ccnc(c1)N[C@H]2c3ccccc3c(NC4=CC=C(OC)C4)C2

30

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 122a と 3-フルオロ-N, 4-ジメチルアニリンから、43%の収率で調製した。[M+H]
Calcd for $C_{26}H_{29}N_3O_3$, 432; Found, 432。

実施例 150: 3- ({ [(1R) -6- [(3-メトキシフェニル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

COc1ccc(NC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)cc1C(=O)O

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 150 a から 92 % の収率で調製した。
¹ H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.63–1.67 (4 H、m)、1.76–1.83 (3 H、m)、2.65–2.67 (2 H、m)、3.01–3.03 (2 H、m)、3.09–3.11 (2 H、m)、3.19–3.21 (2 H、m)、3.29–3.31 (2 H、m)、3.39–3.41 (2 H、m)、3.49–3.51 (2 H、m)、3.59–3.61 (2 H、m)、3.69–3.71 (2 H、m)、3.79–3.81 (2 H、m)、3.89–3.91 (2 H、m)、3.99–4.01 (2 H、m)、4.09–4.11 (2 H、m)、4.19–4.21 (2 H、m)、4.29–4.31 (2 H、m)、4.39–4.41 (2 H、m)、4.49–4.51 (2 H、m)、4.59–4.61 (2 H、m)、4.69–4.71 (2 H、m)、4.79–4.81 (2 H、m)、4.89–4.91 (2 H、m)、4.99–5.01 (2 H、m)、5.09–5.11 (2 H、m)、5.19–5.21 (2 H、m)、5.29–5.31 (2 H、m)、5.39–5.41 (2 H、m)、5.49–5.51 (2 H、m)、5.59–5.61 (2 H、m)、5.69–5.71 (2 H、m)、5.79–5.81 (2 H、m)、5.89–5.91 (2 H、m)、5.99–6.01 (2 H、m)、6.09–6.11 (2 H、m)、6.19–6.21 (2 H、m)、6.29–6.31 (2 H、m)、6.39–6.41 (2 H、m)、6.49–6.51 (2 H、m)、6.59–6.61 (2 H、m)、6.69–6.71 (2 H、m)、6.79–6.81 (2 H、m)、6.89–6.91 (2 H、m)、6.99–7.01 (2 H、m)、7.09–7.11 (2 H、m)、7.19–7.21 (2 H、m)、7.29–7.31 (2 H、m)、7.39–7.41 (2 H、m)、7.49–7.51 (2 H、m)、7.59–7.61 (2 H、m)、7.69–7.71 (2 H、m)、7.79–7.81 (2 H、m)、7.89–7.91 (2 H、m)、7.99–8.01 (2 H、m)、8.09–8.11 (2 H、m)、8.19–8.21 (2 H、m)、8.29–8.31 (2 H、m)、8.39–8.41 (2 H、m)、8.49–8.51 (2 H、m)、8.59–8.61 (2 H、m)、8.69–8.71 (2 H、m)、8.79–8.81 (2 H、m)、8.89–8.91 (2 H、m)、8.99–9.01 (2 H、m)、9.09–9.11 (2 H、m)、9.19–9.21 (2 H、m)、9.29–9.31 (2 H、m)、9.39–9.41 (2 H、m)、9.49–9.51 (2 H、m)、9.59–9.61 (2 H、m)、9.69–9.71 (2 H、m)、9.79–9.81 (2 H、m)、9.89–9.91 (2 H、m)、9.99–10.01 (2 H、m)、10.09–10.11 (2 H、m)、10.19–10.21 (2 H、m)、10.29–10.31 (2 H、m)、10.39–10.41 (2 H、m)、10.49–10.51 (2 H、m)、10.59–10.61 (2 H、m)、10.69–10.71 (2 H、m)、10.79–10.81 (2 H、m)、10.89–10.91 (2 H、m)、10.99–11.01 (2 H、m)、11.09–11.11 (2 H、m)、11.19–11.21 (2 H、m)、11.29–11.31 (2 H、m)、11.39–11.41 (2 H、m)、11.49–11.51 (2 H、m)、11.59–11.61 (2 H、m)、11.69–11.71 (2 H、m)、11.79–11.81 (2 H、m)、11.89–11.91 (2 H、m)、11.99–12.01 (2 H、m)、12.09–12.11 (2 H、m)、12.19–12.21 (2 H、m)、12.29–12.31 (2 H、m)、12.39–12.41 (2 H、m)、12.49–12.51 (2 H、m)、12.59–12.61 (2 H、m)、12.69–12.71 (2 H、m)、12.79–12.81 (2 H、m)、12.89–12.91 (2 H、m)、12.99–13.01 (2 H、m)、13.09–13.11 (2 H、m)、13.19–13.21 (2 H、m)、13.29–13.31 (2 H、m)、13.39–13.41 (2 H、m)、13.49–13.51 (2 H、m)、13.59–13.61 (2 H、m)、13.69–13.71 (2 H、m)、13.79–13.81 (2 H、m)、13.89–13.91 (2 H、m)、13.99–14.01 (2 H、m)、14.09–14.11 (2 H、m)、14.19–14.21 (2 H、m)、14.29–14.31 (2 H、m)、14.39–14.41 (2 H、m)、14.49–14.51 (2 H、m)、14.59–14.61 (2 H、m)、14.69–14.71 (2 H、m)、14.79–14.81 (2 H、m)、14.89–14.91 (2 H、m)、14.99–15.01 (2 H、m)、15.09–15.11 (2 H、m)、15.19–15.21 (2 H、m)、15.29–15.31 (2 H、m)、15.39–15.41 (2 H、m)、15.49–15.51 (2 H、m)、15.59–15.61 (2 H、m)、15.69–15.71 (2 H、m)、15.79–15.81 (2 H、m)、15.89–15.91 (2 H、m)、15.99–16.01 (2 H、m)、16.09–16.11 (2 H、m)、16.19–16.21 (2 H、m)、16.29–16.31 (2 H、m)、16.39–16.41 (2 H、m)、16.49–16.51 (2 H、m)、16.59–16.61 (2 H、m)、16.69–16.71 (2 H、m)、16.79–16.81 (2 H、m)、16.89–16.91 (2 H、m)、16.99–17.01 (2 H、m)、17.09–17.11 (2 H、m)、17.19–17.21 (2 H、m)、17.29–17.31 (2 H、m)、17.39–17.41 (2 H、m)、17.49–17.51 (2 H、m)、17.59–17.61 (2 H、m)、17.69–17.71 (2 H、m)、17.79–17.81 (2 H、m)、17.89–17.91 (2 H、m)、17.99–18.01 (2 H、m)、18.09–18.11 (2 H、m)、18.19–18.21 (2 H、m)、18.29–18.31 (2 H、m)、18.39–18.41 (2 H、m)、18.49–18.51 (2 H、m)、18.59–18.61 (2 H、m)、18.69–18.71 (2 H、m)、18.79–18.81 (2 H、m)、18.89–18.91 (2 H、m)、18.99–19.01 (2 H、m)、19.09–19.11 (2 H、m)、19.19–19.21 (2 H、m)、19.29–19.31 (2 H、m)、19.39–19.41 (2 H、m)、19.49–19.51 (2 H、m)、19.59–19.61 (2 H、m)、19.69–19.71 (2 H、m)、19.79–19.81 (2 H、m)、19.89–19.91 (2 H、m)、19.99–20.01 (2 H、m)、20.09–20.11 (2 H、m)、20.19–20.21 (2 H、m)、20.29–20.31 (2 H、m)、20.39–20.41 (2 H、m)、20.49–20.51 (2 H、m)、20.59–20.61 (2 H、m)、20.69–20.71 (2 H、m)、20.79–20.81 (2 H、m)、20.89–20.91 (2 H、m)、20.99–21.01 (2 H、m)、21.09–21.11 (2 H、m)、21.19–21.21 (2 H、m)、21.29–21.31 (2 H、m)、21.39–21.41 (2 H、m)、21.49–21.51 (2 H、m)、21.59–21.61 (2 H、m)、21.69–21.71 (2 H、m)、21.79–21.81 (2 H、m)、21.89–21.91 (2 H、m)、21.99–22.01 (2 H、m)、22.09–22.11 (2 H、m)、22.19–22.21 (2 H、m)、22.29–22.31 (2 H、m)、22.39–22.41 (2 H、m)、22.49–22.51 (2 H、m)、22.59–22.61 (2 H、m)、22.69–22.71 (2 H、m)、22.79–22.81 (2 H、m)、22.89–22.91 (2 H、m)、22.99–23.01 (2 H、m)、23.09–23.11 (2 H、m)、23.19–23.21 (2 H、m)、23.29–23.31 (2 H、m)、23.39–23.41 (2 H、m)、23.49–23.51 (2 H、m)、23.59–23.61 (2 H、m)、23.69–23.71 (2 H、m)、23.79–23.81 (2 H、m)、23.89–23.91 (2 H、m)、23.99–24.01 (2 H、m)、24.09–24.11 (2 H、m)、24.19–24.21 (2 H、m)、24.29–24.31 (2 H、m)、24.39–24.41 (2 H、m)、24.49–24.51 (2 H、m)、24.59–24.61 (2 H、m)、24.69–24.71 (2 H、m)、24.79–24.81 (2 H、m)、24.89–24.91 (2 H、m)、24.99–25.01 (2 H、m)、25.09–25.11 (2 H、m)、25.19–25.21 (2 H、m)、25.29–25.31 (2 H、m)、25.39–25.41 (2 H、m)、25.49–25.51 (2 H、m)、25.59–25.61 (2 H、m)、25.69–25.71 (2 H、m)、25.79–25.81 (2 H、m)、25.89–25.91 (2 H、m)、25.99–26.01 (2 H、m)、26.09–26.11 (2 H、m)、26.19–26.21 (2 H、m)、26.29–26.31 (2 H、m)、26.39–26.41 (2 H、m)、26.49–26.51 (2 H、m)、26.59–26.61 (2 H、m)、26.69–26.71 (2 H、m)、26.79–26.81 (2 H、m)、26.89–26.91 (2 H、m)、26.99–27.01 (2 H、m)、27.09–27.11 (2 H、m)、27.19–27

50

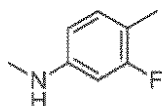
6 (1H、m)、3.19 (3H、s)、3.41–3.44 (1H、m)、3.53–3.59 (1H、m)、3.67 (3H、s)、7.24 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.54 (1H、d、 $J=4.5$ Hz)、7.80 (1H、d、 $J=3.9$ Hz)、8.32 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Found, 418。

【1909】

調製物151a：3-フルオロ-N, 4-ジメチルアニリン

【1910】

【化591】



【1911】

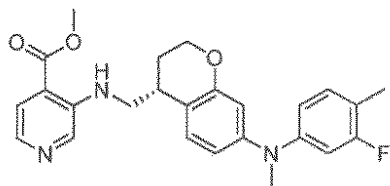
DMF (20 mL) 中の4-ブロモ-2-フルオロ-1-メチルベンゼン (1.0 g、5.3 mmol)、KOAc (1.3 g、13.2 mmol)、及びCuI (1.2 g、6.4 mmol) の懸濁液に、N₂ の下、室温でメチルアミン (26.5 mL、THF 中で2.0 M、53.0 mmol) を加えた。反応物を密封管の中、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。有機質層を水酸化アンモニウム (50 mL×3) とブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1) によって精製して、黄色油として310 mg (42%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₈H₁₀FN, 140; Found, 140。

【1912】

調製物151b：メチル3-({[(4R)-7-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【1913】

【化592】



【1914】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと3-フルオロ-N, 4-ジメチルアニリンから、58%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₆FN₃O₃, 436; Found, 436。

【1915】

実施例151：3-({[(4R)-7-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1916】

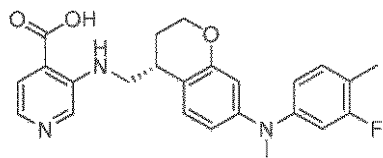
10

20

30

40

【化 5 9 3】



【1 9 1 7】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 5 1 b から 9 3 % の収率で調製した。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1. 83–1. 89 (1H, m)、1. 93–1. 98 (1H, m)、2. 12 (3H, s)、3. 04–3. 08 (1H, m)、3. 16 (3H, s)、3. 42–3. 49 (1H, m)、3. 63–3. 69 (1H, m)、4. 09–4. 18 (2H, m)、6. 41 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、6. 53 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz)、6. 62–6. 70 (2H, m)、7. 06–7. 12 (1H, m)、7. 21 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7. 55 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、7. 81 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8. 37 (1H, s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$, 422; Found, 422。

10

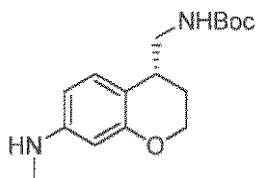
【1 9 1 8】

調製物 1 5 2 a: tert-ブチル N- { [(4R) -7- (メチルアミノ) -3, 4-ジヒドロ-H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバマート

20

【1 9 1 9】

【化 5 9 4】



【1 9 2 0】

DMF (30 mL) 中の、調製物 1 8 d (1. 00 g, 2. 91 mmol)、KOAc (710 mg, 7. 25 mmol)、メチルアミン (15 mL, THF 中で 2 M) の懸濁液に、 N_2 の下、室温で CuI (663 mg, 3. 49 mmol) を加えた。反応を一晩 100 °C で攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、濾過し、飽和 NaHCO_3 (10 mL) で洗浄した。有機質層を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、黄色固形物として 286 mg (34 %) の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 293; Found, 293。

30

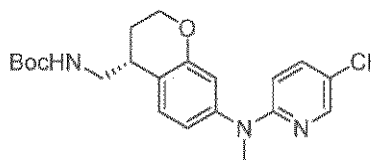
【1 9 2 1】

調製物 1 5 2 b: tert-ブチル N- { [(4R) -7- [(5-クロロピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバマート

40

【1 9 2 2】

【化 5 9 5】



【1 9 2 3】

トルエン (20 mL) 中の、調製物 1 5 2 a (116 mg, 0. 40 mmol)、5-

50

ブローモ-2-クロロピリジン (153 mg、0.80 mmol)、S-phos (24 mg、0.06 mmol)、及び Cs_2CO_3 (182 mg、0.56 mmol) の懸濁液に、 N_2 の下、室温で Pd_2dba_3 (36 mg、0.04 mmol) を加えた。反応物を 120°C で一晩攪拌した。反応物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、黄色固形物として 63 mg (39%) の表題化合物を得た。[M+H] Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 404; Found, 404。

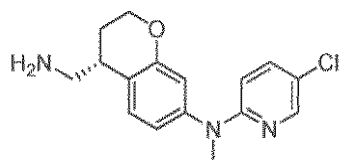
【1924】

調製物 152c : N-[(4R) -4-(アミノメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] -5-クロロ-N-メチルピリジン-2-アミン

10

【1925】

【化596】



【1926】

表題化合物を、調製物 43b の手順に従い、調製物 152b から 97% の収率で調製した。[M+H] Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$, 304; Found, 304。

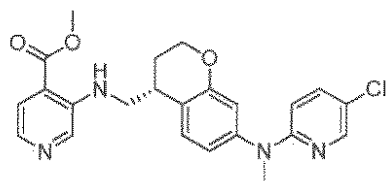
20

【1927】

調製物 152d : メチル 3-({ [(4R) -7-[(5-クロロピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【1928】

【化597】



30

【1929】

表題化合物を、調製物 4d の手順に従い、調製物 152c から 47% の収率で調製した。[M+H] Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 439; Found, 439。

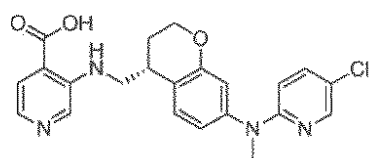
【1930】

実施例 152 : 3-({ [(4R) -7-[(5-クロロピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【1931】

【化598】



【1932】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 152d から 70% の収率で調製した。

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.88–2.01 (2H, m)、3.15–3.25 (1H, m)、3.33 (3H, s)、3.49–3.56 (1H, m)、3.71–3.74 (1H, m)、4.20–4.24 (2H, m)、6.52 (1H, d, $J=9.3$ Hz)、6.71 (1H, s)、6.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz)、7.38 (1H, d, $J=6.6$ Hz)、7.50 (1H, d, $J=9.3$ Hz)、7.58 (1H, d, $J=3.0$ Hz)、7.85 (1H, dd, $J=4.5, 1.5$ Hz)、8.15 (1H, s)、8.41 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$, 425; Found, 425。

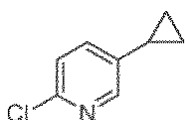
【1933】

調製物 153a : 2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン

10

【1934】

【化599】



【1935】

1, 4-ジオキサン (25 mL) 中の、5-ブロモ-2-クロロピリジン (990 mg、5.15 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (893 mg、10.39 mmol)、及び Cs_2CO_3 (5.082 g、15.45 mmol) の懸濁液に、 N_2 の下、室温で $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (601 mg、0.52 mmol) を加えた。反応物を 100 °C で 1 時間攪拌した。濾過後、溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 50 : 1) によって精製して、無色の油として 452 mg (57%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{NCl}$, 154; Found, 154。

20

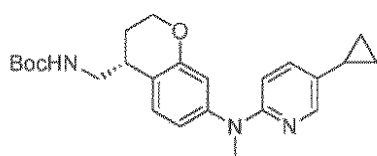
【1936】

調製物 153b : tert-ブチル N- { [(4R) - 7 - [(5-シクロプロピルピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } カルバマート

【1937】

30

【化600】



【1938】

トルエン (20 mL) 中の、2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン (333 mg、2.18 mmol)、調製物 152a (317 mg、1.09 mmol)、S-phos (70 mg、0.17 mmol)、及び Cs_2CO_3 (499 mg、1.53 mmol) の懸濁液に、 N_2 の下、室温で Pd_2dba_3 (101 mg、0.11 mmol) を加えた。反応物を 120 °C で一晩攪拌した。濾過後、溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、黄色油として 330 mg (75%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 410; Found, 410。

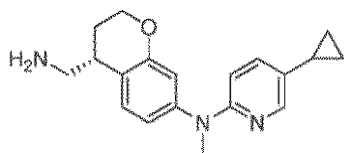
40

【1939】

調製物 153c : N- [(4R) - 4 - (アミノメチル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] - 5-シクロプロピル-N-メチルピリジン-2-アミン

【1940】

【化 6 0 1】



【1 9 4 1】

表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 5 3 b から 9 4 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₃N₃O, 310; Found, 310。

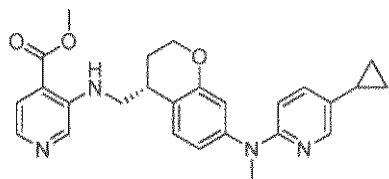
10

【1 9 4 2】

調製物 1 5 3 d : メチル 3 - ({ [(4 R) - 7 - [(5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシレート

【1 9 4 3】

【化 6 0 2】



20

【1 9 4 4】

表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 1 5 3 d から 8 6 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₈N₄O₃, 445; Found, 445。

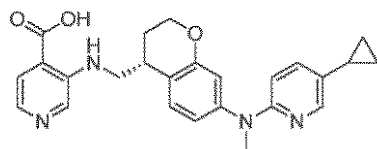
【1 9 4 5】

実施例 1 5 3 : 3 - ({ [(4 R) - 7 - [(5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

30

【1 9 4 6】

【化 6 0 3】



【1 9 4 7】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 5 3 d から 3 9 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.55-0.59 (2 H, m)、0.83-0.89 (2 H, m)、1.78-2.02 (3 H, m)、3.12-3.15 (1 H, m)、3.31 (3 H, s)、3.48-3.55 (1 H, m)、3.72 (1 H, dd, J=4.2, 13.5 Hz)、4.14-4.22 (2 H, m)、6.53 (1 H, d, J=8.4 Hz)、6.63 (1 H, s)、6.74-6.71 (1 H, m)、7.12 (1 H, dd, J=2.1, 8.4 Hz)、7.31 (1 H, d, J=8.4 Hz)、7.57 (1 H, d, J=4.8 Hz)、7.85 (1 H, d, J=5.1 Hz)、8.00 (1 H, s)、8.41 (1 H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₆N₄O₃, 431; Found, 431。

40

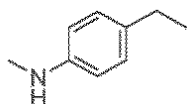
【1 9 4 8】

調製物 1 5 4 a : 4 - エチル - N - メチルアニリン

50

【1949】

【化604】



【1950】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-エチルアニリンから、60%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₉H₁₃N, 136; Found, 136。

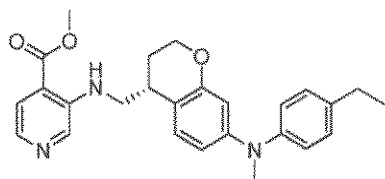
10

【1951】

調製物154b: メチル3-({[(4R)-7-[(4-エチルフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【1952】

【化605】



20

【1953】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと4-エチル-N-メチルアニリンから、48%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Found, 432。

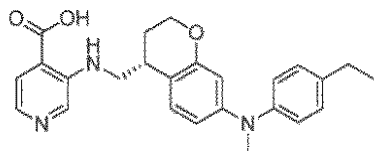
【1954】

実施例154: 3-({[(4R)-7-[(4-エチルフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

30

【1955】

【化606】



【1956】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物154bから82%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.54 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.00-3.04 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J=5.1, 13.5 Hz), 4.06-4.14 (2H, m), 6.23 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.38 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.12 (3H, dd, J=3.6, 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Found, 418。

40

【1957】

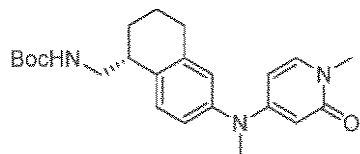
調製物155a: tert-ブチルN-{ [(1R)-6-[メチル(1-メチル-2-

50

オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバマート

【1958】

【化607】



【1959】

10

トルエン (20 mL) 中の、調製物 139a (200 mg、0.69 mmol)、4-ブロモ-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン (259 mg、1.38 mmol)、S-phos (45 mg、0.11 mmol)、及び Cs₂CO₃ (315 mg、0.97 mmol) の懸濁液に、N₂ の下、室温で Pd₂dba₃ (64 mg、0.07 mmol) を加えた。反応物を 120 °C で一晩撹拌した。反応物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 15:1) によって精製して、黄色油として 162 mg (59%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₃H₃₁N₃O₃, 398; Found, 398.

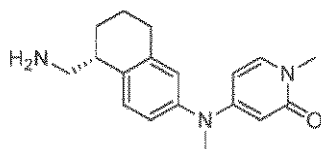
【1960】

調製物 155b: 4-{ [(5R)-5-(アミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] (メチル) アミノ} -1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

20

【1961】

【化608】



【1962】

30

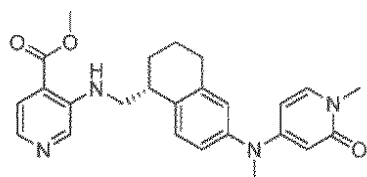
表題化合物を、調製物 43b の手順に従い、調製物 155a から 54% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₂₃N₃O, 298; Found, 298.

【1963】

調製物 155c: メチル 3-({ [(1R)-6-[メチル (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【1964】

【化609】



40

【1965】

表題化合物を、調製物 4d の手順に従い、調製物 155b から 65% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₅H₂₈N₄O₃, 433; Found, 433.

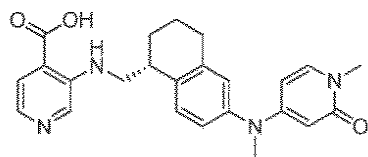
【1966】

50

実施例 155: 3-({[(1R)-6-[メチル(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1967】

【化610】



10

【1968】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 155c から 42% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.76–1.87 (4H, m), 2.67–2.78 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.42–3.51 (2H, m), 3.60–3.65 (1H, m), 5.45 (1H, s), 5.65–5.67 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.31–7.38 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.34 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆N₄O₃, 418; Found, 419.

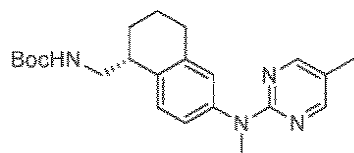
【1969】

調製物 156a: tert-ブチル N-({[(1R)-6-[メチル(5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

20

【1970】

【化611】



【1971】

30

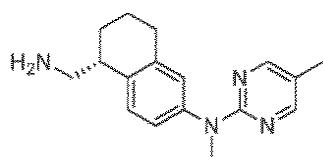
表題化合物を、調製物 155a について概説される基本手順に従い、調製物 139a と 2-クロロ-5-メチルピリミジンから、21% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₃₀N₄O₂, 383; Found, 383.

【1972】

調製物 156b: N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-N,5-ジメチルピリミジン-2-アミン

【1973】

【化612】



40

【1974】

表題化合物を、調製物 43b の手順に従い、調製物 156a から 98% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₂N₄, 283; Found, 283.

【1975】

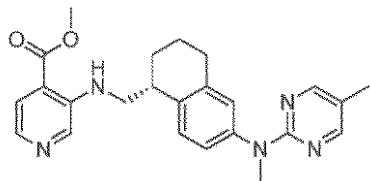
調製物 156c: メチル 3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ

50

) ピリジン-4-カルボキシラート

【1976】

【化613】



【1977】

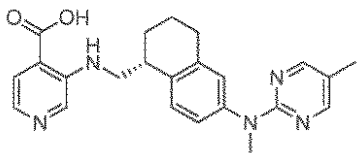
表題化合物を、調製物4dの手順に従い、調製物156bから59%の収率で調製した。
[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₇N₅O₂, 418; Found, 418。

【1978】

実施例156: 3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【1979】

【化614】



【1980】

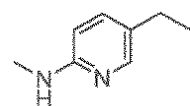
表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物156cから57%の収率で調製した。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.68–1.71 (1H, m), 1.83–1.86 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.67–2.73 (2H, m), 3.09–3.12 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.42–3.48 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J=4.8, 12.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.21 (2H, s), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₅N₅O₂, 403; Found, 404。

【1981】

調製物157a: 5-エチル-N-メチルピリジン-2-アミン

【1982】

【化615】



【1983】

THF (10 mL) 中の5-エチルピリジン-2-アミン (330 mg, 2.70 mmol) の溶液を-78℃に冷却し、n-BuLi (1.2 mL, 3.0 mmol) を加えた。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次にMeI (423 mg, 2.97 mmol) を加えた。反応物2時間攪拌しつつ、室温に暖めた。水 (10 mL) を加え、溶液をEtOAc (20 mL) で抽出した。有機質層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、黄色油として35 mg (9%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C

10

20

30

40

50

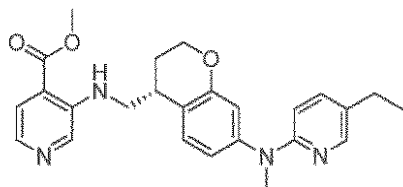
$_{8}H_{12}N_2$, 137; Found, 137。

【1984】

調製物157b: メチル3-({[(4R)-7-[(5-エチルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【1985】

【化616】



10

【1986】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと5-エチル-N-メチルピリジン-2-アミンから、42%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{25}H_{28}N_4O_3$, 433; Found, 433。

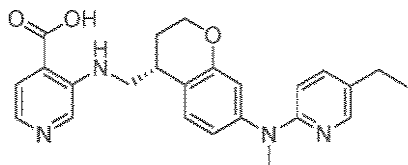
【1987】

実施例157: 3-({[(4R)-7-[(5-エチルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

20

【1988】

【化617】



【1989】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物157bから80%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.88-2.03 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 3.11-3.13 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.47-3.50 (1H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.64 (1H, m), 6.72-6.76 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.58 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{26}N_4O_3$, 419; Found, 419。

30

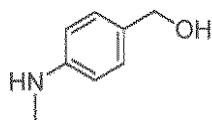
【1990】

調製物158a: [4-(メチルアミノ)フェニル]メタノール

40

【1991】

【化618】



【1992】

THF (30 mL) 中のメチル4-(メチルアミノ)ベンゾアート (2.0 g, 12.1 mmol) の溶液に、0℃でLAH (6.1 mL, THF中で2.4 M, 14.5 mmol)

50

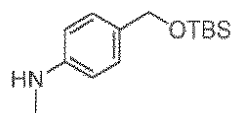
o 1) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を EtOAc (50 mL) と水 (2 mL) でクエンチした。混合物を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:1) による精製により、黄色油として 1.0 g (60%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$, 138; found 138。

【1993】

調製物 158b: 4- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} -N-メチルアニリン

【1994】

【化619】



【1995】

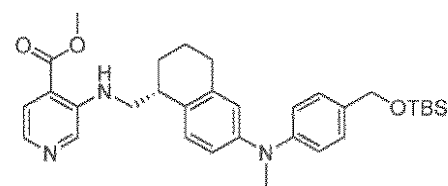
DCM (20 mL) 中の、[4-(メチルアミノ)フェニル]メタノール (500 mg、3.7 mmol) 及びイミダゾール (248 mg、3.7 mmol) の溶液に、室温で TBSCl (548 mg、3.7 mmol) を加え、反応物を2時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 40:1) によって精製して、黄色油として 600 mg (66%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOSi}$, 252; found 252。

【1996】

調製物 158c: メチル 3- ({ [(1R) -6- [(4- { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} フェニル) - (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【1997】

【化620】



【1998】

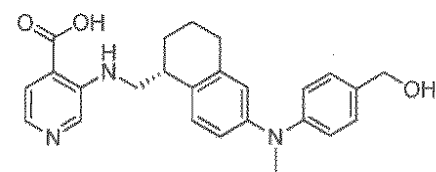
表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と調製物 158b から、28% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 546; Found, 546。

【1999】

実施例 158: 3- ({ [(1R) -6- { [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] (メチル) アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2000】

【化621】



10

20

30

40

50

【2001】

THF (5 mL) 中の調製物 158c (80 mg、0.15 mmol) の溶液に、室温で TBAF (0.29 mL、THF 中で 1.0 M、0.29 mmol) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。水 (5 mL) と LiOH・H₂O (26 mg、0.60 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。THF を真空内で除去し、残留物を 1.0 N の水性 HCl 溶液により酸性化し、pH = 5 とした。沈殿物を濾過し、分取 HPLC によって精製して、黄色固形物として 40 mg (65%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.63–1.68 (1H、m)、1.77–1.84 (3H、m)、2.64–2.67 (2H、m)、3.03–3.06 (1H、m)、3.20 (3H、s)、3.41–3.46 (1H、m)、3.55–3.60 (1H、m)、4.41 (2H、s)、5.01 (1H、br s)、6.72–6.76 (2H、m)、6.92 (2H、d、J = 8.4 Hz)、7.19–7.21 (3H、m)、7.56 (1H、d、J = 4.8 Hz)、7.83 (1H、d、J = 5.2 Hz)、8.35 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Found, 418。

10

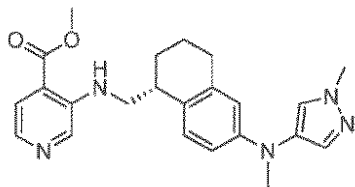
【2002】

調製物 159a : メチル 3-({ [(1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2003】

20

【化622】



【2004】

トルエン (30 mL) 中の、調製物 122a (300 mg、0.796 mmol)、N,1-ジメチル-1H-ピラゾル-4-アミン (106 mg、0.955 mmol)、S-phos (49 mg、0.119 mmol)、及び Cs₂CO₃ (363 mg、1.114 mmol) の懸濁液に、N₂ の下、室温で Pd₂dba₃ (73 mg、0.080 mmol) を加えた。反応物を 120 °C で一晩攪拌した。反応物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、黄色油として 100 mg (32%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₇N₅O₂, 406; Found, 406。

30

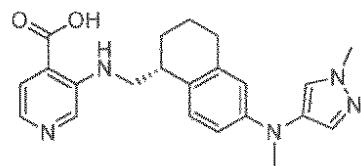
【2005】

実施例 159 : 3-({ [(1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

40

【2006】

【化623】



【2007】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 159a から 52% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.73–1.76 (4H、m)、

50

2.62 (2H, m)、2.91 (1H, s)、3.09 (3H, s)、3.44–3.50 (2H, m)、3.64–3.69 (1H, m)、3.78 (3H, s)、6.51–6.52 (1H, m)、6.60 (1H, m)、7.07–7.10 (1H, m)、7.29 (1H, s)、7.53–7.54 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、7.60 (1H, s)、7.78–7.80 (1H, m)、8.29 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{22}H_{25}N_5O_2$, 392; Found, 392。

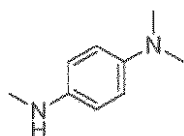
【2008】

調製物160a: 1-N, 1-N, 4-N-トリメチルベンゼン-1, 4-ジアミン

【2009】

【化624】

10



【2010】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、1-N, 1-N-ジメチルベンゼン-1, 4-ジアミンから、52%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_9H_{14}N_2$, 151; Found, 151。

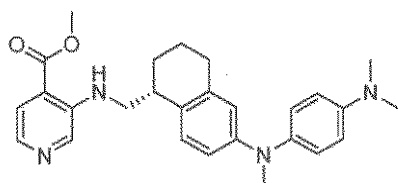
【2011】

調製物160b: メチル3-({[(1R)-6-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル] (メチル)アミノ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

20

【2012】

【化625】



30

【2013】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと調製物160aから、23%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{27}H_{32}N_4O_2$, 445; Found, 445。

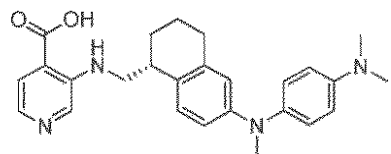
【2014】

実施例160: 3-({[(1R)-6-{[4-(ジメチルアミノ)フェニル] (メチル)アミノ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2015】

【化626】

40



【2016】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物164bから11%の収率で調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.61–1.64 (1H, m)、1.75–1.80 (3H, m)、2.60–2.61 (2H, m)、2.88 (6H, s)、2.97–2.98 (1H, m)、3.12 (3H, s)、3.48–3.52 (

50

2 H、m)、6.42–6.49 (2 H、m)、6.73 (2 H、d、 $J=6.8$ Hz)、6.6.97 (2 H、d、 $J=6.8$ Hz)、7.07 (1 H、d、 $J=8.0$ Hz)、7.55 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz)、7.81 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.30 (1 H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₃₀N₄O₂, 431; Found, 431。

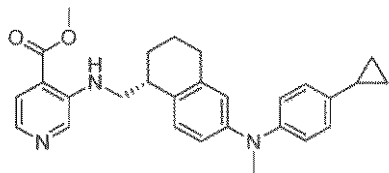
【2017】

調製物161a: メチル4-({[(1R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2018】

10

【化627】



【2019】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと4-シクロプロピル-N-メチルアニリンから、28%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₁N₃O₂, 442; Found, 442。

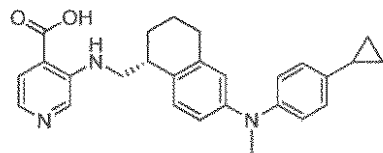
20

【2020】

実施例161: 3-({[(1R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2021】

【化628】



30

【2022】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物161aから93%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.56–0.60 (2 H、m)、0.84–0.90 (2 H、m)、1.60–1.63 (1 H、m)、1.57–1.86 (4 H、m)、2.62–2.64 (2 H、m)、2.97–3.01 (1 H、m)、3.15 (3 H、s)、3.34–3.41 (1 H、m)、3.50–3.56 (1 H、m)、6.65–6.69 (2 H、m)、6.68 (2 H、d、 $J=8.1$ Hz)、6.97 (2 H、d、 $J=8.7$ Hz)、7.15 (1 H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.54 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz)、7.80 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.31 (1 H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₂, 428; Found, 428。

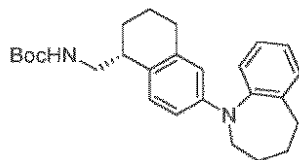
40

【2023】

調製物162a: tert-ブチルN-({[(1R)-6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゼピン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

【2024】

【化 6 2 9】



【2 0 2 5】

表題化合物を、調製物 9 a について概説される基本手順に従い、調製物 6 d と 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンザゼピンから、69%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₃₄N₂O₂, 407; Found, 407。

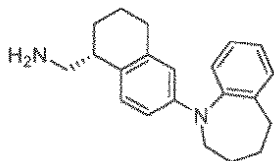
10

【2 0 2 6】

調製物 162 b: [(1R)-6-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンザゼピン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メタンアミン

【2 0 2 7】

【化 6 3 0】



20

【2 0 2 8】

表題化合物を、調製物 43 b の手順に従い、調製物 162 a から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₆N₂, 307; Found, 307。

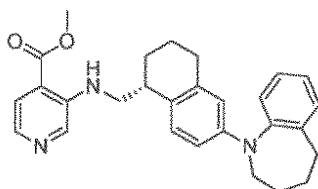
【2 0 2 9】

調製物 162 c: メチル 3-({[(1R)-6-[メチル(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンザゼピン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2 0 3 0】

30

【化 6 3 1】



【2 0 3 1】

表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 162 b から 76%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₁N₃O₂, 442; Found, 442。

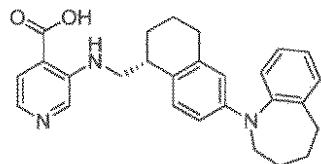
40

【2 0 3 2】

実施例 162: 3-({[(1R)-6-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンザゼピン-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2 0 3 3】

【化 6 3 2】



【2 0 3 4】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 4 5 c から 6 5 % の収率で調製した。

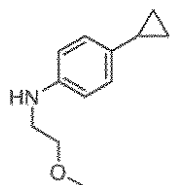
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1. 56–1. 89 (8 H, m)、2. 58 (4 H, br s)、2. 93–2. 99 (1 H, m)、3. 32–3. 39 (1 H, m)、3. 47–3. 60 (3 H, m)、6. 28 (1 H, s)、6. 33–6. 37 (1 H, m)、7. 04–7. 11 (2 H, m)、7. 14–7. 26 (2 H, m)、7. 30–7. 36 (1 H, m)、7. 56 (d, 1 H, $J=5.0$ Hz)、7. 82 (1 H, d, $J=5.0$ Hz)、8. 36 (1 H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 428; Found, 428。

【2 0 3 5】

調製物 1 6 3 a : 4-シクロプロピル-N-(2-メトキシエチル) アニリン

【2 0 3 6】

【化 6 3 3】



【2 0 3 7】

メトキシアセチルクロリド (0. 55 mL、6. 0 mmol) を、DCM 中の 4-シクロプロピルアニリン (800 mg、6. 0 mmol) と DIEA (1. 05 mL、6. 0 mmol) に加え、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、粗製の N-(4-シクロプロピルフェニル)-2-メトキシアセトアミドを得た。

【2 0 3 8】

THF (20 mL) 中のこの N-(4-シクロプロピルフェニル)-2-メトキシアセトアミドの溶液に、0 °C で LAH (5. 0 mL、THF 中で 2. 4 M、12 mmol) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を水 (0. 5 mL) と EtOAc (30 mL) で希釈し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 %–15 % の MeOH/DCM) による精製により、黄色油として 912 mg (79 %) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, 192; Found, 192。

【2 0 3 9】

調製物 1 6 3 b : tert-ブチル N-{ [(1R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(2-メトキシエチル) アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバマート

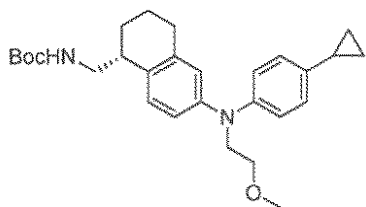
【2 0 4 0】

20

30

40

【化 6 3 4】



【2 0 4 1】

表題化合物を、調製物 9 a について概説される基本手順に従い、調製物 6 d と 4-シクロプロピル-N-(2-メトキシエチル)アニリンから、69%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₈N₂O₃, 451; Found, 451。

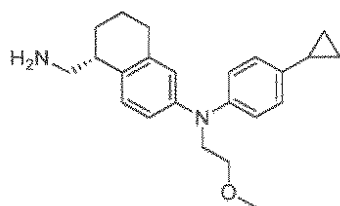
10

【2 0 4 2】

調製物 163c: (5R)-5-(アミノメチル)-N-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【2 0 4 3】

【化 6 3 5】



20

【2 0 4 4】

表題化合物を、調製物 43b の手順に従い、調製物 163b から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₃₀N₂O, 351; Found, 351。

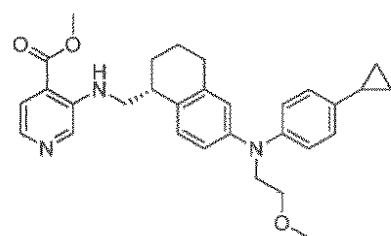
【2 0 4 5】

調製物 163d: メチル 3-({[(1R)-6- [(4-シクロプロピルフェニル) (2-メトキシエチル) アミノ] -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

30

【2 0 4 6】

【化 6 3 6】



40

【2 0 4 7】

表題化合物を、調製物 4d の手順に従い、調製物 163c から 72%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₃₀H₃₅N₃O₃, 486; Found, 486。

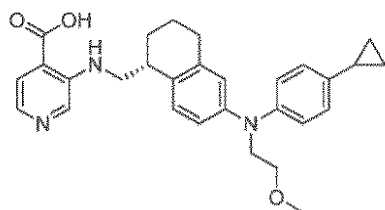
【2 0 4 8】

実施例 163: 3-({[(1R)-6- [(4-シクロプロピルフェニル) (2-メトキシエチル) アミノ] -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2 0 4 9】

50

【化 6 3 7】



【2050】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物163dから65%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.58–0.62 (2H, m)、0.85–0.91 (2H, m)、1.61–1.67 (1H, m)、1.71–1.85 (4H, m)、2.60–2.65 (2H, m)、2.99–3.03 (1H, m)、3.23 (3H, s)、3.37–3.57 (4H, m)、3.75–3.80 (2H, m)、6.65 (1H, s)、6.68 (1H, d, $J=8.6$ Hz)、6.89 (2H, d, $J=7.0$ Hz)、6.97 (2H, d, $J=7.8$ Hz)、7.16 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、7.55 (1H, d, $J=4.5$ Hz)、7.81 (1H, d, $J=4.5$ Hz)、8.32 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 472; Found, 472。

10

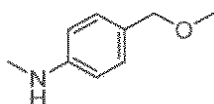
【2051】

調製物164a: 4-(メトキシメチル)-N-メチルアニリン

20

【2052】

【化 6 3 8】



【2053】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-メトキシメチルアニリンから、22%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$, 152; Found, 152。

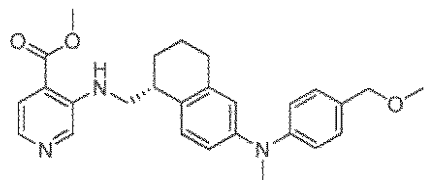
【2054】

調製物164b: メチル3-({[(1R)-6-{ [4-(メトキシメチル)フェニル] (メチル)アミノ} -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

30

【2055】

【化 6 3 9】



40

【2056】

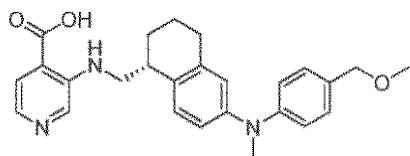
表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと4-(メトキシメチル)-N-メチルアニリンから、23%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 446; Found, 446。

【2057】

実施例164: 3-({[(1R)-6-{ [4-(メトキシメチル)フェニル] (メチル)アミノ} -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2058】

【化 6 4 0】



【2 0 5 9】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 6 4 b から 3 3 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1. 59–1. 79 (4 H, m)、2. 61–2. 67 (2 H, m)、3. 02–3. 04 (1 H, m)、3. 20 (3 H, s)、3. 23 (3 H, s)、3. 31–3. 40 (1 H, m)、3. 51–3. 54 (1 H, m)、4. 28 (2 H, s)、6. 77–6. 88 (4 H, m)、7. 14–7. 24 (3 H, m)、7. 54 (1 H, d, $J=4. 2$ Hz)、7. 80 (1 H, d, $J=4. 8$ Hz)、8. 31 (1 H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 432; Found, 432。

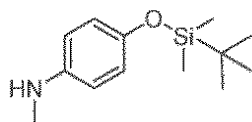
10

【2 0 6 0】

調製物 1 6 5 a : 4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -N-メチルアニリン

【2 0 6 1】

【化 6 4 1】



20

【2 0 6 2】

DCM中の、4-(メチルアミノ) フェノール (5. 0 g、29 mmol)、TBDMSCl (4. 8 g、32 mmol)、及びイミダゾール (9. 9 g、0. 15 mol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機質層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、濃緑色油として 3. 0 g (43 %) の表題化合物を得た。

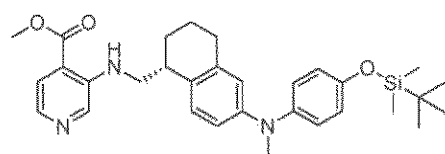
30

【2 0 6 3】

調製物 1 6 5 b : メチル 3-({ [(1R)-6-({ 4-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] フェニル} -(メチル) アミノ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2 0 6 4】

【化 6 4 2】



40

【2 0 6 5】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 2 a と 4-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -N-メチルアニリンから、36 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 532; Found, 532。

【2 0 6 6】

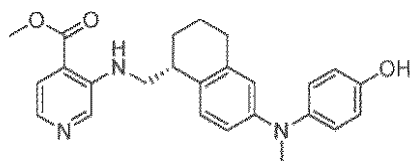
調製物 1 6 5 c : メチル 3-({ [(1R)-6-[(4-ヒドロキシフェニル) (メチル

50

ル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2067】

【化643】



【2068】

10

THF (10 mL) 中の調製物 165b (733 mg、1.37 mmol) の溶液に、TBAF (3 mL、3 mmol、1 M) をゆっくり加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌した。EtOAc (10 mL)、次に水 (10 mL) を溶液に加えた。有機質層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) によって精製して、黄色油として 576 mg (100%) の表題化合物を得た。

[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Found, 418。

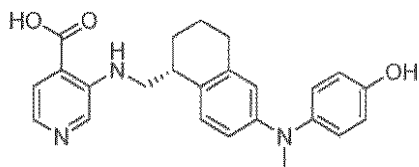
【2069】

実施例 165: 3-({[(1R)-6-[(4-ヒドロキシフェニル)(メチル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

20

【2070】

【化644】



【2071】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 165c から 88% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆): δ 1.59–1.81 (4H、m)、2.48–2.58 (2H、m)、2.92–3.00 (1H、m)、3.10 (3H、s)、3.27–3.51 (2H、m)、6.41 (1H、s)、6.46 (1H、dd、J=8.7、1.5 Hz)、7.33 (2H、d、J=8.7 Hz)、6.91 (2H、d、J=8.7 Hz)、7.06 (1H、d、J=8.1 Hz)、7.53 (1H、d、J=4.8 Hz)、7.78 (1H、d、J=4.8 Hz)、8.27 (1H、s)、9.26 (1H、br s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。

30

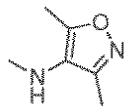
【2072】

調製物 166a: N, 3, 5-トリメチル-1, 2-オキサゾル-4-アミン

40

【2073】

【化645】



【2074】

表題化合物を、調製物 127a について概説される基本手順に従い、ジメチル-1, 2-オキサゾル-4-アミンから、33% の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₆H₁₀N₂O, 127; Found, 127。

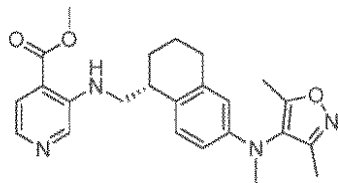
50

【2075】

調製物166b: メチル3-({[(1R)-6- [(ジメチル-1, 2-オキサゾル-4-イル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2076】

【化646】



10

【2077】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aとN, 3, 5-トリメチル-1, 2-オキサゾル-4-アミンから、36%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₈N₄O₃, 421; Found, 421。

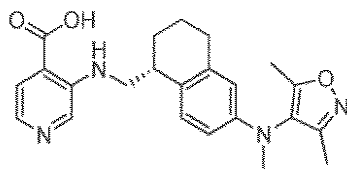
【2078】

実施例166: メチル3-({[(1R)-6- [(ジメチル-1, 2-オキサゾル-4-イル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

20

【2079】

【化647】



【2080】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物166bから91%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.61–1.64 (1H, m), 1.73–1.82 (3H, m), 1.95 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.62–2.66 (2H, m), 2.96–3.00 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.38–3.41 (1H, m), 3.47–3.53 (1H, m), 6.31–6.33 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.31 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₆N₄O₃, 407; Found, 407。

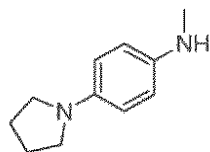
30

【2081】

調製物167a: N-メチル-4-(ピロリジン-1-イル) アニリン

【2082】

【化648】



40

【2083】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-(ピロリジン-1-イル) アニリンから、74%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₆N₂, 177; Found, 177。

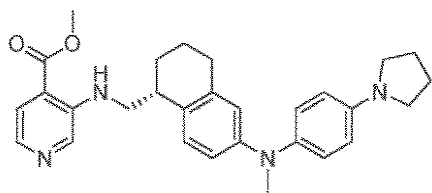
50

【2084】

調製物167b: メチル3-({[(1R)-6-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2085】

【化649】



10

【2086】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製122aとN-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)アニリンから、55%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₄N₄O₂, 471; Found, 471。

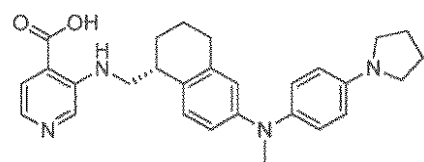
【2087】

実施例167: 3-({[(1R)-6-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

20

【2088】

【化650】



【2089】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物167bから77%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.58-1.62 (1H, m) 1.69-1.78 (3H, m), 1.89-1.94 (4H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.92-2.96 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 6.36 (1H, s), 6.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.29 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₂N₄O₂, 457; Found, 457。

30

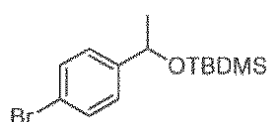
【2090】

調製物168a: [1-(4-ブロモフェニル)エトキシ] (tert-ブチル)ジメチルシラン

40

【2091】

【化651】



【2092】

DMF (35 mL) 中の1-(4-ブロモフェニル)エタン-1-オール (2.8 g、

50

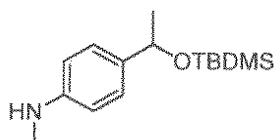
13.93 mmol) 及びイミダゾール (2.84 g、41.79 mmol) の溶液に、室温で TBDMSCl (4.18 g、27.86 mmol) を加え、反応物を一晩撹拌した。反応物を水 (70 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1) によって精製して、無色の油として 4.08 g (95%) の表題化合物を得た。

【2093】

調製物 168b: 4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} - N-メチルアニリン

【2094】

【化652】



【2095】

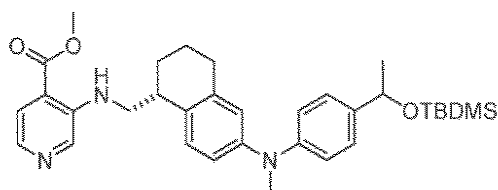
DMF (30 mL) 中の、調製物 168a (1.0 g、3.18 mmol)、KOAc (780 mg、7.96 mmol)、及びメチルアミン (16 mL、THF 中で 2 M) の懸濁液に、N₂ の下、室温で CuI (728 mg、3.83 mmol) を加えた。反応容器を密閉し、100 °C で一晩撹拌した。濾過後、溶液を水酸化アンモニウム (10 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した。有機質層を真空内で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、無色の油として 490 mg (58%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₂₇NOSi, 266; Found, 266。

【2096】

調製物 168c: メチル 3- [({6- [4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} フェニル] - (メチル) アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} メチル} アミノ] ピリジン-4-カルボキシラート

【2097】

【化653】



【2098】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 122a と調製物 168b から、32% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₃₃H₄₅N₃O₃Si, 560; Found, 560。

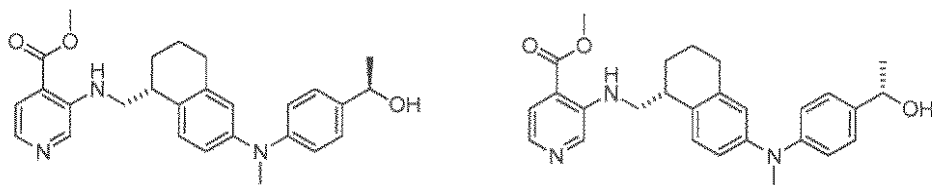
【2099】

調製物 168d: メチル 3- ({ [6- ({4- [(1R)-1-ヒドロキシエチル] フェニル} (メチル) アミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート; 及び

調製物 169d: メチル 3- ({ [6- ({4- [(1S)-1-ヒドロキシエチル] フェニル} (メチル) アミノ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル} メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2100】

【化 6 5 4】



【2 1 0 1】

THF (5 mL) 中の調製物 168c (333 mg、0.60 mmol) の溶液に、室温で TBAF (1.2 mL、THF 中で 1.0 M、1.2 mmol) を加え、反応物を 1 時間攪拌した。溶液を EtOAc (30 mL) と水 (10 mL) で希釈し、5 N の HCl で pH = 5 に酸性化した。この混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、黄色固形物として 142 mg (54%) のラセミ体を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Found, 446。

【2 1 0 2】

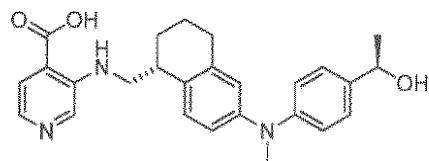
キラル分取 HPLC (カラム : キラル IA 5 μm、4.6 × 250 mm、移動相 : Hex : EtOH = 80 : 20; F : 1.0 mL/min; W : 230 nm; T : 30 °C) による分離によって、黄色の固形物としてそれぞれ、50 mg (30%) の調製物 168d (8.622 分) と 55 mg (33%) の調製物 169d (9.751 分) を得た。ヒドロキシエチル立体中心の割当は恣意的である。

【2 1 0 3】

実施例 168 : 3-({[6-({4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}(メチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2 1 0 4】

【化 6 5 5】



【2 1 0 5】

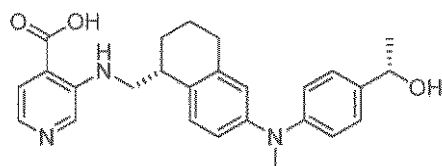
表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 168d から 15% の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz)、1.63–1.67 (1H, m)、1.77–1.84 (3H, m)、2.64–2.67 (2H, m)、3.03–3.05 (1H, m)、3.20 (3H, s)、3.39–3.41 (1H, m)、3.42–3.44 (1H, m)、3.54–3.58 (1H, m)、4.64–4.66 (1H, m)、5.01 (1H, s)、6.71–6.75 (2H, m)、6.92 (2H, d, J = 8.0 Hz)、7.19–7.24 (3H, m)、7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz)、7.82 (1H, d, J = 4.8 Hz)、8.33 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Found, 432。

【2 1 0 6】

実施例 169 : 3-({[6-({4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル}(メチル)アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2 1 0 7】

【化 6 5 6】



【2 1 0 8】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 6 9 d から 1 7 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1. 30 (3 H, d, $J=6.4$ Hz)、1. 63–1. 67 (1 H, m)、1. 75–1. 82 (3 H, m)、2. 64–2. 67 (2 H, m)、2. 99–3. 04 (1 H, m)、3. 20 (3 H, s)、3. 34–3. 38 (2 H, m)、3. 50–3. 55 (1 H, m)、4. 63–4. 67 (1 H, m)、5. 01 (1 H, s)、6. 71–6. 75 (2 H, m)、6. 92 (2 H, d, $J=8.4$ Hz)、7. 20–7. 23 (3 H, m)、7. 57 (1 H, d, $J=5.2$ Hz)、7. 78 (1 H, d, $J=4.8$ Hz)、8. 24 (1 H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 432; Found, 432。

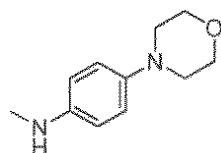
10

【2 1 0 9】

調製物 1 7 0 a: N-メチル-4-(モルホリン-4-イル) アニリン

【2 1 1 0】

【化 6 5 7】



20

【2 1 1 1】

表題化合物を、調製物 1 2 7 a について概説される基本手順に従い、4-(モルホリン-4-イル) アニリンから、48%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 193; Found, 193。

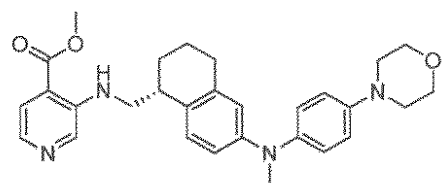
【2 1 1 2】

調製物 1 7 0 b: メチル 3-({[(1R)-6-{メチル [4-(モルホリン-4-イル) フェニル] アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

30

【2 1 1 3】

【化 6 5 8】



40

【2 1 1 4】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製 1 2 2 a と N-メチル-4-(モルホリン-4-イル) アニリンから、46%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 487; Found, 487。

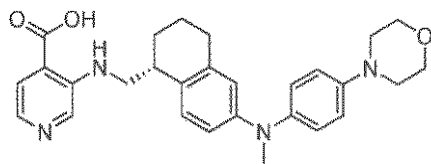
【2 1 1 5】

実施例 1 7 0: 3-({[(1R)-6-{メチル [4-(モルホリン-4-イル) フェニル] アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

50

【2116】

【化659】



【2117】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物166bから66%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.62–1.62 (1H, m), 1.79–1.80 (3H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.97–2.99 (1H, m), 3.05–3.07 (4H, m), 3.14 (3H, s), 3.31–3.36 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.72–3.74 (4H, m), 6.51 (1H, m), 6.55–6.57 (1H, m), 6.91–6.99 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.26 (1H, s). [M+H]
Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 473; Found, 473.

10

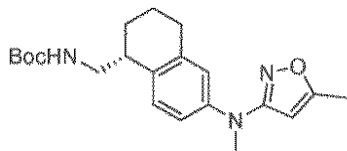
【2118】

調製物171a: tert-ブチルN- {[(1R) -6- [メチル (5-メチル-1, 2-オキサゾル-3-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバマート

20

【2119】

【化660】



【2120】

表題化合物を、調製物9aについて概説される基本手順に従い、調製物6dとN, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾル-3-アミンから、55%の収率で調製した。[M+H]

30

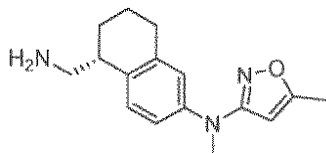
Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 372; Found, 372.

【2121】

調製物171b: N- [(5R) -5- (アミノメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -N, 5-ジメチル-1, 2-オキサゾル-3-アミン

【2122】

【化661】



40

【2123】

表題化合物を、調製物43bの手順に従い、調製物171aから定量的な収率で調製した。[M+H] Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$, 272; Found, 272.

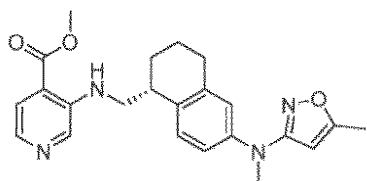
【2124】

調製物171c: メチル3- ({[(1R) -6- [メチル (5-メチル-1, 2-オキサゾル-3-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

50

【2125】

【化662】



【2126】

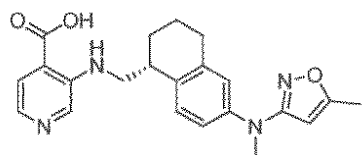
表題化合物を、調製物4dの順に従い、調製物171bから69%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₆N₄O₃, 407; Found, 407。 10

【2127】

実施例171: 3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2128】

【化663】



20

【2129】

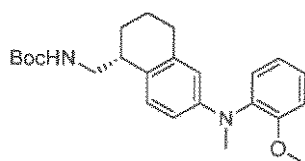
表題化合物を、実施例1の順に従い、調製物171cから72%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.67-1.86 (4H, m), 2.26, (3H, s), 2.63-2.71 (2H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.33-3.65 (2H, m), 5.80 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=6.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.39 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄N₄O₃, 393; Found, 393。 30

【2130】

調製物172a: tert-ブチルN-({[(1R)-6-[(2-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

【2131】

【化664】



40

【2132】

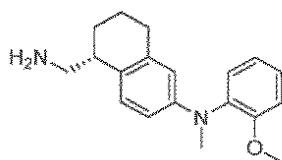
表題化合物を、調製物9aについて概説される基本手順に従い、調製物6dと2-メトキシ-N-メチルアニリンから、39%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₃₂N₂O₃, 397; Found, 397。

【2133】

調製物172b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-(2-メトキシフェニル)-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン 50

【2134】

【化665】



【2135】

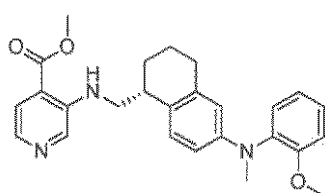
表題化合物を、調製物43bの順に従い、調製物172aから定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₂₄N₂O, 297; Found, 297. 10

【2136】

調製物172c: メチル3-({[(1R)-6-[(2-メトキシフェニル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2137】

【化666】



20

【2138】

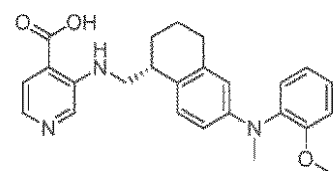
表題化合物を、調製物4dの順に従い、調製物172bから44%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Found, 432.

【2139】

実施例172: 3-({[(1R)-6-[(2-メトキシフェニル) (メチル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸 30

【2140】

【化667】



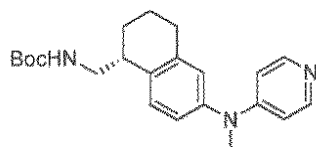
【2141】

表題化合物を、実施例1の順に従い、調製物172cから47%の収率で調製した。40
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55–1.65 (1H, m), 1.71–1.82 (3H, m), 2.57–2.62 (2H, m), 2.87–2.91 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.25–3.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 6.26–6.31 (2H, m), 6.95–7.15 (4H, m), 7.22–7.29 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.96 (1H, 1H). [M+H]⁺ Calc'd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 418; Found, 418.

【2142】

調製物173a: tert-ブチルN-{ [(1R)-6-[メチル (ピリジン-4-イル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバマ 50

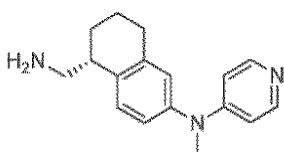
【化 6 6 8】



表題化合物を、調製物 9 a について概説される基本手順に従い、調製物 6 d と 4-メチルアミノピリジンから、59%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₉N₃O₂, 368; Found, 368。

調製物 173b: N-[(5R)-5-(アミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-N-メチルピリジン-4-アミン

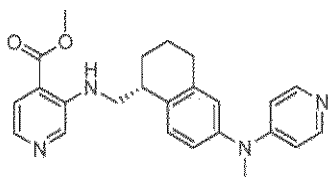
【化 6 6 9】



表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 7 3 a から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₁N₃, 268; Found, 268。

調製物 173c: メチル 3- ({ [(1R) - 6- [メチル (ピリジン-4-イル) アミノ] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【化 6 7 0】

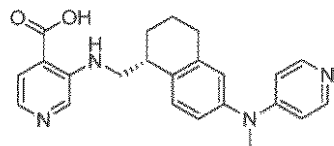


表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 1 7 3 b から 4 2 % の収率で調製した。
。 [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₆N₄O₂, 403; Found, 403。 40

実施例 173: 3-({ [(1R)-6-[メチル(ピリジン-4-イル)アミノ]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【 2 1 5 2 】

【化 6 7 1】



【2 1 5 3】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 7 3 c から 2 3 % の収率で調製した。

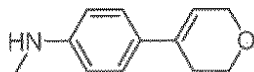
^1H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 1. 7 5 – 1. 8 4 (1 H, m)、1. 9 6 – 2. 0 5 (3 H, m)、2. 7 8 – 2. 9 5 (2 H, m)、3. 5 0 – 3. 6 0 (2 H, m)、6. 8 4 – 6. 8 7 (2 H, m)、7. 0 4 (1 H, d, $J = 8. 1 \text{ Hz}$)、7. 0 8 (1 H, s)、7. 4 7 (1 H, d, $J = 8. 1 \text{ Hz}$)、7. 7 8 (2 H, br s)、8. 0 9 – 8. 1 3 (1 H, m)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 389; Found, 389。

【2 1 5 4】

調製物 1 7 4 a : 4 – (3, 6 – ジヒドロ – 2 H – ピラン – 4 – イル) – N – メチルアニリン

【2 1 5 5】

【化 6 7 2】



【2 1 5 6】

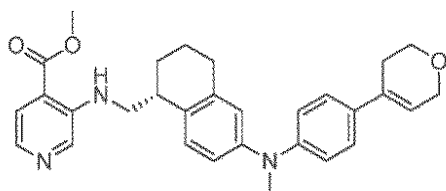
トルエン/ H_2O (100 mL / 20 mL) 中の、4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – [1, 3, 2] ジオキサボロラン – 2 – イル) – 3, 6 – ジヒドロ – 2 H – ピラン (800 mg、3. 8 mmol)、S-Phos (160 mg、0. 38 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72 mg、0. 08 mmol)、及び K_3PO_4 (96 mg、3. 8 mmol) の溶液に、 N_2 の下、4 – ブロモ – N – メチルアニリン (712 mg、3. 84 mmol) を加えた。115 °C で一晩攪拌後、反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、黄色固形物として 550 mg (76 %) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, 190; Found, 190。

【2 1 5 7】

調製物 1 7 4 b : メチル 3 – ({ [(1 R) – 6 – { [4 – (3, 6 – ジヒドロ – 2 H – ピラン – 4 – イル) フェニル] (メチル) アミノ } – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 1 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボキシレート

【2 1 5 8】

【化 6 7 3】



【2 1 5 9】

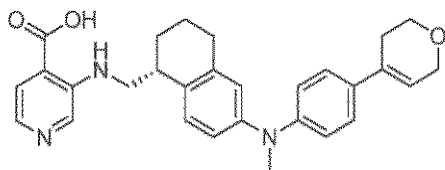
表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 2 a と 4 – (3, 6 – ジヒドロ – 2 H – ピラン – 4 – イル) – N – メチルアニリンから、1 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 484; Found, 484。

【2 1 6 0】

実施例 174: 3-({[(1R)-6-{[4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2161】

【化674】



10

【2162】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 174b から 32% の収率で調製した。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.62–1.63 (1H, m)、1.75–1.82 (2H, m)、2.38–2.42 (2H, m)、2.67–2.69 (2H, m)、3.05–3.08 (1H, m)、3.20 (3H, s)、3.46–3.49 (2H, m)、3.76–3.84 (4H, m)、4.17–4.18 (2H, m)、6.09 (1H, s)、6.80–6.86 (4H, t, $J=9.0$ Hz)、7.22–7.24 (1H, d, $J=8.1$ Hz)、7.28–7.31 (2H, d, $J=8.4$ Hz)、7.73–7.75 (1H, d, $J=5.7$ Hz)、7.87–7.89 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.39 (1H, s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 470; Found, 470。

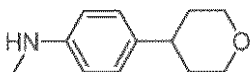
20

【2163】

調製物 175a: N-メチル-4-(オキサン-4-イル)アニリン

【2164】

【化675】



【2165】

N_2 下の EtOAc (20 mL) 中の化合物 4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-メチルアニリン (200 mg, 1.05 mmol) の溶液に、室温で 10% の Pd/C (50 mg) を加えた。反応物を 1 気圧の H_2 の下で一晩攪拌した。反応物をセライトに通して濾過し、濃縮して、黄色固形物として 180 mg (89%) を得た。
 [M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, 190; Found, 190。

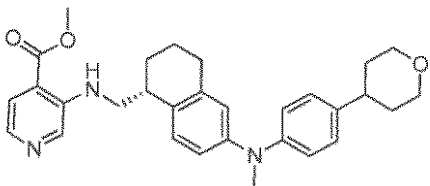
30

【2166】

調製物 175b: メチル 3-({[(1R)-6-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2167】

【化676】



40

【2168】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製 122a と N-メチル-4-(オキサン-4-イル)アニリンから、44% の収率で調製した。[M+

50

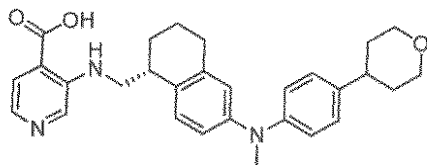
H] Cal c ' d f o r $C_{30}H_{35}N_3O_3$, 486; F o u n d, 486。

【2169】

実施例175: 3-({[(1R)-6-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2170】

【化677】



10

【2171】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物175bから93%の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.57-1.64 (5H, m), 1.75-1.78 (3H, m), 2.62-2.65 (3H, m), 3.00-3.03 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.35-3.44 (3H, m), 3.51-3.53 (1H, m), 3.89-3.93 (2H, m), 6.70-6.73 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.1 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.33 (1H, s). [M+H] Cal c ' d f o r $C_{29}H_{33}N_3O_3$, 472; F o u n d, 472。

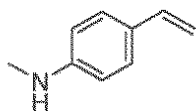
20

【2172】

調製物176a: 4-エテニル-N-メチルアニリン

【2173】

【化678】



30

【2174】

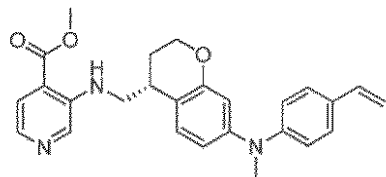
表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-エテニルアニリンから、13%の全収率で調製した。[M+H] Cal c ' d f o r $C_9H_{11}N$, 134; F o u n d, 134。

【2175】

調製物176b: メチル3-({[(4R)-7-[(4-エテニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2176】

【化679】



40

【2177】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと4-エテニル-N-メチルアニリンから、38%の収率で調製した。[M+H] Cal c ' d f o r $C_{26}H_{27}N_3O_3$, 430; F o u n d, 430。

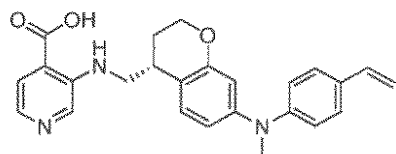
50

【2178】

実施例176：3-（{[(4R)-7-[(4-エテニルフェニル)（メチル）アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【2179】

【化680】



10

【2180】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物176bから98%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.87–1.97 (2H, m)、3.05–3.08 (1H, m)、3.20 (3H, m)、3.42–3.49 (1H, m)、3.63–3.69 (1H, m)、4.11–4.18 (2H, m)、5.06–5.10 (1H, m)、5.60–5.66 (1H, m)、6.42–6.43 (1H, m)、6.53–6.67 (2H, m)、6.90 (2H, d, J=8.4 Hz)、7.21 (1H, d, J=8.1 Hz)、7.33 (2H, d, J=8.7 Hz)、7.55 (1H, d, J=4.8 Hz)、7.82 (1H, d, J=4.8 Hz)、8.36 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Found, 416。

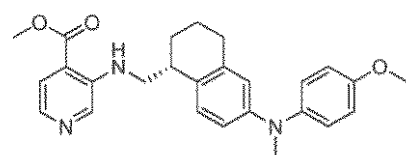
20

【2181】

調製物177a：メチル3-（{[(1R)-6-[(4-メトキシフェニル)（メチル）アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボキシレート

【2182】

【化681】



30

【2183】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと4-メトキシ-N-メチルアニリンから、52%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Found, 432。

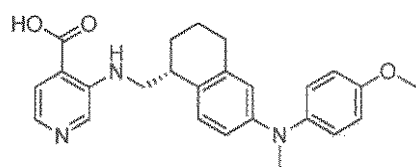
【2184】

実施例177：3-（{[(1R)-6-[(4-メトキシフェニル)（メチル）アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

40

【2185】

【化682】



【2186】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物177aから84%の収率で調製した。

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.60–1.81 (4H, m)、2.59–2.63 (2H, m)、2.99–3.01 (1H, m)、3.13 (3H, s)、3.37–3.56 (2H, m)、3.72 (3H, s)、6.49–6.54 (2H, m)、6.87–6.90 (2H, m)、6.99–7.02 (2H, m)、7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7.77 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、7.87 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.38 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 418; Found, 418。

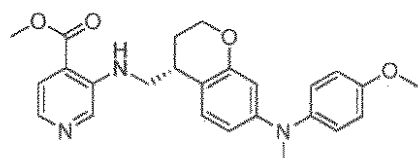
【2187】

調製物 178a: メチル 3-({[(4R)-7-[(4-エテニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

10

【2188】

【化683】



【2189】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と 4-メトキシ-N-メチルアニリンから、51%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, 434; Found, 434。

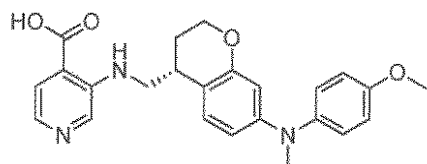
20

【2190】

実施例 178: 3-({[(4R)-7-[(4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2191】

【化684】



30

【2192】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 178a から 84%の収率で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.80–1.94 (2H, m)、2.97–3.01 (1H, m)、3.11 (3H, s)、3.31–3.38 (1H, m)、3.41–3.46 (1H, m)、3.73 (3H, s)、4.04–4.12 (2H, m)、6.08 (1H, s)、6.08 (1H, s)、6.22–6.25 (1H, m)、6.89–6.92 (2H, m)、7.02–7.07 (3H, m)、7.56 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、7.82 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.37 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$, 420; Found, 420。

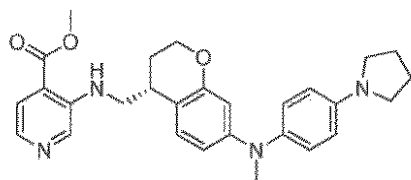
40

【2193】

調製物 179a: メチル 3-({[(4R)-7-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2194】

【化 6 8 5】



【2 1 9 5】

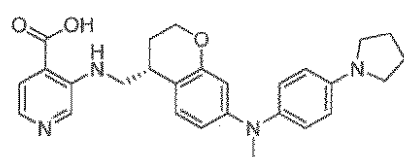
表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 6 b と N-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)アニリンから、35%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₂N₄O₃, 473; Found, 473。 10

【2 1 9 6】

実施例 1 7 9: メチル 3-({[(4R)-7-{ [4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2 1 9 7】

【化 6 8 6】



20

【2 1 9 8】

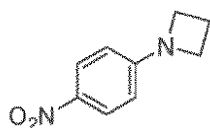
表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 7 9 a から 87%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.80 (1H, m), 1.86-1.87 (5H, m), 2.97-2.98 (1H, m), 3.25-3.26 (3H, m), 3.38-3.39 (4H, m), 3.40-3.43 (1H, m), 3.55-3.56 (1H, m), 3.59-3.61 (2H, m), 5.96-5.97 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m), 6.52-6.56 (2H, m), 6.99-7.02 (3H, m), 7.53-7.55 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.80-7.82 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.36 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₀N₄O₃, 459; Found, 459。 30

【2 1 9 9】

調製物 1 8 0 a: 1-(4-ニトロフェニル)アゼチジン

【2 2 0 0】

【化 6 8 7】



40

【2 2 0 1】

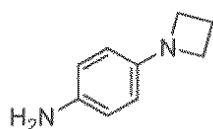
1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (5.0 g, 35.5 mmol) を、室温で EtOH (100 mL) 中のアゼチジン HCl (3.98 g, 42.55 mmol) と K₂CO₃ (7.34 g, 53.19 mmol) の懸濁液に加え、反応物を 40℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) によって精製して、黄色固形物として 700 mg (11%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₀N₂O₂, 180; Found, 180。

【2 2 0 2】

調製物 1 8 0 b: 4-(アゼチジン-1-イル)アニリン 50

【2203】

【化688】



【2204】

10%のPd/C(70mg)を、N₂の下、室温でEtOH(15mL)中の1-(4-ニトロフェニル)アゼチジン(0.7g、3.9mmol)の溶液に加えた。50psi未満のH₂を一晩攪拌後に、反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮して、茶色油として580mg(99%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₉H₁₂N₂, 149; Found, 149。

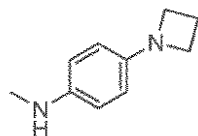
10

【2205】

調製物180c: 4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルアニリン

【2206】

【化689】



20

【2207】

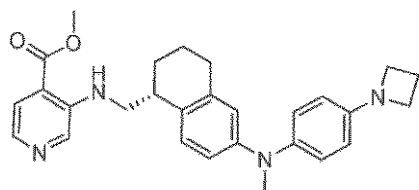
表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-(アゼチジン-1-イル)アニリンから、73%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₀H₁₄N₂, 163; Found, 163。

【2208】

調製物180d: メチル3-({[(1R)-6-{ [4-(アゼチジン-1-イル)フェニル] (メチル)アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2209】

【化690】



30

【2210】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと4-(アゼチジン-1-イル)-N-メチルアニリンから、50%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₈H₃₂N₄O₂, 457; Found, 457。

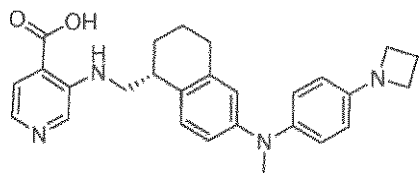
40

【2211】

実施例180: 3-({[(1R)-6-{ [4-(アゼチジン-1-イル)フェニル] (メチル)アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2212】

【化 6 9 1】



【2 2 1 3】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 8 0 d から 7 3 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.59–1.64 (1H, m), 1.70–1.81 (3H, m), 2.24–2.29 (2H, m), 2.56–2.60 (2H, m), 2.95–3.06 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.30–3.42 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.3–3.79 (4H, m), 6.42–6.45 (4H, m), 6.93–6.95 (2H, m), 7.06–7.08 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.34 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$, 443; Found, 443.

10

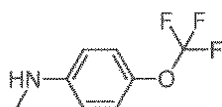
【2 2 1 4】

調製物 1 8 1 a: N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【2 2 1 5】

【化 6 9 2】

20



【2 2 1 6】

表題化合物を、調製物 1 2 7 a について概説される基本手順に従い、4-(トリフルオロメトキシ)アニリンから、68%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}$, 192; Found, 192.

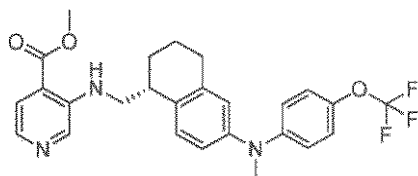
【2 2 1 7】

調製物 1 8 1 b: メチル 3-({[(1R)-6-{メチル [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

30

【2 2 1 8】

【化 6 9 3】



40

【2 2 1 9】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製 1 2 2 a と N-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンから、67%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 486; Found, 486.

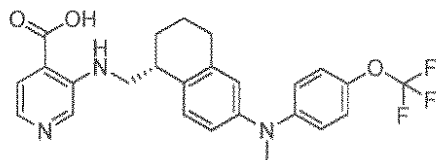
【2 2 2 0】

実施例 1 8 1: 3-({[(1R)-6-{メチル [4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2 2 2 1】

50

【化 6 9 4】



【2 2 2 2】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 8 1 b から 9 4 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1. 63–1. 84 (4 H, m)、2. 65–2. 69 (2 H, m)、3. 18–3. 20 (1 H, m)、3. 25 (3 H, s)、3. 40–3. 47 (1 H, m)、3. 55–3. 61 (1 H, m)、6. 85–6. 88 (4 H, m)、7. 16 (2 H, d, $J=8. 7$ Hz)、7. 29 (1 H, d, $J=8. 4$ Hz)、7. 55 (1 H, d, $J=5. 1$ Hz)、7. 82 (1 H, d, $J=5. 1$ Hz)、8. 35 (1 H, s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 472; Found, 472。

10

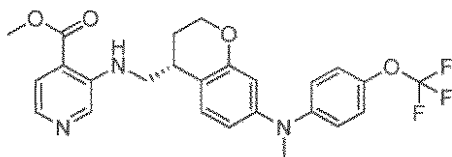
【2 2 2 3】

調製物 1 8 2 a : メチル 3- ({ [(4 R) - 7- {メチル [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2 2 2 4】

20

【化 6 9 5】



【2 2 2 5】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製 1 2 6 b と N-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) アニリンから、3 2 % の収率で調製した。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 488; Found, 488。

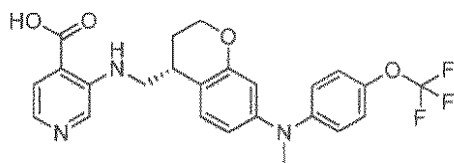
30

【2 2 2 6】

実施例 1 8 2 : 3- ({ [(4 R) - 7- {メチル [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ} - 3, 4-ジヒドロ-2 H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2 2 2 7】

【化 6 9 6】



40

【2 2 2 8】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 8 2 a から 8 9 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1. 87–1. 98 (2 H, m)、3. 05–3. 10 (1 H, m)、3. 24 (3 H, s)、3. 44–3. 51 (1 H, m)、3. 64–3. 70 (1 H, m)、4. 12–4. 19 (2 H, m)、6. 45 (1 H, d, $J=2. 4$ Hz)、6. 55–6. 59 (1 H, m)、6. 94–6. 96 (2 H, m)、7. 18–7. 26 (3 H, m)、7. 55 (1 H, d, $J=5. 1$ Hz)、7. 82 (1 H, d, $J=5. 1$ Hz)、8. 38 (1 H, s)。[M+H] $^+$ Cal

50

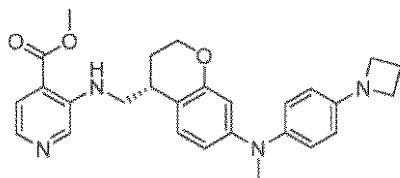
c' d f o r $C_{24}H_{22}F_3N_3O_4$, 474;
F o u n d, 474。

【2229】

調製物183a: メチル3- ({ [(4R) -7- { [4- (アゼチジン-1-イル) フェニル] (メチル) アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2230】

【化697】



10

【2231】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと4- (アゼチジン-1-イル) -N-メチルアニリンから、51%の収率で調製した。[M+H]⁺ Cal c' d f o r $C_{27}H_{30}N_4O_3$, 459; F o u n d, 459。

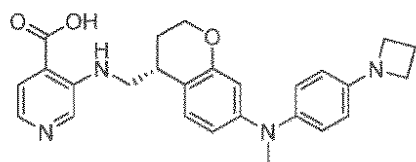
【2232】

実施例183: 3- ({ [(4R) -7- { [4- (アゼチジン-1-イル) フェニル] (メチル) アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

20

【2233】

【化698】



【2234】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物183aから81%の収率で調製した。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.82-1.95 (2H, m)、2.24-2.31 (2H, m)、2.94-2.97 (1H, m)、3.07 (3H, s)、3.29-3.37 (1H, m)、3.50-3.58 (1H, m)、3.74-3.79 (4H, m)、4.02-4.13 (2H, m)、5.99 (1H, d, J=2.4Hz)、6.16 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz)、6.40 (2H, d, J=8.4Hz)、6.94 (2H, d, J=8.7Hz)、7.03 (1H, d, J=8.4Hz)、7.54 (1H, d, J=4.8Hz)、7.77 (1H, d, J=4.8Hz)、8.25 (1H, s)。[M+H]⁺ Cal c' d f o r $C_{26}H_{28}N_4O_3$, 445; F o u n d, 445。

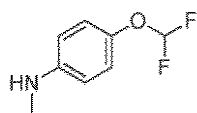
30

【2235】

調製物184a: 4- (ジフルオロメトキシ) -N-メチルアニリン

【2236】

【化699】



【2237】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4- (ジフルオロ

40

50

メトキシ) アニリンから、82%の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (3H, s)、3.75 (1H, br s)、6.37 (1H, t, $J=75.0\text{ Hz}$)、6.56 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.98 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$, 174; Found, 174。

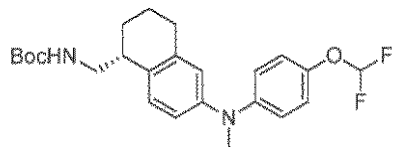
【2238】

調製物184b: tert-ブチルN- {[(1R) - 6 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] (メチル) アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} カルバマート

【2239】

10

【化700】



【2240】

表題化合物を、調製物9aについて概説される基本手順に従い、調製物6dと調製物184aから、59%の収率で調製した。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 433; Found, 433。

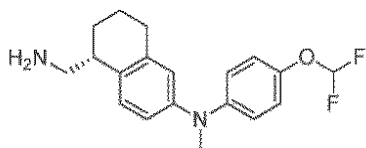
【2241】

20

調製物184c: (5R) - 5 - (アミノメチル) - N - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - N - メチル - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【2242】

【化701】



【2243】

30

表題化合物を、調製物43bの手順に従い、調製物184bから定量的な収率で調製した。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 333; Found, 333。

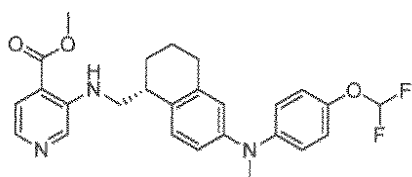
【2244】

調製物184d: メチル3 - ({[(1R) - 6 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] (メチル) アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2245】

【化702】

40



【2246】

表題化合物を、調製物4dの手順に従い、調製物184cから76%の収率で調製した。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 468; Found, 468。

【2247】

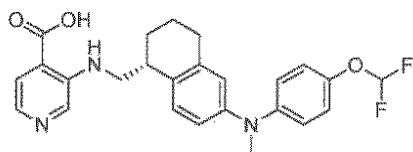
実施例184: 3 - ({[(1R) - 6 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] (

50

メチル} アミノ} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2248】

【化703】



【2249】

10

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物184dから84%の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.64–1.91 (4H, m), 2.65–2.70 (2H, m), 3.03–3.07 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.40–3.46 (1H, m), 3.54–3.59 (1H, m), 6.76–6.80 (2H, m), 6.90–7.28 (6H, m), 7.56 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 7.77 (1H, br s), 7.82 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 8.33 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 454; Found, 454.

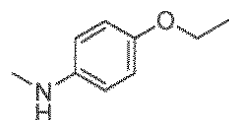
【2250】

調製物185a: 4-エトキシ-N-メチルアニリン

20

【2251】

【化704】



【2252】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-エトキシアニリンから、61%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$, 152; Found, 152.

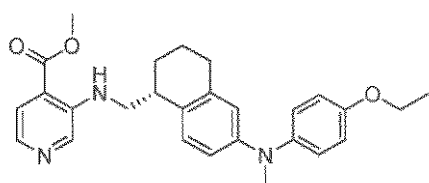
30

【2253】

調製物185b: メチル3-({[(1R)-6-[(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2254】

【化705】



40

【2255】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと4-シクロプロピル-N-メチルアニリンから、28%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 446; Found, 446.

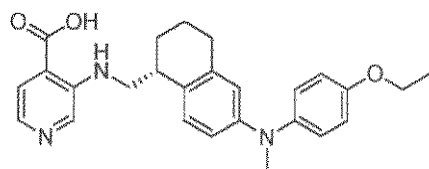
【2256】

実施例185: 3-({[(1R)-6-[(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

50

【2257】

【化706】



【2258】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物185bから33%の収率で調製した。

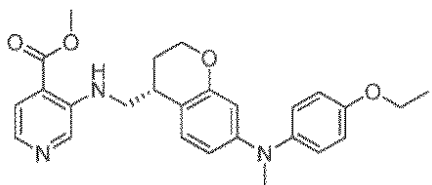
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.32 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.62–1.78 (4H, m), 2.62–2.63 (2H, m), 2.95–2.97 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.26–3.33 (1H, m), 3.45–3.51 (1H, m), 3.99 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 6.51–6.57 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.20 (1H, s). [M+H]
Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 432; Found, 432.

【2259】

調製物186a: メチル3-({[(4R)-7-[(4-エトキシフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2260】

【化707】



【2261】

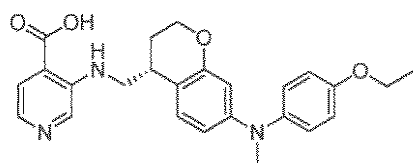
表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと4-シクロプロピル-N-メチルアニリンから、58%の収率で調製した。[M+H]
Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$, 448; Found, 448.

【2262】

実施例186: 3-({[(4R)-7-[(4-エトキシフェニル) (メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2263】

【化708】



【2264】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物186aから94%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.32 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.81–1.84 (1H, m), 1.92–1.98 (1H, m), 2.99–3.02 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39–3.45 (1H, m), 3.59–3.63 (1H, m), 4.00 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.06–4.08 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 6.51–6.57 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.20 (1H, s).

1.6 (2H, m)、6.10 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、6.25 (2H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz)、6.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.07 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.03–7.09 (3H, m)、7.56 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、7.83 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、8.377.56 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₄, 434; Found, 434。

【2265】

調製物 187a: N-メチル-4-(プロパン-2-イル)アニリン

【2266】

【化709】

10



【2267】

N₂の下、密封管の中の、1-ブロモ-4-イソプロピルベンゼン(1.0g、5.03mmol)、メチルアミン(25mL、50.0mmol)、CuI(1.15g、6.0mmol)、KOAc(1.24g、12.6mmol)、及びDMF(30mL)の混合物を、一晩で100℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、水(100mL)で希釈し、EtOAcで抽出した。有機質層を乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=10:1)によって精製して、黄色油として254mg(34%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₅N, 150; Found, 150。

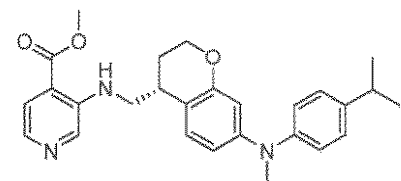
20

【2268】

調製物 187b: メチル 3-({[(4R)-7-{メチル [4-(プロパン-2-イル)フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2269】

【化710】



30

【2270】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と N-メチル-4-(プロパン-2-イル)アニリンから、57%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Found, 446。

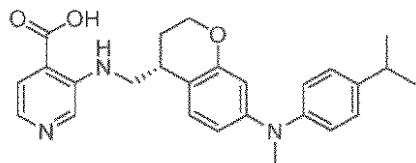
【2271】

実施例 187: 3-({[(4R)-7-{メチル [4-(プロパン-2-イル)フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【2272】

【化711】



【2273】

50

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 187b から 90% の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.19 (6H、d、 $J=6.8$ Hz)、1.83–1.99 (2H、m)、2.81–2.88 (1H、m)、3.02–3.05 (1H、m)、3.17 (3H、s)、3.44–3.48 (1H、m)、3.62–3.66 (1H、m)、4.09–4.19 (2H、m)、6.25 (1H、d、 $J=1.6$ Hz)、6.40 (1H、dd、 $J=8.4$ Hz、1.6 Hz)、6.97 (2H、d、 $J=8.0$ Hz)、7.13 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.17 (2H、d、 $J=8.0$ Hz)、7.57 (1H、d、 $J=5.2$ Hz)、7.83 (1H、d、 $J=5.2$ Hz)、8.38 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 432; Found, 432。

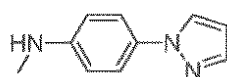
10

【2274】

調製物 188a : N-メチル-4-(1H-ピラゾル-1-イル) アニリン

【2275】

【化712】



【2276】

表題化合物を、調製物 127a について概説される基本手順に従い、4-(1H-ピラゾル-1-イル) アニリンから、98% の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$, 174; Found, 174。

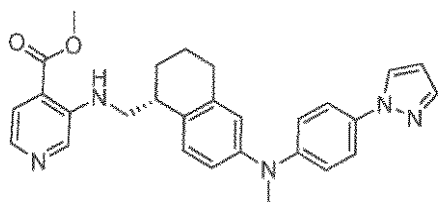
20

【2277】

調製物 188b : メチル 3-({ [(1R)-6-{メチル [4-(1H-ピラゾル-1-イル) フェニル] アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2278】

【化713】



30

【2279】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 122a と N-メチル-4-(1H-ピラゾル-1-イル) アニリンから、32% の収率で調製した。
 [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$, 468; Found, 468。

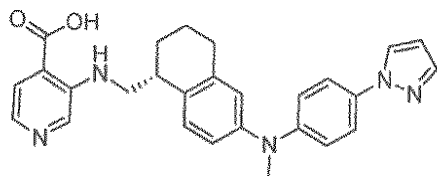
【2280】

実施例 188 : 3-({ [(1R)-6-{メチル [4-(1H-ピラゾル-1-イル) フェニル] アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【2281】

【化714】



【2282】

50

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 188b から 57% の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.64–1.69 (1H、m)、1.79–1.85 (3H、m)、2.67–2.70 (2H、m)、3.07–3.08 (1H、m)、3.26 (3H、s)、3.42–3.47 (1H、m)、3.57–3.61 (1H、m)、6.49 (1H、s)、6.84 (1H、s)、6.86 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、6.99 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.27 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.57 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、7.66 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.68 (1H、s)、7.83 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.35 (2H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 454; Found, 454。

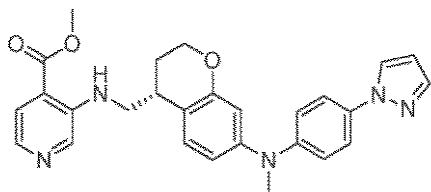
10

【2283】

調製物 189a : メチル 3- ({ [(4R) -7- {メチル [4- (1H-ピラゾル-1-イル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2284】

【化715】



20

【2285】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と N-メチル-4- (1H-ピラゾル-1-イル) アニリンから、52% の収率で調製した。
 [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$, 470; Found, 470。

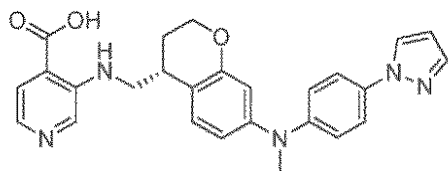
【2286】

実施例 189 : 3- ({ [(4R) -7- {メチル [4- (1H-ピラゾル-1-イル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

30

【2287】

【化716】



【2288】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 189a から 83% の収率で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.85–1.90 (1H、m)、1.97–2.02 (1H、m)、3.07–3.10 (1H、m)、3.24 (3H、s)、3.46–3.52 (1H、m)、3.66–3.71 (1H、m)、4.11–4.22 (2H、m)、6.43 (1H、s)、6.50 (1H、s)、6.55 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.08 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.23 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.57 (1H、d、 $J=5.2$ Hz)、7.69 (1H、s)、7.70 (2H、d、 $J=8.8$ Hz)、7.85 (1H、d、 $J=5.2$ Hz)、8.38 (1H、s)、8.41 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$, 456; Found, 456。

40

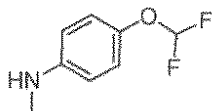
50

【2289】

調製物190a：4-（ジフルオロメトキシ）-N-メチルアニリン

【2290】

【化717】



【2291】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-（ジフルオロメトキシ）アニリンから、29%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₈H₉F₂NO, 174; Found, 174。

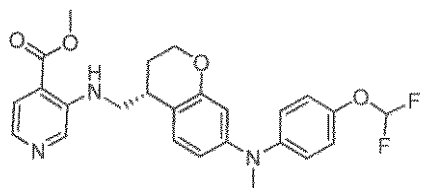
10

【2292】

調製物190b：メチル3-（{[(4R)-7-（{[4-（ジフルオロメトキシ）フェニル]（メチル）アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル）メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボキシレート

【2293】

【化718】



20

【2294】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと4-（ジフルオロメトキシ）-N-メチルアニリンから、75%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅F₂N₃O₄, 470; Found, 470。

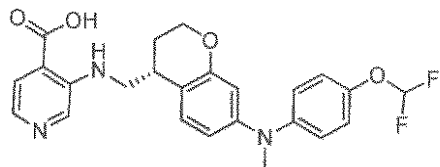
【2295】

実施例190：3-（{[(4R)-7-（{[4-（ジフルオロメトキシ）フェニル]（メチル）アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル）メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

30

【2296】

【化719】



40

【2297】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物190bから89%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.83–1.87 (1H, m), 1.94–2.01 (1H, m), 3.04–3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.43–3.49 (1H, m), 3.63–3.68 (1H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 6.34 (1H, s), 6.47 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, t, J=74.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₃F₂N₃O₄, 45

50

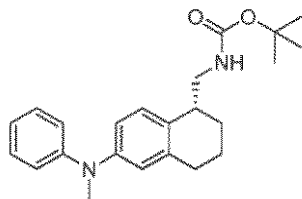
6 ; F o u n d , 4 5 6。

【 2 2 9 8 】

調製物 1 9 1 a : t e r t - ブチル N - { [(1 R) - 6 - [メチル (フェニル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } カルバマート

【 2 2 9 9 】

【 化 7 2 0 】



10

【 2 3 0 0 】

表題化合物を、調製物 9 a に関する基本手順に従い、調製物 6 d と N - メチルアニリンから、6 9 % の収率で調製した。[M + H] C a l c ' d f o r C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ , 3 6 7 ; F o u n d , 3 6 7。

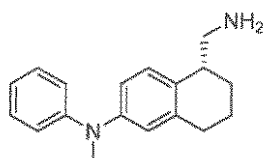
【 2 3 0 1 】

調製物 1 9 1 b : (5 R) - 5 - (アミノメチル) - N - メチル - N - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 テトラヒドロナフタレン - 2 - アミン

20

【 2 3 0 2 】

【 化 7 2 1 】



【 2 3 0 3 】

表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 9 1 a から 9 6 % の収率で調製した。[M + H] C a l c ' d f o r C ₁₈ H ₂₂ N ₂ , 2 6 7 ; F o u n d , 2 6 7。

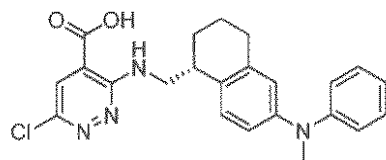
30

【 2 3 0 4 】

調製物 1 9 1 c : 6 - クロロ - 3 - ({ [(1 R) - 6 - [メチル (フェニル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリダジン - 4 - カルボン酸

【 2 3 0 5 】

【 化 7 2 2 】



40

【 2 3 0 6 】

1 - ブタノール中の調製物 1 9 1 b (1 3 2 m g 、 0 . 5 m m o l) の 0 . 3 M の溶液を、3 , 6 - ジクロロピリダジン - 4 - カルボン酸 (9 7 m g 、 0 . 5 m m o l) 及び D I E A (3 0 4 μ L 、 1 . 8 m m o l) と組み合わせた。反応混合物をキャッピングし、8 0 ° C で 1 4 時間加熱した。混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 × 1 5 m L) で抽出した。組み合わせた有機質層を飽和重炭酸塩溶液 (3 0 m L) とブライン (3 0 m L) で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮した。結果として生じるオレンジ色の固形物 (1 9 0 m g) を更に精製することなく次に使用した。¹ H N

50

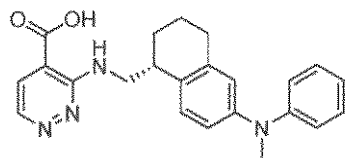
MR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.59–1.90 (m, 4H)、2.62–2.73 (m, 2H)、3.10–3.17 (m, 1H)、3.22 (s, 3H)、3.56–3.69 (m, 1H)、3.80–3.92 (m, 1H)、6.76–6.94 (m, 5H)、7.19–7.27 (m, 3H)、7.75–7.79 (m, 1H)、8.15–8.28 (m, 1H)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{23}H_{23}ClN_4O_2$, 423; Found, 423。

【2307】

実施例191: 3-({[(1R)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリダジンを4-カルボン酸

【2308】

【化723】



【2309】

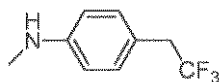
MeOH (7.1 mL) 中の調製物191c (171 mg, 0.4 mmol) の溶液を、ギ酸アンモニウム (51 mg, 0.8 mmol) と10%のPd/C (Degussa) (25 mg) で処理した。反応混合物を2時間、マイクロ波照射を用いて50℃に加熱した。粗製の反応混合物をセライトのショートプラグに通して濾過し、MeOH (~30 mL) で洗浄した。結果として生じる濾液を真空下で濃縮した。残留物をEtOAc (25 mL) で希釈し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。結果として生じる残留物を分取HPLCによって精製して、黄褐色固形物として21 mg (14%) の表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.61–1.91 (m, 4H)、2.61–2.74 (m, 2H)、3.06–3.18 (m, 1H)、3.22 (s, 3H)、3.53–3.68 (m, 1H)、3.85–3.96 (m, 1H)、6.75–6.89 (m, 3H)、6.89–6.95 (m, 2H)、7.19–7.28 (m, 3H)、7.67–7.75 (m, 1H)、8.10–8.17 (m, 1H)、8.57–8.63 (m, 1H)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{23}H_{24}N_4O_2$, 389; Found, 389。

【2310】

調製物192a: N-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリン

【2311】

【化724】



【2312】

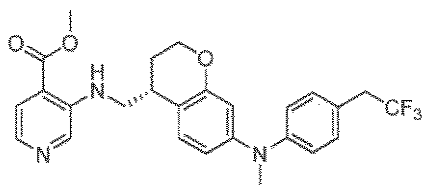
表題化合物化合物を、調製物187aの順に従い、1-ブロモ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼンから、77%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_9H_{10}F_3N$, 190; Found, 190。

【2313】

調製物192b: メチル3-({[(4R)-7-{メチル[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2314】

【化 7 2 5】



【2 3 1 5】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製 1 2 6 b と N-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アニリンから、47% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₆F₃N₃O₃, 486; Found, 486。

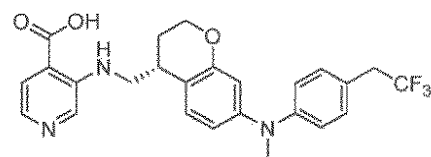
10

【2 3 1 6】

実施例 1 9 2: 3-({ [(4R)-7-{メチル [4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2 3 1 7】

【化 7 2 6】



20

【2 3 1 8】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 9 2 b から 88% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.84-1.88 (1H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 3.06-3.10 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.46-3.58 (3H, m), 3.66-3.70 (1H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.20-7.23 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.85 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.40 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₄F₃N₃O₃, 472; Found, 472。

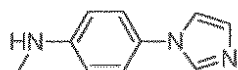
30

【2 3 1 9】

調製物 1 9 3 a: 4-(1H-イミダゾル-1-イル)-N-メチルアニリン

【2 3 2 0】

【化 7 2 7】



40

【2 3 2 1】

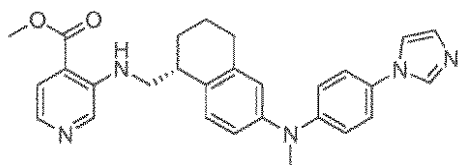
表題化合物を、調製物 1 2 7 a について概説される基本手順に従い、4-(1H-イミダゾル-1-イル) アニリンから、33% の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₁N₃, 174; Found, 174。

【2 3 2 2】

調製物 1 9 3 b: メチル 3-({ [(1R)-6-{ [4-(1H-イミダゾル-1-イル) フェニル] (メチル) アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2 3 2 3】

【化 7 2 8】



【2 3 2 4】

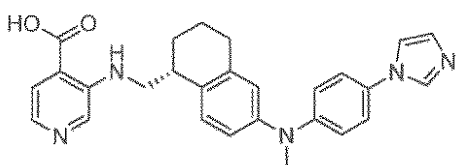
表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 2 a と 4 - (1 H - イミダゾル 1 - イル) - N - メチルアニリンから、4 3 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₉N₅O₂, 468; Found, 468。 10

【2 3 2 5】

実施例 1 9 3 : 3 - ({ [(1 R) - 6 - { [4 - (1 H - イミダゾル 1 - イル) フェニル] (メチル) アミノ} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【2 3 2 6】

【化 7 2 9】



20

【2 3 2 7】

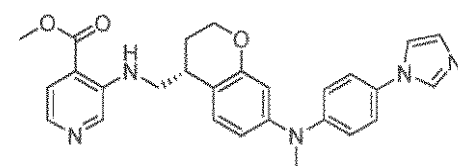
表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 9 3 b から 8 2 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.64-1.69 (1H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.07-3.08 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39-3.44 (1H, m), 3.56-3.60 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.46 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₇N₅O₂, 454; Found, 454。 30

【2 3 2 8】

調製物 1 9 4 a : メチル 3 - ({ [(4 R) - 7 - { [4 - (1 H - イミダゾル 1 - イル) フェニル] (メチル) アミノ} - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【2 3 2 9】

【化 7 3 0】



40

【2 3 3 0】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 6 b と 4 - (1 H - イミダゾル 1 - イル) - N - メチルアニリンから、7 2 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₇N₅O₃, 470; Found, 470。

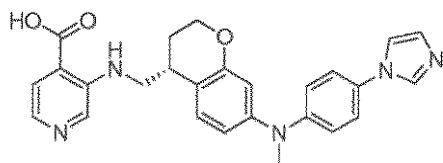
【2 3 3 1】

50

実施例 194: 3-({[(4R)-7-{[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2332】

【化731】



10

【2333】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物194aから81%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.87-1.90 (1H, m)、1.98-2.00 (1H, m)、3.06-3.09 (1H, m)、3.25 (3H, s)、3.43-3.48 (1H, m)、3.64-3.69 (1H, m)、4.13-4.20 (2H, m)、6.46 (1H, s)、6.58 (1H, d, J=6.0 Hz)、7.04-7.08 (3H, m)、7.25 (1H, d, J=6.3 Hz)、7.50 (2H, d, J=6.3 Hz)、7.58 (1H, d, J=3.6 Hz)、7.64 (1H, s)、7.82 (1H, d, J=3.3 Hz)、8.13 (1H, s)、8.35 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₅N₅O₃, 456; Found, 456。

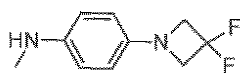
20

【2334】

調製物195a: 4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-N-メチルアニリン

【2335】

【化732】



【2336】

30

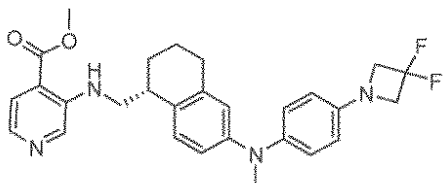
表題化合物を、調製物180a、180b、及び180cについて概説される一般スキームに従い、3,3-ジフルオロアゼチジンから、10%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₂F₂N₂, 199; Found, 199。

【2337】

調製物195b: メチル3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2338】

【化733】



40

【2339】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物122aと4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-N-メチルアニリンから、39%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₈F₂N₄O₂, 479; Found, 479。

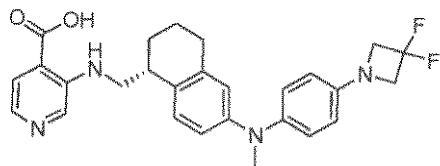
50

【2340】

実施例195：3-（{[(1R)-6-（{[4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）フェニル]（メチル）アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【2341】

【化734】



10

【2342】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物195bから90%の収率で調製した。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.59–1.65 (1H, m), 1.76–1.81 (3H, m), 2.57–2.63 (2H, m), 2.96–3.01 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.33–3.41 (1H, m), 3.47–3.54 (1H, m), 4.24 (4H, t, $J=12.3$ Hz), 6.48 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.32 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 479; Found, 479.

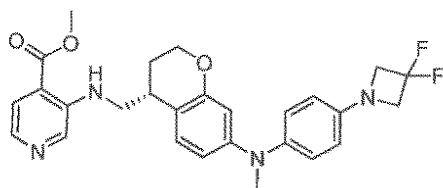
20

【2343】

調製物196a：メチル3-（{[(4R)-7-（{[4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）フェニル]（メチル）アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル）メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボキシラート

【2344】

【化735】



30

【2345】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）-N-メチルアニリンから、35%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 495; Found, 495.

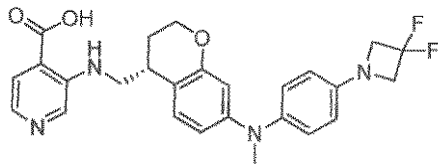
40

【2346】

実施例196：3-（{[(4R)-7-（{[4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）フェニル]（メチル）アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル）メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【2347】

【化 7 3 6】



【2 3 4 8】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 9 6 a から 8 6 % の収率で調製した。
 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 78–1. 86 (1H、m)、1. 90–1. 98 (1H、m)、2. 97–3. 02 (1H、m)、3. 12 (3H、s)、3. 40–3. 47 (1H、m)、3. 59–3. 65 (1H、m)、4. 05–4. 14 (2H、m)、4. 25 (4H、t、 $J=12.0$ Hz)、6. 07 (1H、s)、6. 23 (1H、d、 $J=6.6$ Hz)、6. 58 (2H、d、 $J=8.4$ Hz)、7. 03 (2H、d、 $J=8.4$ Hz)、7. 06 (1H、d、 $J=6.6$ Hz)、7. 56 (1H、d、 $J=3.9$ Hz)、7. 84 (1H、d、 $J=3.9$ Hz)、8. 37 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 481; Found, 481。

10

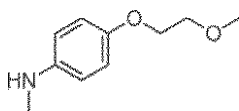
【2 3 4 9】

調製物 1 9 7 a : 4-(2-メトキシエトキシ)-N-メチルアニリン

【2 3 5 0】

20

【化 7 3 7】



【2 3 5 1】

表題化合物を、調製物 1 2 7 a について概説される基本手順に従い、4-(2-メトキシエトキシ)アニリンから、88%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 182; Found, 182。

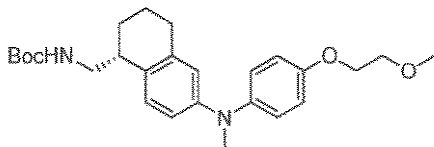
【2 3 5 2】

30

調製物 1 9 7 b : tert-ブチルN-{[(1R)-6-{[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

【2 3 5 3】

【化 7 3 8】



40

【2 3 5 4】

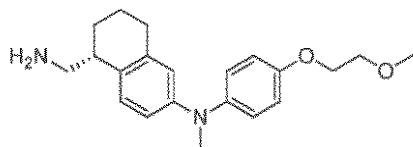
表題化合物を、調製物 9 a について概説される基本手順に従い、調製物 6 d と調製物 1 9 7 a から、53%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$, 441; Found, 441。

【2 3 5 5】

調製物 1 9 7 c : (5R)-5-(アミノメチル)-N-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-N-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【2 3 5 6】

【化 7 3 9】



【2 3 5 7】

表題化合物を、調製物 4 3 b の手順に従い、調製物 1 9 7 b から定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₈N₂O₂, 341; Found, 341.

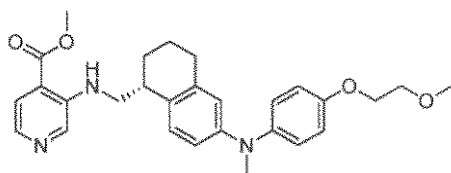
10

【2 3 5 8】

調製物 1 9 7 d : メチル 3 - ({ [(1 R) - 6 - { [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] (メチル) アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【2 3 5 9】

【化 7 4 0】



20

【2 3 6 0】

表題化合物を、調製物 4 d の手順に従い、調製物 1 9 7 c から 5 2 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₃N₃O₄, 476; Found, 476.

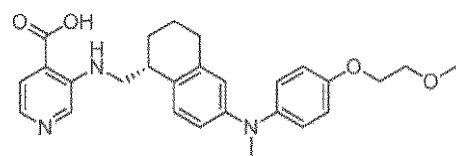
【2 3 6 1】

実施例 1 9 7 : 3 - ({ [(1 R) - 6 - { [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] (メチル) アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【2 3 6 2】

30

【化 7 4 1】



【2 3 6 3】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 9 7 d から 6 2 % の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.60–1.79 (4 H, m)、2.0–2.65 (2 H, m)、2.98–3.02 (1 H, m)、3.15 (3 H, s)、3.30 (3 H, s)、3.38–3.54 (2 H, m)、3.65 (2 H, s)、4.06 (2 H, s)、6.51–6.58 (2 H, m)、6.91 (2 H, d, J = 8.0 Hz)、7.00 (2 H, d, J = 7.8 Hz)、7.12 (1 H, d, J = 8.3 Hz)、7.56 (1 H, br s)、7.82 (1 H, br s)、7.84 (1 H, br s)、8.32 (1 H, br s)、13.4 (1 H, br s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₁N₃O₄, 462; Found, 462.

40

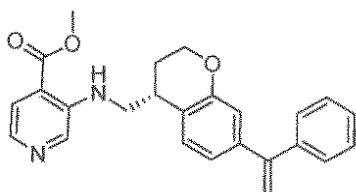
【2 3 6 4】

調製物 1 9 8 a : メチル 3 - ({ [(4 R) - 7 - (2 - フェニルエテニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

50

【2365】

【化742】



【2366】

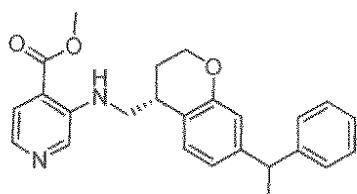
ACN/H₂O (30 mL/10 mL) 中の、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1-フェニルビニル)-[1, 3, 2]ジオキサボロラン (612 mg、2.66 mmol)、S-Phos (55 mg、0.13 mmol)、Pd(OAc)₂ (15 mg、0.0665 mmol)、及びK₃PO₄ (708 mg、3.33 mmol) の溶液に、調製物126b (500 mg、1.33 mmol) を加えた。反応混合物をN₂の下で、120℃で一晩撹拌した。溶媒を真空により除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=3:1) によって精製して、200 mg (38%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₅H₂₄N₂O₃, 401; Found, 401.

【2367】

調製物198b: メチル3-({[(4R)-7-(1-フェニルエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2368】

【化743】



【2369】

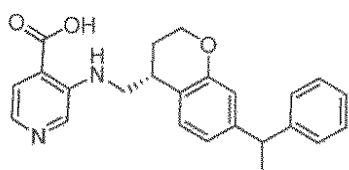
10%のPd/C (20 mg) を、室温でN₂の下、EtOH (15 mL) 中の調製物198a (0.1 g、0.25 mmol) の溶液に加えた。50 psiのH₂で一晩撹拌後、反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、茶色油として50 mg (50%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₅H₂₆N₂O₃, 403; Found, 403.

【2370】

実施例198: 3-({[(4R)-7-(1-フェニルエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2371】

【化744】



【2372】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物198bから83%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 1.52 (3H、d、J=7.2 Hz)、1.80-1.90 (1H、m)、1.91-1.99 (1H、m)、3.03-

30

40

50

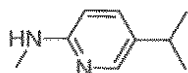
3.09 (1H, m)、3.43–3.49 (1H, m)、3.62–3.68 (1H, m)、4.04 (1H, t, $J=7.2$ Hz)、4.09–4.18 (2H, m)、6.64 (1H, s)、6.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、7.14–7.29 (6H, m)、7.58 (1H, d, $J=5.2$ Hz)、7.84 (1H, d, $J=5.2$ Hz)、8.40 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{24}N_2O_3$, 389; Found, 389。

【2373】

調製物199a：5-イソプロピル-N-メチルピリジン-2-アミン

【2374】

【化745】



【2375】

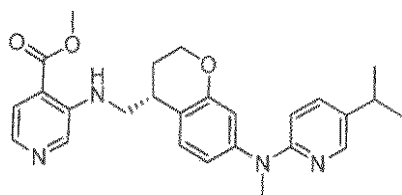
乾燥THF中の5-イソプロピル-N-メチルピリジン-2-イルアミン(0.5g、3.67mmol)の溶液を N_2 でパージし、 -78°C に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ (1.62mL、4.04mmol)を滴下で加えた。反応物を 0°C で0.5時間攪拌し、次にヨードメタン(0.25mL、4.04mmol)を滴下で加えた。結果として生じる反応混合物を一晩攪拌しつつ、室温に暖めた。水(20mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機質層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(PEにおいて10%–30%のEtOAc)によって精製して、茶色油として200mg(36%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $C_9H_{14}N_2$, 151; Found, 151。

【2376】

調製物199b：メチル3-({[(4R)-7-{メチル[5-(プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2377】

【化746】



【2378】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと5-イソプロピル-N-メチルピリジン-2-アミンから、65%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{26}H_{30}N_4O_3$, 447; Found, 447。

【2379】

実施例199：3-({[(4R)-7-{メチル[5-(プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2380】

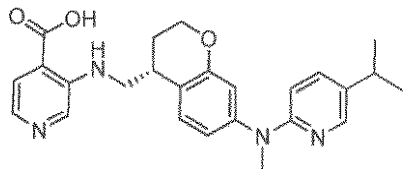
10

20

30

40

【化 7 4 7】



【2 3 8 1】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 1 9 9 b から 8 2 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 1. 16 (6 H、d、 $J=7.2$ Hz)、1. 85–1. 93 (1 H、m)、1. 95–2. 06 (1 H、m)、2. 73–2. 84 (1 H、m)、3. 09–3. 16 (1 H、m)、3. 32 (3 H、s)、3. 48–3. 56 (1 H、m)、3. 69–3. 75 (1 H、m)、4. 12–4. 26 (2 H、m)、6. 57 (1 H、d、 $J=8.1$ Hz)、6. 64 (1 H、d、 $J=2.4$ Hz)、6. 74 (1 H、dd、 $J=8.1$ Hz、1. 8 Hz)、7. 32 (1 H、d、 $J=8.4$ Hz)、7. 36 (1 H、dd、 $J=8.4$ Hz、2. 4 Hz)、7. 57 (1 H、d、 $J=5.1$ Hz)、7. 85 (1 H、d、 $J=5.1$ Hz)、8. 04 (1 H、d、 $J=1.8$ Hz)、8. 42 (1 H、s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 433; Found, 433。

10

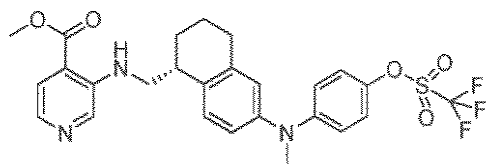
【2 3 8 2】

調製物 2 0 0 a : メチル 3 - ({ [(1 R) - 6 - { メチル [4 - (トリフルオロメタンスルホニルオキシ) フェニル] アミノ } - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

20

【2 3 8 3】

【化 7 4 8】



【2 3 8 4】

THF (10 mL) 中の調製物 1 6 5 c (576 mg、1. 37 mmol) とピリジン (217 mg、2. 75 mmol) の溶液に、0 °C で Tf_2O (407 mg、1. 44 mmol) をゆっくり加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 2 : 1) によって精製して、黄色油として 553 mg (73 %) の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 550; Found, 550。

30

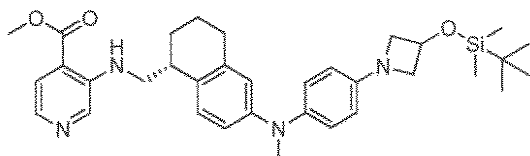
【2 3 8 5】

調製物 2 0 0 b : メチル 3 - ({ [(1 R) - 6 - [(4 - { 3 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } フェニル) (メチル) アミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

40

【2 3 8 6】

【化 7 4 9】



【2 3 8 7】

表題化合物を、調製物 1 2 6 c に関する手順に従い、調製物 2 0 0 a と 3 - [(tert

50

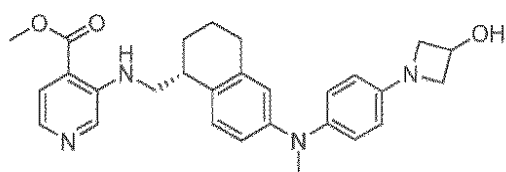
t-ブチルジメチルシラニル) オキシ] アゼチジンから、55%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₃₄H₄₆N₄O₃Si, 587; Found, 587。

【2388】

調製物200c: メチル3-({[(1R)-6-{ [4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル] (メチル) アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2389】

【化750】



10

【2390】

表題化合物を、調製物165cの手順に従い、調製物200bから89%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₂N₄O₃, 473; Found, 473。

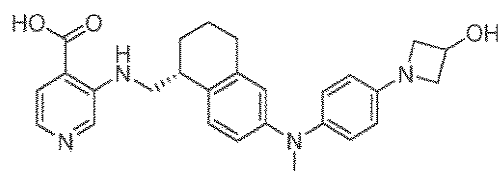
【2391】

実施例200: 3-({[(1R)-6-{ [4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) フェニル] (メチル) アミノ} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

20

【2392】

【化751】



【2393】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物200cから95%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.58-1.79 (4H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.92-2.95 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.26-3.32 (1H, m), 3.35-3.58 (4H, m), 4.02 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.50-4.54 (1H, m), 6.39-6.45 (4H, m), 6.92 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.78 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.26 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₀N₄O₃, 459; Found, 459。

30

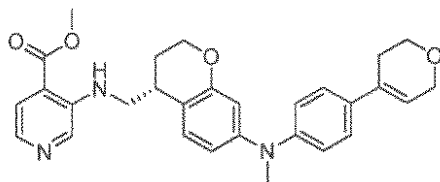
【2394】

調製物201a: メチル3-({[(4R)-7-{ [4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニル] (メチル) アミノ} -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

40

【2395】

【化 7 5 2】



【2 3 9 6】

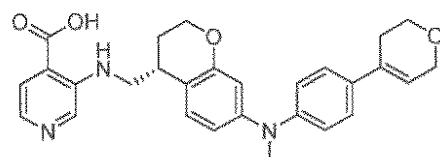
表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 6 b と調製物 1 7 4 a から、4 9 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₁N₃O₄, 486; Found, 486。 10

【2 3 9 7】

実施例 2 0 1 : 3 - ({ [(4 R) - 7 - { [4 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フェニル] (メチル) アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【2 3 9 8】

【化 7 5 3】



【2 3 9 9】

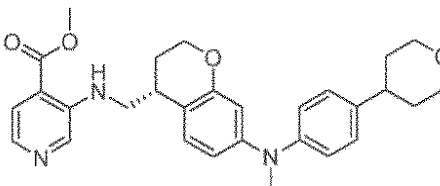
表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 2 0 1 a から 8 3 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.86–1.98 (2H, m)、2.38–2.40 (2H, m)、3.03–3.08 (1H, m)、3.19 (3H, s)、3.42–3.50 (1H, m)、3.63–3.68 (1H, m)、3.77–3.80 (2H, m)、4.11–4.19 (4H, m)、6.12 (1H, m)、6.39 (1H, d, J=2.1 Hz)、6.50–6.53 (1H, m)、6.93 (2H, d, J=8.7 Hz)、7.18 (1H, d, J=8.1 Hz)、7.33 (2H, d, J=8.1 Hz)、7.55 (1H, d, J=4.8 Hz)、7.82 (1H, d, J=5.1 Hz)、8.37 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₉N₃O₄, 472; Found, 472。 30

【2 4 0 0】

調製物 2 0 2 a : メチル 3 - ({ [(4 R) - 7 - { メチル [4 - (オキサン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【2 4 0 1】

【化 7 5 4】



【2 4 0 2】

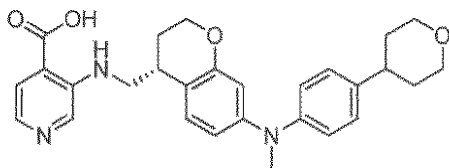
表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 6 b と調製物 1 7 5 a から、4 2 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₃N₃O₄, 488; Found, 488。 50

【2 4 0 3】

実施例 202: 3-({[(4R)-7-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2404】

【化755】



10

【2405】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物202aから96%の収率で調製した。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.59–1.67 (4H, m)、1.85–1.94 (2H, m)、2.67–2.70 (1H, m)、3.00–3.04 (1H, m)、3.22 (3H, s)、3.39–3.46 (3H, m)、3.59–3.65 (1H, m)、3.90–3.94 (2H, m)、4.09–4.14 (2H, m)、6.26 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、6.27–6.43 (1H, m)、6.94–6.97 (2H, m)、7.12–7.17 (3H, m)、7.54 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、7.80 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、8.34 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$, 474; Found, 474。

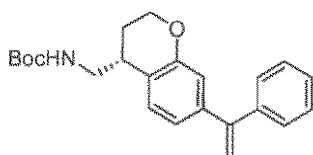
20

【2406】

調製物203a: tert-ブチルN-({[(4R)-7-(1-フェニルエテニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバマート

【2407】

【化756】



30

【2408】

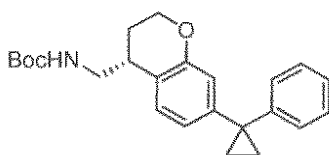
表題化合物を、調製物198aに関する手順に従い、調製物18dと4,4,5,5-テトラメチル-2-(1-フェニル-ビニル)-[1,3,2]ジオキサボロランから、87%の収率で調製した。Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$, 309; Found, 309。

【2409】

調製物203b: tert-ブチルN-({[(4R)-7-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}カルバマート

【2410】

【化757】



40

【2411】

DCE (5 mL) 中の調製物203a (0.2 g, 0.548 mmol) の溶液を N_2 でパージし、0℃に冷却した。ジエチル亜鉛 (3.3 mL, 3.3 mmol) を滴下で反応混合物に加えた。10分間の攪拌後、ジヨードメタン (1.76 g, 6.576 mmol)

50

1) を滴下で加えた。反応混合物を一晩攪拌しつつ、室温に暖めた。水 (10 mL) を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機質層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) によって精製して、茶色油として 13 mg (6%) の表題化合物を得た。Calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$, 323; Found, 323。

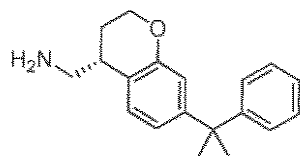
【2412】

調製物 203c: [(4R)-7-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メタンアミン

【2413】

【化758】

10



【2414】

HCl 溶液 (EtOAc において 2.0 M、10 mL) 中の調製物 203b (30 mg) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、更に精製することなく次の反応に使用した。Calc'd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$, 263; Found, 263。

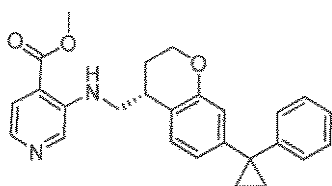
20

【2415】

調製物 203d: メチル 3-({ [(4R)-7-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2416】

【化759】



30

【2417】

表題化合物を、調製物 4d の手順に従い、調製物 203c から 40% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, 415; Found, 415。

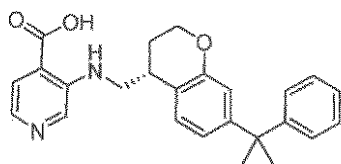
【2418】

実施例 203: 3-({ [(4R)-7-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

40

【2419】

【化760】



【2420】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 203d から 63% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19 (4H, s), 1.80 –

50

1. 87 (1H、m)、1. 91–2. 01 (1H、m)、3. 04–3. 09 (1H、m)、3. 42–3. 51 (1H、m)、3. 62–3. 69 (1H、m)、4. 08–4. 20 (2H、m)、6. 57 (1H、d、 $J=1.8\text{ Hz}$)、6. 70 (1H、dd、 $J=7.8\text{ Hz}$ 、 1.8 Hz)、7. 15–7. 30 (6H、m)、7. 57 (1H、d、 $J=5.1\text{ Hz}$)、7. 84 (1H、d、 $J=5.1\text{ Hz}$)、8. 40 (1H、s)。
 [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 401; Found, 401。

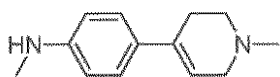
【2421】

調製物 204a: N-メチル-4-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) アニリン

10

【2422】

【化761】



【2423】

表題化合物を、調製物 174a の調製の基本手順に従い、1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステルを用いて、37% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$, 203; Found, 203。

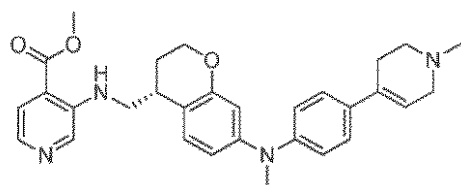
20

【2424】

調製物 204b: メチル 3-({ [(4R)-7-{メチル [4-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2425】

【化762】



30

【2426】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と調製物 204a から、20% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 499; Found, 499。

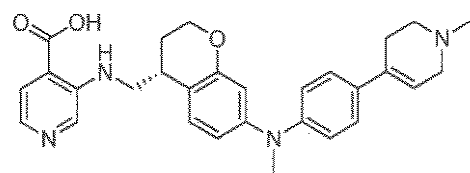
【2427】

実施例 204: 3-({ [(4R)-7-{メチル [4-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【2428】

【化763】



【2429】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 204b から 16% の収率で調製した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1. 82–1. 98 (m, 2H)、

50

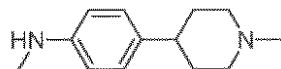
2. 77–3. 04 (m, 6H)、3. 04–3. 08 (m, 1H)、3. 20 (s, 3H)、3. 30–3. 76 (m, 5H)、4. 11–4. 16 (m, 2H)、6. 05 (s, 1H)、6. 43 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)、6. 55 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz、8. 1 Hz)、6. 91 (d, 2H, $J=8.7$ Hz)、7. 21 (d, 1H, $J=7.8$ Hz)、7. 35 (d, 2H, $J=8.7$ Hz)、7. 55 (d, 1H, $J=5.4$ Hz)、7. 81 (d, 1H, $J=4.8$ Hz)、8. 36 (s, 1H)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{29}H_{32}N_4O_3$, 485; Found, 485。

【2430】

調製物 205a: N-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル) アニリン

【2431】

【化764】



【2432】

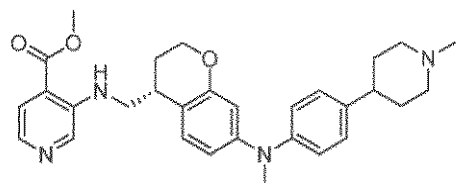
表題化合物を、調製物 175a の基本手順に従い、調製物 204a から 90% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{13}H_{20}N_2$, 205; Found, 205。

【2433】

調製物 205b: メチル 3-({[(4R)-7-{メチル [4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2434】

【化765】



【2435】

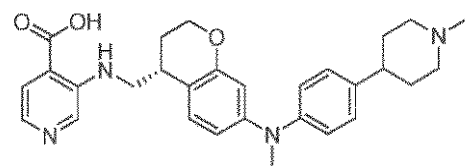
表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と調製物 205a から、18% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{30}H_{36}N_4O_3$, 501; Found, 501。

【2436】

実施例 205: 3-({[(4R)-7-{メチル [4-(1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル] アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2437】

【化766】



【2438】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 205b から 14% の収率で調製した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1. 90–1. 93 (m, 6H)、2. 72 (s, 3H)、3. 00–3. 03 (m, 3H)、3. 16 (s, 3H)、3. 39–3. 61 (m, 5H)、4. 09–4. 10 (m, 2H)、6. 29 (d, 1H, $J=2.1$ Hz)、6. 43 (dd, 1H, $J=2.1$ 、8. 7 Hz)、6. 96 (d、

10

20

30

40

50

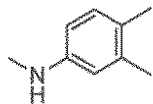
2 H、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ ）、7.14 (d、3 H、 $J = 8.7 \text{ Hz}$)、7.56 (d、1 H、 $J = 5.4 \text{ Hz}$)、7.82 (d、1 H、 $J = 5.1 \text{ Hz}$)、8.36 (s、1 H)。
 $[M+H]^+$ Calcd for $C_{29}H_{34}N_4O_3$, 487; Found, 487。

【2439】

調製物 206a: N, 3, 4-トリメチルアニリン

【2440】

【化767】



10

【2441】

表題化合物を、調製物 127a について概説される基本手順に従い、3, 4-ジメチルアニリンから、33%の全収率で調製した。 $[M+H]^+$ Calcd for $C_9H_{13}N$, 136; Found, 136。

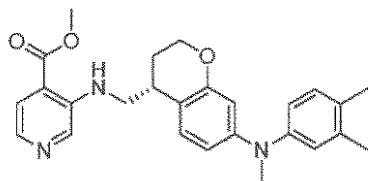
【2442】

調製物 206b: メチル 3-({[(4R)-7-[(3, 4-ジメチルフェニル)(メチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

20

【2443】

【化768】



【2444】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と N, 3, 4-トリメチルアニリンから、43%の収率で調製した。 $[M+H]^+$ Calcd for $C_{26}H_{29}N_3O_3$, 432; Found, 432。

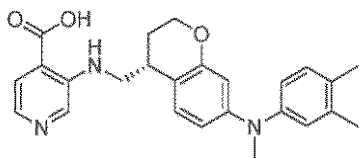
30

【2445】

実施例 206: 3-({[(4R)-7-[(3, 4-ジメチルフェニル)(メチル)アミノ]-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2446】

【化769】



40

【2447】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 206b から 87%の収率で調製した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6): δ 1.79–1.97 (2 H、m)、2.16 (6 H、s)、2.99–3.03 (1 H、m)、3.13 (3 H、s)、3.39–3.48 (1 H、m)、3.59–3.65 (1 H、m)、4.05–4.17 (2 H、m)、6.19 (1 H、d、 $J = 2.4 \text{ Hz}$)、6.32–6.36 (1 H、m)、6.75–6.79 (1 H、m)、6.85 (1 H、d、 $J = 1.8 \text{ Hz}$)、7.03

50

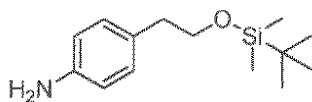
− 7. 10 (2H、m)、7. 54 (1H、d、 $J = 4. 8 \text{ Hz}$)、7. 82 (1H、d、 $J = 4. 8 \text{ Hz}$)、8. 36 (1H、s)。[M+H] Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 418; Found, 418。

【2448】

調製物 207a: 4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アニリン

【2449】

【化770】



10

【2450】

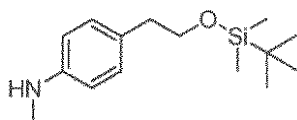
表題化合物を、調製物 165a についてした手順に従い、2-(4-アミノフェニル)エタン-1-オールから、定量的な収率で調製した。[M+H] Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NOSi}$, 252; Found, 252。

【2451】

調製物 207b: 4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-N-メチルアニリン

【2452】

【化771】



20

【2453】

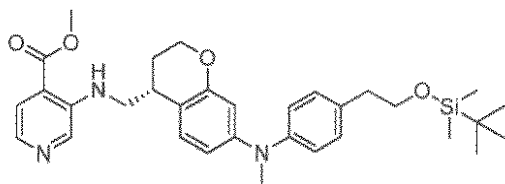
表題化合物を、調製物 127a について概説される基本手順に従い、4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アニリンから、49%の全収率で調製した。[M+H] Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOSi}$, 266; Found, 266。

【2454】

調製物 207c: メチル 3-({[(4R)-7-[(4-{ 2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ] エチル} フェニル) -(メチル) アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2455】

【化772】



40

【2456】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と調製物 207b から、39%の収率で調製した。[M+H] Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$, 562; Found, 562。

【2457】

調製物 207d:

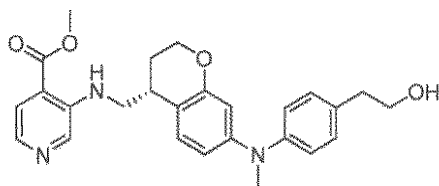
メチル 3-({[(4R)-7-{ [4-(2-ヒドロキシエチル) フェニル] (メチル

50

）アミノ} - 3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2458】

【化773】



10

【2459】

表題化合物を、調製物165cの手順に従い、調製物207cから80%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₄, 448; Found, 448。

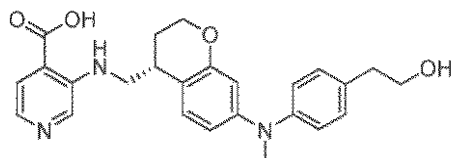
【2460】

実施例207: 3-({[(4R)-7-{[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル] (メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2461】

【化774】

20



【2462】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物207dから95%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.95 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.01-3.04 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.43-3.48 (1H, m), 3.53-3.66 (3H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 6.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.37-6.40 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 7.11-7.13 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.38 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₄, 434; Found, 434。

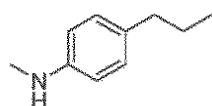
30

【2463】

調製物208a: N-メチル-4-プロピルアニリン

【2464】

【化775】



40

【2465】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、4-プロピルアニリンから、95%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₅N, 150; Found, 150。

【2466】

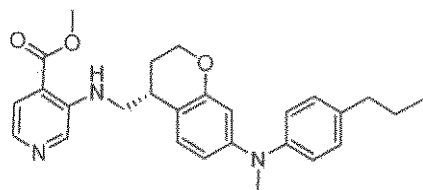
調製物208b: メチル3-({[(4R)-7-[メチル(4-プロピルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ)ピリ

50

ジン-4-カルボキシレート

【2467】

【化776】



【2468】

10

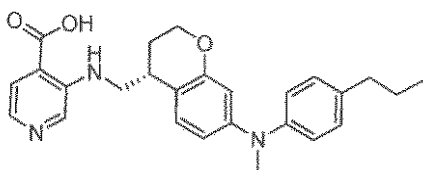
表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製126bとN-メチル-4-プロピルアニリンから、24%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₁N₃O₃, 446; Found, 446.

【2469】

実施例208: 3-({[(4R)-7-[メチル(4-プロピルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2470】

【化777】



20

【2471】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物208bから88%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.89 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.63 (2H, m), 1.81-1.87 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.99-3.12 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.40-3.50 (3H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 6.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.40 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.84 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.39 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₃, 432; Found, 432.

30

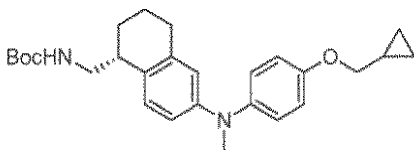
【2472】

調製物209a: tert-ブチルN-({[(1R)-6-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}カルバマート

【2473】

40

【化778】



【2474】

表題化合物を、調製物9aについて概説される基本手順に従い、4-(シクロプロピルメトキシ)-N-メチルアニリンと調製物6dから、66%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₆N₂O₃, 437; Found, 437.

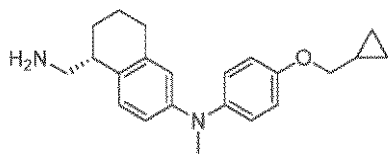
50

【2475】

調製物209b: (5R)-5-(アミノメチル)-N-[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

【2476】

【化779】



10

【2477】

表題化合物を、調製物43bの手順に従い、調製物209aから定量的な収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₈N₂O, 337; Found, 337.

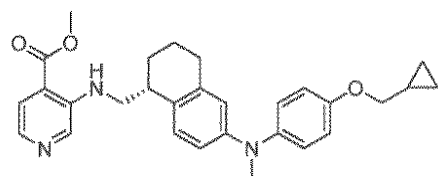
【2478】

調製物209c: メチル3-({[(1R)-6-{ [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル] (メチル) アミノ } -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2479】

【化780】

20



【2480】

表題化合物を、調製物4dの手順に従い、調製物209bから72%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₃N₃O₃, 472; Found, 472.

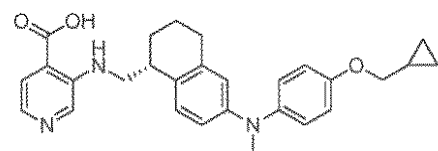
【2481】

30

実施例209: 3-({[(1R)-6-{ [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル] (メチル) アミノ } -1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2482】

【化781】



40

【2483】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物209cから89%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.24 (2H, s), 0.49 (2H, d, J=6.0 Hz), 1.11-1.17 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 1.68-1.75 (3H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.90-2.95 (1H, s), 3.07 (3H, s), 3.25-3.46 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.43 (1H, s), 6.48 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.50 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.22 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂

50

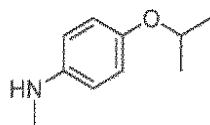
$_{8}H_{31}N_3O_3$, 458; Found, 458。

【2484】

調製物 210a: 4-イソプロポキシ-N-メチルアニリン

【2485】

【化782】



【2486】

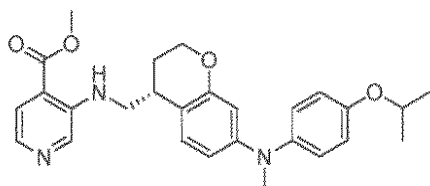
表題化合物を、調製物 127a について概説される基本手順に従い、4-イソプロポキシアニリンから、96%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for $C_{10}H_{15}NO$, 166; Found, 166。

【2487】

調製物 210b: メチル 3-({[(4R)-7-{メチル[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2488】

【化783】



【2489】

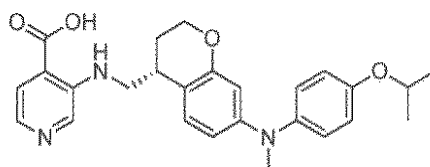
表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と 4-イソプロポキシ-N-メチルアニリンから、45%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calc'd for $C_{27}H_{31}N_3O_4$, 462; Found, 462。

【2490】

実施例 210: 3-({[(4R)-7-{メチル[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2491】

【化784】



【2492】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 210b から 78%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.79–1.86 (1H, m), 1.91–2.01 (1H, m), 2.97–3.05 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.40–3.46 (1H, m), 3.59–3.64 (1H, m), 4.05–4.17 (2H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 6.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺

10

20

30

40

50

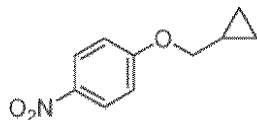
H] Cal c ' d f o r $C_{26}H_{29}N_3O_4$, 448; F o u n d, 448。

【2493】

調製物211a: 1-(シクロプロピルメトキシ)-4-ニトロベンゼン

【2494】

【化785】



10

【2495】

4-ニトロフェノール(5.0g、35.9mmol)を、DMF(80mL)中の(ブROMOMETHYL)シクロプロパン(10.7g、79.07mmol)と K_2CO_3 (19.9g、143.76mmol)の懸濁液に加え、反応物を40℃で一晩撹拌した。反応混合物を水(300mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。有機物をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(0-5%のEtOAc/PE)によって精製して、無色の油として6.77g(98%)の表題化合物を得た。[M+H] Cal c ' d f o r $C_{10}H_{11}NO_3$, 194; F o u n d, 194。

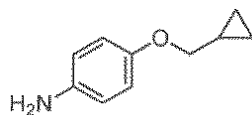
【2496】

20

調製物211b: 4-(シクロプロピルメトキシ)アニリン

【2497】

【化786】



【2498】

10%のPd/C(680mg)を、 N_2 の下で、EtOAc(70mL)中の調製物211a(6.77g、35.1mmol)の溶液に加え、反応混合物を室温で、 H_2 の下で一晩撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮して、茶色油として5.72g(100%)の表題化合物を得た。[M+H] Cal c ' d f o r $C_{10}H_{13}NO$, 164; F o u n d, 164。

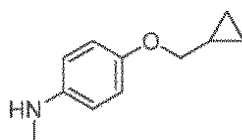
30

【2499】

調製物211c: 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-メチルアニリン

【2500】

【化787】



40

【2501】

表題化合物を、調製物127aについて概説される基本手順に従い、調製物211bから91%の全収率で調製した。[M+H] Cal c ' d f o r $C_{11}H_{15}NO$, 178; F o u n d, 178。

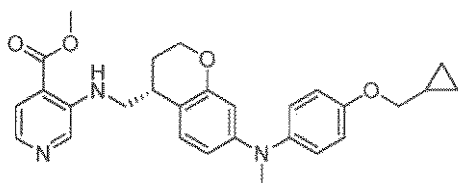
【2502】

調製物211d: メチル3-({[(4R)-7-{ [4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル] (メチル) アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

50

【2503】

【化788】



【2504】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと調製物211cから、55%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₁N₃O₄, 474; Found, 474。

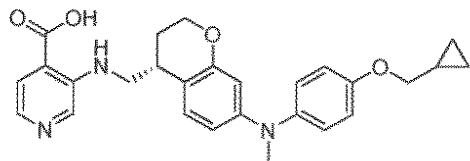
10

【2505】

実施例211: 3-({[(4R)-7-{[4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2506】

【化789】



20

【2507】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物210bから89%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.29–0.34 (2H, m), 0.53–0.60 (2H, m), 1.16–1.24 (1H, m), 1.77–2.01 (2H, m), 2.96–3.05 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.39–3.47 (1H, m), 3.58–3.65 (1H, m), 3.79 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.03–4.19 (2H, m), 6.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.25 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.03 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.83 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.37 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₄, 460; Found, 460。

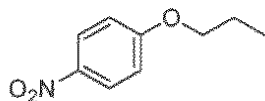
30

【2508】

調製物212a: 1-ニトロ-4-プロポキシベンゼン

【2509】

【化790】



40

【2510】

表題化合物を、調製物211aの手順に従い、98%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₁NO₃, 182; Found, 182。

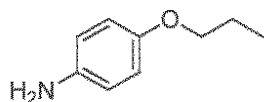
【2511】

調製物212b: 4-プロポキシアニリン

【2512】

50

【化 7 9 1】



【2 5 1 3】

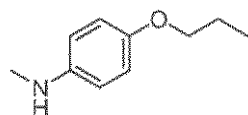
表題化合物を、調製物 2 1 1 b の手順に従い、調製物 2 1 2 a から 1 0 0 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Cal c ' d f o r C₉H₁₃NO, 152; Found, 152。

【2 5 1 4】

調製物 2 1 2 c : N-メチル-4-プロポキシアニリン

【2 5 1 5】

【化 7 9 2】



【2 5 1 6】

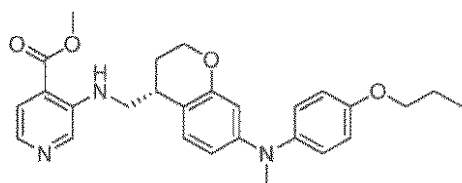
表題化合物を、調製物 1 2 7 a について概説される基本手順に従い、4-プロポキシアニリンから、86%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Cal c ' d f o r C₁₀H₁₅NO, 166; Found, 166。

【2 5 1 7】

調製物 2 1 2 d : メチル 3- ({ [(4 R) - 7 - [メチル (4 - プロポキシフェニル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボキシラート

【2 5 1 8】

【化 7 9 3】



【2 5 1 9】

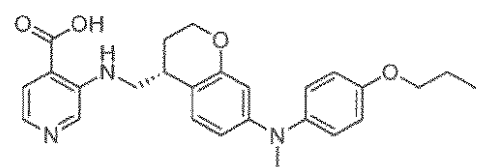
表題化合物を、調製物 1 2 6 c について概説される基本手順に従い、調製物 1 2 6 b と調製物 2 1 2 c から、56%の収率で調製した。[M+H]⁺ Cal c ' d f o r C₂₈H₃₁N₃O₄, 462; Found, 462。

【2 5 2 0】

実施例 2 1 2 : 3- ({ [(4 R) - 7 - [メチル (4 - プロポキシフェニル) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] メチル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボン酸

【2 5 2 1】

【化 7 9 4】



【2 5 2 2】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 2 1 2 d から 88%の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.95 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.68–1.96 (4H, m), 2.99–3.03 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.40–3.47 (1H, m), 3.59–3.65 (1H, m), 3.90 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.09–4.14 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.25 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.5 Hz), 6.89–6.92 (2H, m), 7.02–7.08 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.39 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$, 448; Found, 448.

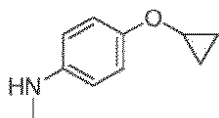
【2523】

調製物 213a: 4-シクロプロポキシ-N-メチルアニリン

10

【2524】

【化795】



【2525】

表題化合物を、調製物 187a に関する手順に従い、1-ブロモ-4-シクロプロポキシベンゼンから、17%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$, 164; Found, 164.

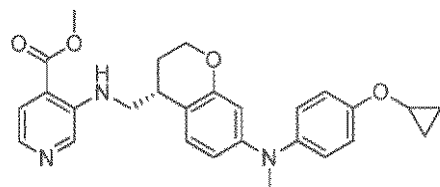
20

【2526】

調製物 213b: メチル 3-({[(4R)-7-[(4-シクロプロポキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2527】

【化796】



30

【2528】

表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と調製物 213a から、22%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$, 460; Found, 460.

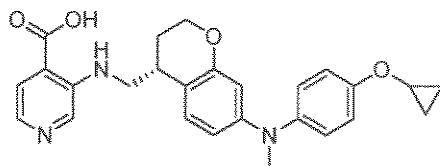
【2529】

実施例 213: 3-({[(4R)-7-[(4-シクロプロポキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

40

【2530】

【化797】



【2531】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 213b から 59%の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.62–0.68 (2H, m),

50

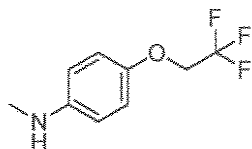
0.73–0.80 (2H、m)、1.77–2.01 (2H、m)、2.96–3.05 (1H、m)、3.14 (3H、s)、3.39–3.47 (1H、m)、3.59–3.65 (1H、m)、3.78–3.85 (1H、m)、4.04–4.19 (2H、m)、6.11 (1H、d、 $J=1.5$ Hz)、6.31 (1H、dd、 $J=8.4$ Hz、 1.5 Hz)、7.01–7.10 (5H、m)、7.56 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、7.83 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.37 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₄, 446; Found, 446。

【2532】

調製物 214a: N-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン

【2533】

【化798】



【2534】

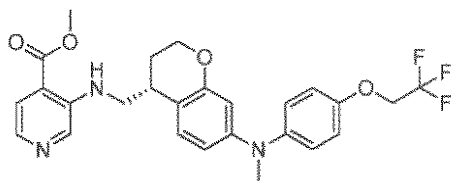
表題化合物を、調製物 127a について概説される基本手順に従い、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリンから、98%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₀F₃NO, 206; Found, 206。

【2535】

調製物 214b: メチル 3-({[(4R)-7-{メチル [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル] アミノ} -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2536】

【化799】



【2537】

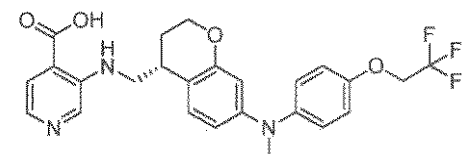
表題化合物を、調製物 126c について概説される基本手順に従い、調製物 126b と調製物 214a から、35%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₆F₃N₃O₄, 502; Found, 502。

【2538】

実施例 214: 3-({[(4R)-7-{メチル [4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル] アミノ} -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2539】

【化800】



【2540】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 214b から 62%の収率で調製した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.78–2.03 (2H、m)、

10

20

30

40

50

2.98–3.07 (1H、m)、3.15 (3H、s)、3.41–3.49 (1H、m)、3.60–3.67 (1H、m)、4.05–4.20 (2H、m)、4.73 (2H、q、 $J=9.0\text{ Hz}$)、6.17 (1H、d、 $J=2.1\text{ Hz}$)、6.31 (1H、dd、 $J=8.4\text{ Hz}$ 、 2.1 Hz)、7.01–7.12 (5H、m)、7.56 (1H、d、 $J=4.8\text{ Hz}$)、7.84 (1H、d、 $J=4.8\text{ Hz}$)、8.39 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 488; Found, 488。

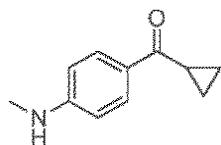
【2541】

調製物 215a：シクロプロピル（4-（メチルアミノ）フェニル）メタノン

【2542】

10

【化801】



【2543】

表題化合物を、調製物 187a に関する手順に従い、4-ブロモフェニルシクロプロピルケトンから、57%の全収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$, 176; Found, 176。

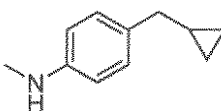
20

【2544】

調製物 215b：4-（シクロプロピルメチル）-N-メチルアニリン

【2545】

【化802】



【2546】

調製物 215a (0.5 g、2.85 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.3 ml)、及び水酸化カリウム (0.4 g) を、エチレングリコール (5 ml) に加え、混合物を 1 時間加熱還流した。次に、ヒドラジン-水和物と水を、2 時間開いた状態で加熱することにより蒸発させた。反応混合物を冷却し、水 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) に分けて、有機質層を分離した。水層を酢酸エチル (30 ml) で抽出し、組み合わせた有機相を水 (15 ml) とブライン (15 ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0–10% の EtOAc / PE) によって精製して、無色の油として 0.22 g (48%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$, 162; Found, 162。

30

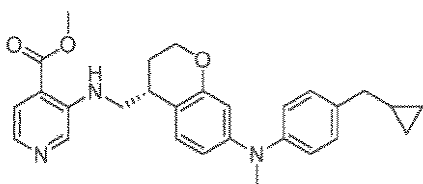
【2547】

調製物 215c：メチル 3-（{ [(4R)-7- { [4-（シクロプロピルメチル）フェニル]（メチル）アミノ} -3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル} アミノ）ピリジン-4-カルボキシレート

40

【2548】

【化803】



50

【2549】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと調製物215bから、40%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₁N₃O₃, 458; Found, 458。

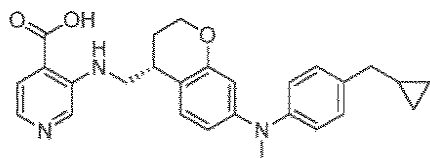
【2550】

実施例215: 3-({ [(4R)-7-{ [4-(シクロプロピルメチル)フェニル] (メチル)アミノ} -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2551】

【化804】

10



【2552】

表題化合物を、実施例1の手順に従い、調製物215cから85%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.15–0.21 (2H, m), 0.43–0.50 (2H, m), 0.90–1.01 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 1.91–2.03 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.01–3.07 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.41–3.50 (1H, m), 3.61–3.68 (1H, m), 4.06–4.21 (2H, m), 6.26 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.41 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.1 Hz), 6.97 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.38 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₃, 444; Found, 444。

20

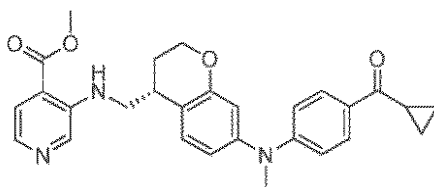
【2553】

調製物216a: メチル 3-({ [(4R)-7-[(4-シクロプロパンカルボニルフェニル) (メチル)アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

30

【2554】

【化805】



【2555】

表題化合物を、調製物126cについて概説される基本手順に従い、調製物126bと調製物215aから、58%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₉N₃O₄, 472; Found, 472。

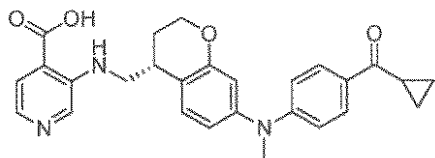
40

【2556】

実施例216: 3-({ [(4R)-7-[(4-シクロプロパンカルボニルフェニル) (メチル)アミノ] -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2557】

【化 8 0 6】



【2 5 5 8】

表題化合物を、実施例 1 の手順に従い、調製物 2 1 5 c から 9 2 % の収率で調製した。

^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 0.92–0.95 (4 H、m)、1.88–2.07 (2 H、m)、2.72–2.82 (1 H、m)、3.11–3.20 (1 H、m)、3.30 (3 H、s)、3.49–3.57 (1 H、m)、3.70–3.76 (1 H、m)、4.15–4.27 (2 H、m)、6.67 (1 H、s)、6.75 (1 H、d、 $J=7.5$ Hz)、6.81 (2 H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.38 (1 H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.58 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz)、7.85 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz)、7.89 (2 H、d、 $J=8.4$ Hz)、8.41 (1 H、s)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, 458; Found, 458。

10

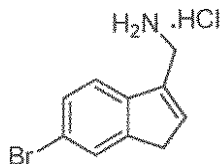
【2 5 5 9】

調製物 2 1 7 a : (6-ブロモ-1H-インデン-3-イル)メタンアミン、塩酸塩

【2 5 6 0】

20

【化 8 0 7】



【2 5 6 1】

トルエン (100 mL) 中の 5-ブロモ-1-インダノン (10.0 g、47.4 mmol) と ZnI_2 (100 mg) の溶液に、室温で TMSCN (15.0 mL、94.8 mmol) を加えた。溶液を 60 °C で一晩加熱した。反応を室温に冷却し、THF (50 mL) を加えた。LAH (40.0 mL、2.4 M、94.8 mmol) を室温で滴下で加え、反応物を 40 °C で 3 時間加熱した。EtOAc (50 mL) を室温に加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。水 (10 mL) を加え、反応物を 30 分間攪拌し、次に乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空内で濃縮して、茶色油を得た。

30

【2 5 6 2】

トルエン (50 mL) 中のこの茶色油の溶液に、HCl / ジオキサン (30 mL、1.0 M) を加え、反応物を還流で 10 分間攪拌した。反応物を室温に冷却し、固形物を濾過によって集めて、黄色固形物として 8.6 g (70%) の粗製の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}$, 224, 226; Found, 224, 226。

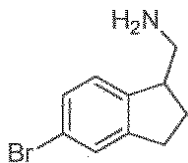
40

【2 5 6 3】

調製物 2 1 7 b : (5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メタンアミン

【2 5 6 4】

【化 8 0 8】



50

【2565】

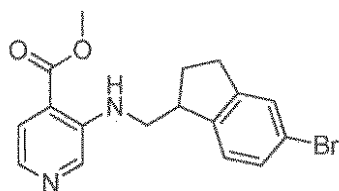
MeOH (50 mL) 及び AcOH (5 mL) の中の調製物 217a (3.0 g、11.5 mmol) の溶液に、ラネーニッケル (300 mg) を室温で加えた。混合物を、50 psi の H_2 の下、50 °C で一晩攪拌した。濾過後、溶媒を真空下で除去した。残留物を EtOAc で希釈し、 K_2CO_3 で塩基化して pH 8 とした。有機質層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、茶色油として 2.2 g (85%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $C_{10}H_{12}BrN$, 226, 228; Found, 226, 228。

【2566】

調製物 217c: メチル 3- { [(5-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) メチル] アミノ} ピリジン-4-カルボキシレート 10

【2567】

【化809】



【2568】

トルエン (30 mL) 中の、調製物 217b (500 mg、2.2 mmol)、メチル 3-ブロモイソニコチナート (717 mg、3.3 mmol)、キサントホス (192 mg、0.3 mmol)、及び Cs_2CO_3 (1.0 g、3.1 mmol) の懸濁液に、 N_2 の下、室温で Pd_2dba_3 (102 mg、0.1 mmol) を加えた。反応物を還流で一晩攪拌した。濾過後、溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、黄色油として 380 mg (48%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $C_{17}H_{17}BrN_2O_2$, 360, 362; Found, 360, 362。

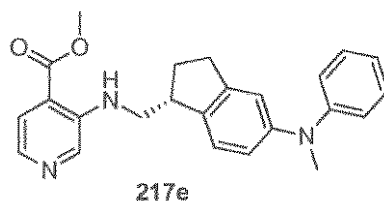
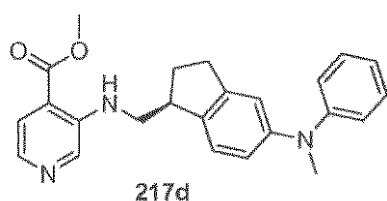
【2569】

調製物 217d: メチル 3- ({ [(1S)-5- [メチル (フェニル) アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート; 及び 30

調製物 217e: メチル 3- ({ [(1R)-5- [メチル (フェニル) アミノ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

【2570】

【化810】



【2571】

トルエン (30 mL) 中の、調製物 217c (380 mg、1.05 mmol)、N-メチルアニリン (135 mg、1.26 mmol)、キサントホス (91 mg、0.16 mmol)、及び Cs_2CO_3 (479 mg、1.47 mmol) の懸濁液に、 N_2 の下、室温で Pd_2dba_3 (48 mg、0.053 mmol) を加えた。反応物を還流で一晩攪拌した。濾過後、溶媒を真空内で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、黄色油として 150 mg (37%) のラ 50

セミ体生成物を得た。[M+H] Calcd for $C_{24}H_{25}N_3O_2$, 388; Found, 388。

【2572】

キラル分取HPLC（カラム：Chiralcel：IC 5 μ m、4.6*250mm、移動相：Hex：EtOH=80：20；F：1.0mL/min；W：230nm；T：周囲）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、60mg（40%）の調製物217d（10.726分）と50mg（33%）の調製物217e（13.051分）を得た。

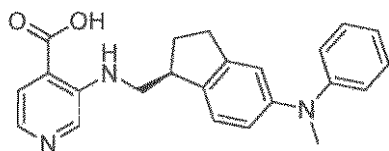
【2573】

実施例127：3-（{[(1S)-5-[メチル（フェニル）アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

10

【2574】

【化811】



【2575】

THF（5mL）とH₂O（5mL）の中の調製物217d（40mg、0.10mmol）の溶液に、LiOH・H₂O（4mg、0.20mmol）を室温で加え、反応物を2時間攪拌した。THFを真空内で除去し、残留物を1.0Nの水性HCl溶液により酸性化し、pH=5とした。沈殿物を濾過によって集めて、黄色固形物として30mg（77%）の表題化合物を得た。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）： δ 1.79-1.86（1H、m）、2.22-2.28（1H、m）、2.74-2.82（1H、m）、2.87-2.94（1H、m）、3.20（3H、s）、3.27-3.42（2H、m）、3.59-3.62（1H、m）、6.81-6.92（5H、m）、7.17-7.27（3H、m）、7.54（1H、d、J=4.8Hz）、7.81（1H、d、J=5.1Hz）、8.32（1H、s）。[M+H] Calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_2$, 374; Found, 374。

20

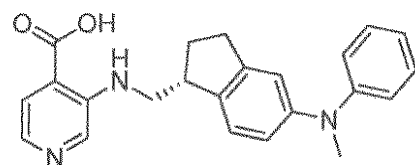
30

【2576】

実施例218：3-（{[(1R)-5-[メチル（フェニル）アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

【2577】

【化812】



40

【2578】

表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物217eから90%の収率で調製した。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）： δ 1.79-1.86（1H、m）、2.22-2.28（1H、m）、2.74-2.82（1H、m）、2.87-2.94（1H、m）、3.20（3H、s）、3.27-3.42（2H、m）、3.59-3.62（1H、m）、6.81-6.92（5H、m）、7.17-7.27（3H、m）、7.54（1H、d、J=4.8Hz）、7.81（1H、d、J=5.1Hz）、8.32（1H、s）。[M+H] Calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_2$, 374; Found, 374。

【2579】

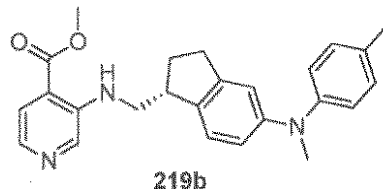
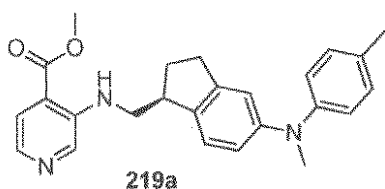
50

調製物 219a: メチル 3- ({ [(1S) - 5- [メチル (4-メチルフェニル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート; 及び

調製物 219b: メチル 3- ({ [(1R) - 5- [メチル (4-メチルフェニル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシラート

【2580】

【化813】



10

【2581】

表題化合物のラセミ体を、調製物 217d と 217e に関する手順に従い、調製 217c と N-メチル-p-トルイジンから、42% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Found, 402。

【2582】

キラル分取 HPLC (カラム: Chiralcel: IC 5 μm、4.6 * 250 mm、移動相: Hex: EtOH = 60:40、F: 1.0 mL/min、W: 230 nm、T: 周囲) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、調製物 219a (6.536 分、43% の収率) と調製物 219b (7.378 分、40% の収率) を得た。

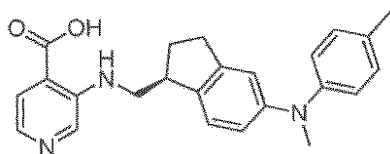
20

【2583】

実施例 219: 3- ({ [(1S) - 5- [メチル (4-メチルフェニル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2584】

【化814】



30

【2585】

表題化合物を、実施例 217 の手順に従い、調製物 219b から 89% の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.77-1.83 (1H, m)、2.16-2.28 (4H, m)、2.69-2.93 (2H, m)、3.16 (3H, s)、3.29-3.39 (2H, m)、3.57-3.59 (1H, m)、6.70-6.73 (1H, m)、6.80-6.87 (3H, m)、7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz)、7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz)、7.54 (1H, d, J = 5.1 Hz)、7.81 (1H, d, J = 5.1 Hz)、8.32 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Found, 388。

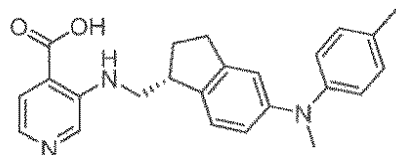
40

【2586】

実施例 220: 3- ({ [(1R) - 5- [メチル (4-メチルフェニル) アミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2587】

【化 8 1 5】



【2 5 8 8】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 1 9 a から 7 5 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1. 77–1. 83 (1H、m)、2. 16–2. 28 (4H、m)、2. 69–2. 93 (2H、m)、3. 16 (3 H、s)、3. 29–3. 39 (2H、m)、3. 57–3. 59 (1H、m)、6. 70–6. 73 (1H、m)、6. 80–6. 87 (3H、m)、7. 05 (2H、d、J = 8. 1 Hz)、7. 20 (1H、d、J = 8. 4 Hz)、7. 54 (1H、d、J = 5. 1 Hz)、7. 81 (1H、d、J = 5. 1 Hz)、8. 32 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Found, 388。

10

【2 5 8 9】

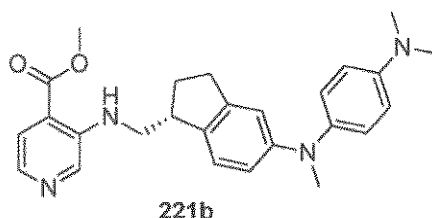
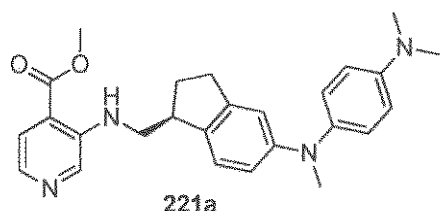
調製物 2 2 1 a : メチル 3- ({ [(1 S) - 5- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] (メチル) アミノ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート ; 及び

調製物 2 2 1 b : メチル 3- ({ [(1 R) - 5- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] (メチル) アミノ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボキシレート

20

【2 5 9 0】

【化 8 1 6】



30

【2 5 9 1】

表題化合物のラセミ体を、調製物 2 1 7 d と 2 1 7 e に関する手順に従い、調製 2 1 7 c と 1-N, 1-N, 4-N-トリメチルベンゼン-1, 4-ジアミンから、34% の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₃₀N₄O₂, 431; Found, 431。キラル分取 HPLC (カラム: Chiralcel: ID 5 μm、4. 6 * 250 mm、移動相: Hex: IPA = 50: 50、W: 230 nm、T: 30 °C) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、調製物 2 2 1 a (10. 573 分、40% の収率) と調製物 2 2 1 b (13. 379、42% の収率) を得た。

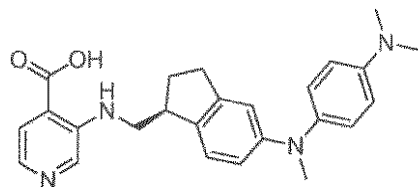
【2 5 9 2】

実施例 2 2 1 : 3- ({ [(1 S) - 5- { [4- (ジメチルアミノ) フェニル] (メチル) アミノ } - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] メチル } アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

40

【2 5 9 3】

【化 8 1 7】



【2 5 9 4】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 2 1 a から 7 7 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1. 7 4 – 1. 8 0 (1 H、m)、2. 1 6 – 2. 2 2 (1 H、m)、2. 6 5 – 3. 3 1 (1 3 H、m)、3. 4 9 – 3. 5 1 (1 H、m)、6. 4 6 – 7. 1 4 (7 H、m)、7. 5 3 (1 H、d、J = 4. 8 Hz)、7. 8 0 (1 H、d、J = 4. 8 Hz)、8. 2 9 (1 H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₆N₄O₂, 417; Found, 417。

10

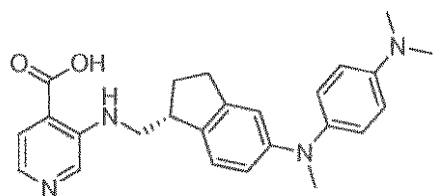
【2 5 9 5】

実施例 2 2 2 : 3 – ({ [(1 R) – 5 – { [4 – (ジメチルアミノ) フェニル] (メチル) アミノ } – 2 , 3 – ジヒドロ – 1 H – インデン – 1 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボン酸

【2 5 9 6】

【化 8 1 8】

20



【2 5 9 7】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 2 1 b から 7 8 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 1. 7 4 – 1. 8 0 (1 H、m)、2. 1 6 – 2. 2 2 (1 H、m)、2. 6 5 – 3. 3 1 (1 3 H、m)、3. 4 9 – 3. 5 1 (1 H、m)、6. 4 6 – 7. 1 4 (7 H、m)、7. 5 3 (1 H、d、J = 4. 8 Hz)、7. 8 0 (1 H、d、J = 4. 8 Hz)、8. 2 9 (1 H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₆N₄O₂, 417; Found, 417。

30

【2 5 9 8】

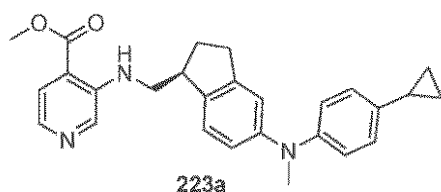
調製物 2 2 3 a : メチル 3 – ({ [(1 S) – 5 – [(4 – シクロプロピルフェニル) (メチル) アミノ] – 2 , 3 – ジヒドロ – 1 H – インデン – 1 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボキシレート ; 及び

調製物 2 2 3 b : メチル 3 – ({ [(1 R) – 5 – [(4 – シクロプロピルフェニル) (メチル) アミノ] – 2 , 3 – ジヒドロ – 1 H – インデン – 1 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボキシレート

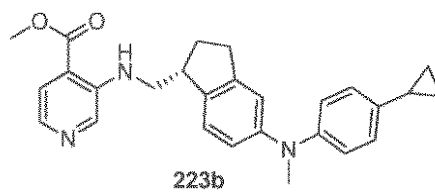
40

【2 5 9 9】

【化 8 1 9】



223a



223b

【2 6 0 0】

表題化合物のラセミ体を、調製物 2 1 7 d と 2 1 7 e に関する手順に従い、調製 2 1 7

50

cと4-シクロプロピル-N-メチルアニリンから、41%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₂, 428; Found, 428。

【2601】

キラル分取HPLC（カラム：Chiralcel：ID 5μm、4.6*250mm、移動相：Hex：IPA=70：30、F：1.0mL/min、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、調製物223a（9.737分、32%の収率）と調製物223b（11.171分、%の収率）を得た。

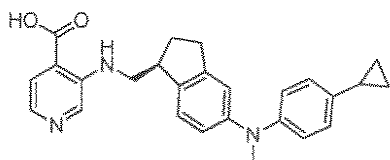
【2602】

実施例223：3-（{[(1S)-5-[(4-シクロプロピルフェニル)（メチル）アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

10

【2603】

【化820】



【2604】

表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物223aから78%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 0.52-0.61（2H、m）、0.86-0.91（2H、m）、1.23（1H、s）、1.81-1.87（2H、m）、2.22-2.25（1H、m）、2.76-2.78（1H、m）、2.86-2.90（1H、m）、3.18（3H、s）、3.32-3.40（1H、m）、3.58-3.62（1H、m）、6.73（1H、d、J=6.3Hz）、6.82-6.88（3H、m）、6.97-6.99（2H、m）、7.21（1H、d、J=6.0Hz）、7.56（1H、d、J=3.6Hz）、7.84（1H、d、J=3.9Hz）、8.34（1H、s）。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; Found, 414。

20

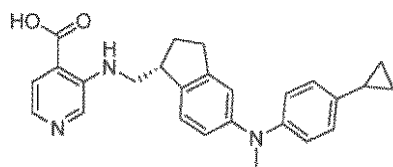
【2605】

実施例224：3-（{[(1R)-5-[(4-シクロプロピルフェニル)（メチル）アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ）ピリジン-4-カルボン酸

30

【2606】

【化821】



40

【2607】

表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物223bから91%の収率で調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 0.52-0.61（2H、m）、0.86-0.91（2H、m）、1.23（1H、s）、1.81-1.87（2H、m）、2.22-2.25（1H、m）、2.76-2.78（1H、m）、2.86-2.90（1H、m）、3.18（3H、s）、3.32-3.40（1H、m）、3.58-3.62（1H、m）、6.73（1H、d、J=6.3Hz）、6.82-6.88（3H、m）、6.97-6.99（2H、m）、7.21（1H、d、J=6.0Hz）、7.56（1H、d、J=3.6Hz）、7.84（1H、d、J=3.9Hz）、8.34（1H、s）。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₂, 414; Found, 414。

50

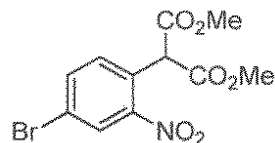
O₂, 414; Found, 414。

【2608】

調製物 225a: 1, 3-ジメチル 2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル) プロパンジオール

【2609】

【化822】



10

【2610】

0℃でのDME(100mL)中のマロン酸ジメチル(7.8mL、68.2mmol)の溶液に、K₂CO₃(12.6g、91.0mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、次に4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(10.0g、45.5mmol)を加えた。反応混合物を40℃で一晩攪拌した。反応物を冷却し、水(200mL)で希釈し、EtOAc(100mL×3)で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をPE:EtOAc=8:1(30mL)によって粉碎して、黄色固形物として13.0g(86%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₀BrNO₆, 332, 334; Found, 332, 334。

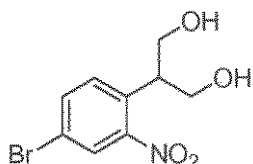
20

【2611】

調製物 225b: 2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル) プロパン-1, 3-ジオール

【2612】

【化823】



30

【2613】

ジオキサン(20mL)中の調製物 225a(500mg、1.5mmol)の溶液に、BH₃-Me₂S(2.3mL、THFにおいて1.0M、2.3mmol)を室温で加えた。反応物を70℃で一晩攪拌した。反応物を冷却し、水(20mL)で希釈し、飽和Na₂CO₃で塩基化してpH5とし、をEtOAc(50mL×3)で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EtOAc=3:2)によって精製して、黄色固形物として200mg(48%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₀BrNO₄, 276, 278; Found, 276, 278。

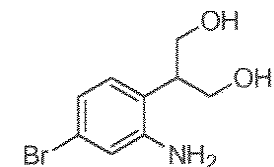
40

【2614】

調製物 225c: 2-(2-アミノ-4-ブロモフェニル) プロパン-1, 3-ジオール

【2615】

【化824】



【2616】

50

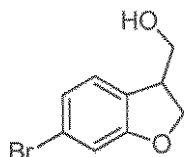
ジオキサン（20 mL）中の調製物 225b（100 mg、0.36 mmol）と NH_4Cl （10 mg、0.18 mmol）の懸濁液に、室温で Fe （203 mg、3.60 mmol）を加えた。反応物を 80℃で 2 時間攪拌した。反応物をセライトに通して濾過した。濾液を EtOAc （50 mL）で希釈し、水（50 mL）とブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=1:1$ ）によって精製して、黄色固形物として 80 mg（90%）の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$, 246, 248; Found, 246, 248。

【2617】

調製物 225d: (6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メタノール

【2618】

【化825】



【2619】

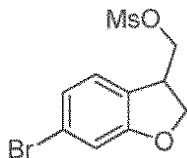
水（4 mL）と濃縮 H_2SO_4 （1 mL）の中の調製物 225c（200 mg、0.81 mmol）の溶液に、0℃で水（2 mL）の中の NaNO_2 （61 mg、0.89 mmol）の溶液を加えた。反応物を室温で 1.5 時間攪拌し、50℃で 10 分間攪拌した。反応物を EtOAc （20 mL）で希釈し、飽和 Na_2CO_3 で塩基化して pH 5 とし、 EtOAc （30 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=3:2$ ）によって精製して、黄色油として 81 mg（44%）の表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl_3 ）: δ 3.56–3.61（1 H, m）、3.78（2 H, dd, $J=0.9, 5.7$ Hz）、4.47–4.52（1 H, m）、4.66（1 H, t, $J=9.0$ Hz）、6.95–7.01（2 H, m）、7.07（1 H, d, $J=8.1$ Hz）。

【2620】

調製物 225e: (6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メタンスルホン酸メチル

【2621】

【化826】



【2622】

ピリジン（0.5 mL、）と DCM（20 mL）の中の調製物 225d（520 mg、2.3 mmol）の溶液に、0℃で MsCl （0.2 mL、2.7 mmol）を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を水（30 mL）で希釈し、DCM（30 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機質層を 0.1 N の HCl （10 mL×2）とブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、黄色固形物として 650 mg（93%）の粗製の表題化合物を得た。

【2623】

調製物 225f: 3-(アジドメチル)-6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

10

20

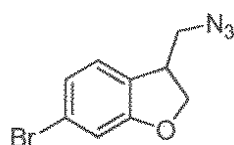
30

40

50

【2624】

【化827】



【2625】

DMF (10 mL) 中の調製物 225e (200 mg、0.65 mmol) の溶液に、室温で NaN_3 (47 mg、0.72 mmol) を加えた。反応物を 55℃で一晩攪拌した。溶液を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EtOAc=10:1) によって精製して、黄色油として 107 mg (65%) の表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3): δ 3.44–3.63 (3H、m)、4.37–4.42 (1H、m)、4.65 (1H、t、 $J=9.0$ Hz)、6.97–7.03 (2H、m)、7.08 (1H、d、 $J=7.8$ Hz)。

10

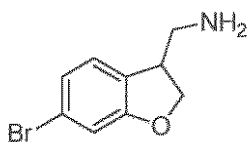
【2626】

調製物 225g: (6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メタ

20

【2627】

【化828】



【2628】

THF (10 mL) と水 (0.5 mL) の中の調製物 225f (70 mg、0.28 mmol) の溶液に、 PPh_3 (110 mg、0.42 mmol) を室温に加え、反応物を一晩攪拌した。反応物を水 (30 mL) で希釈し、1NのHClで酸性化して pH=3 とし、EtOAc (30 mL×2) で洗浄した。水層を飽和 Na_2CO_3 により塩基化して pH=9 とし、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、黄色油として 50 mg (78%) の表題化合物を得た。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}$, 228, 230; Found, 228, 230。

30

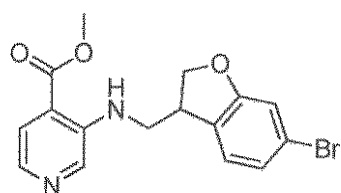
【2629】

調製物 225h: メチル 3- { [(6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボキシラート

【2630】

【化829】

40



【2631】

表題化合物を、調製物 217c の手順に従い、調製物 225g から 63% の収率で調製した。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$, 363; Found, 363。

50

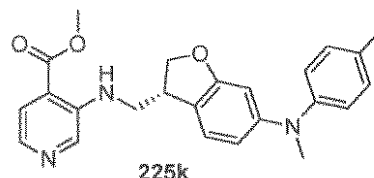
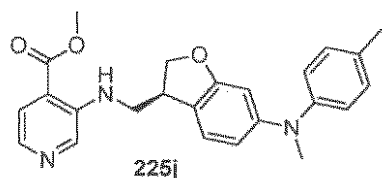
【2632】

調製物225j：メチル3-（{[(3S)-6- [メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート；及び

調製物225k：メチル3-（{[(3R)-6- [メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2633】

【化830】



10

【2634】

表題化合物のラセミ体を、調製物217dと217eに関する手順に従い、調製物225hとN-メチル-p-トルイジンから、60%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。

【2635】

キラル分取HPLC（カラム：Chiralcel：IC 5μm、4.6*250mm、移動相：Hex：EtOH=50：50、F：1.0mL/min、W：230nm、T：30℃）による分離によって、黄色油としてそれぞれ、調製物225j（7.814分、33%の収率）と調製物225k（10.720分、%の収率）を得た。

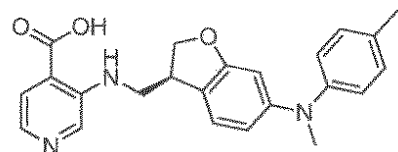
20

【2636】

実施例225：3-（{[(3S)-6- [メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2637】

【化831】



30

【2638】

表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物225jから97%の収率で調製した。¹H NMR（300MHz、DMSO-d₆）：δ 2.24（3H、s）、3.15（3H、s）、3.47（2H、d、J=6.9Hz）、3.67-3.71（1H、m）、4.29-4.34（1H、m）、4.57（1H、t、J=8.7Hz）、6.27-6.34（2H、m）、6.92（2H、d、J=8.1Hz）、7.08-7.14（3H、m）、7.54（1H、d、J=5.4Hz）、7.83（1H、d、J=5.1Hz）、8.33（1H、s）。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Found, 390。

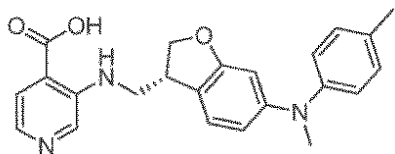
40

【2639】

実施例226：3-（{[(3R)-6- [メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2640】

【化 8 3 2】



【2 6 4 1】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 2 5 k から 9 8 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 2. 2 4 (3 H、s)、3. 1 5 (3 H、s)、3. 4 7 (2 H、d、J = 6. 9 Hz)、3. 6 7 – 3. 7 1 (1 H、m)、4. 2 9 – 4. 3 4 (1 H、m)、4. 5 7 (1 H、t、J = 8. 7 Hz)、6. 2 7 – 6. 3 4 (2 H、m)、6. 9 2 (2 H、d、J = 8. 1 Hz)、7. 0 8 – 7. 1 4 (3 H、m)、7. 5 4 (1 H、d、J = 5. 4 Hz)、7. 8 3 (1 H、d、J = 5. 1 Hz)、8. 3 3 (1 H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃N₃O₃, 390; Found, 390。

10

【2 6 4 2】

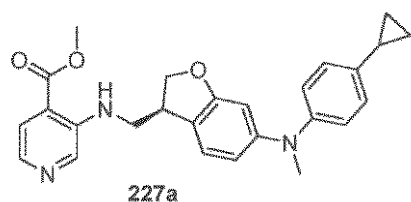
調製物 2 2 7 a : メチル 3 – ({ [(3 S) – 6 – [(4 – シクロプロピルフェニル) (メチル) アミノ] – 2 , 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 3 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボキシレート ; 及び

調製物 2 2 7 b : メチル 3 – ({ [(3 R) – 6 – [(4 – シクロプロピルフェニル) (メチル) アミノ] – 2 , 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 3 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボキシレート

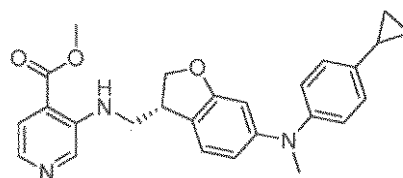
20

【2 6 4 3】

【化 8 3 3】



227a



227b

30

【2 6 4 4】

表題化合物のラセミ体を、調製物 2 1 7 d と 2 1 7 e に関する手順に従い、調製 2 2 5 h と 4 – シクロプロピル – N – メチルアニリンから、7 0 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₇N₃O₃, 430; Found, 430。

【2 6 4 5】

キラル分取 HPLC (カラム : Chiralcel : IC 5 μm、4. 6 * 250 mm、移動相 : Hex : EtOH = 50 : 50、F : 1. 0 mL/min、W : 230 nm、T : 30 °C) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、調製物 2 2 7 a (8. 2 4 6 分、1 7 % の収率) と調製物 2 2 7 b (1 1. 3 3 9 分、% の収率) を得た。

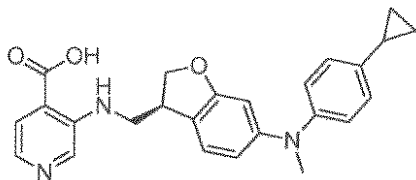
40

【2 6 4 6】

実施例 2 2 7 : 3 – ({ [(3 S) – 6 – [(4 – シクロプロピルフェニル) (メチル) アミノ] – 2 , 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 3 – イル] メチル } アミノ) ピリジン – 4 – カルボン酸

【2 6 4 7】

【化 8 3 4】



【2 6 4 8】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 2 7 a から 9 8 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 0.57–0.62 (2H、m)、0.85–0.91 (2H、m)、1.82–1.87 (1H、m)、3.14 (3H、s)、3.48 (2H、d、J=6.3 Hz)、3.67–3.71 (1H、m)、4.29–4.34 (1H、m)、4.57 (1H、t、J=9.0 Hz)、6.26–6.33 (2H、m)、6.91 (2H、d、J=8.7 Hz)、6.98 (2H、d、J=8.7 Hz)、7.12 (1H、d、J=7.8 Hz)、7.54 (1H、d、J=4.8 Hz)、7.83 (1H、d、J=4.8 Hz)、8.35 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Found, 416。

10

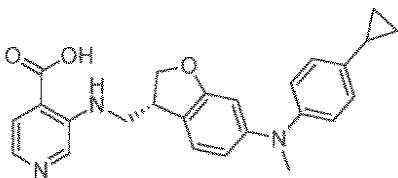
【2 6 4 9】

実施例 2 2 8 : 3-({[(3R)-6-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

20

【2 6 5 0】

【化 8 3 5】



【2 6 5 1】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 2 7 b から 9 4 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 0.57–0.62 (2H、m)、0.85–0.91 (2H、m)、1.82–1.87 (1H、m)、3.14 (3H、s)、3.48 (2H、d、J=6.3 Hz)、3.67–3.71 (1H、m)、4.29–4.34 (1H、m)、4.57 (1H、t、J=9.0 Hz)、6.26–6.33 (2H、m)、6.91 (2H、d、J=8.7 Hz)、6.98 (2H、d、J=8.7 Hz)、7.12 (1H、d、J=7.8 Hz)、7.54 (1H、d、J=4.8 Hz)、7.83 (1H、d、J=4.8 Hz)、8.35 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₅N₃O₃, 416; Found, 416。

30

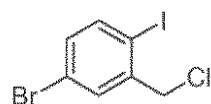
【2 6 5 2】

調製物 2 2 9 a : 4-ブロモ-2-(クロロメチル)-1-ヨードベンゼン

40

【2 6 5 3】

【化 8 3 6】



【2 6 5 4】

DCM (20 mL) 中の (5-ブロモ-2-ヨードフェニル) メタノール (1.4 g、4.5 mmol) の溶液に、SOCl₂ (3.2 g、26.9 mmol) を 0 °C で加え、

50

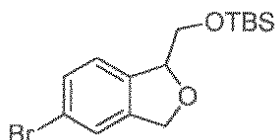
反応物を室温で一晩攪拌した。溶液をして濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（P E）によって精製して、茶色の固形物として1.2 g（81%）の表題化合物を得た。

【2655】

調製物229b：〔（5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル）メトキシ〕（tert-ブチル）ジメチルシラン

【2656】

【化837】



10

【2657】

THF（25 mL）中の調製物229a（1.0 g、3.0 mmol）の溶液に、 -10°C でi-PrMgBr（1.6 mL、THFにおいて2.0 M、3.2 mmol）を加え、混合物を2分間攪拌した。（tert-ブチルジメチルシロキシ）アセトアルデヒド（578 g、3.3 mmol）を -10°C で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に一晩加熱還流した。反応物を冷却し、水（30 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL $\times$ 3）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（P E）によって精製して、黄色油として680 mg（66%）の表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz、 CDCl_3 ）： δ 0.02（3H、s）、0.04（3H、s）、0.86（9H、s）、3.72–3.78（1H、m）、3.82–3.87（1H、m）、5.02–5.18（3H、m）、7.15（1H、d、 $J=8.1\text{ Hz}$ ）、7.35–7.39（2H、m）。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{Si}$, 343, 345; Found, 343, 345。

20

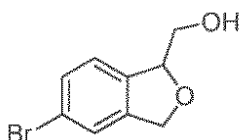
【2658】

調製物229c：（5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル）メタノール

30

【2659】

【化838】



【2660】

THF（100 mL）中の調製物229b（5.0 g、14.6 mmol）の溶液に、室温でTBAF（27.4 mL、THF中で1.0 M、24.7 mmol）を加え、反応物を30分間攪拌した。反応物を水（100 mL）で希釈し、EtOAc（50 mL $\times$ 3）で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、白色固形物として3.0 g（90%）の表題化合物を得た。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$, 229, 231; Found, 229, 231。

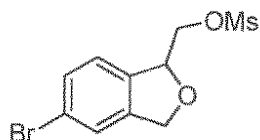
40

【2661】

調製物229d：（5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル）メタンスルホン酸メチル

【2662】

【化 8 3 9】



【2 6 6 3】

ピリジン (3 mL) と DCM (100 mL) の中の調製物 229c (5.0 g、13.2 mmol) の溶液に、MsCl (1.2 mL、15.8 mmol) を 0℃ で加え、反応物を室温で一晩撹拌した。溶液を水 (100 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機質層を 0.1 N の HCl (20 mL × 2) とブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、無色の油として 4.0 g (100%) の表題化合物を得た。

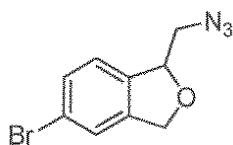
10

【2 6 6 4】

調製物 229e: 1-(アジドメチル)-5-ブromo-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン

【2 6 6 5】

【化 8 4 0】



20

【2 6 6 6】

DMF (50 mL) 中の調製物 229d (4.0 g、13.1 mmol) の溶液に、室温で NaN₃ (898 mg、13.8 mmol) を加え、反応物を 60℃ で一晩撹拌した。反応物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (80 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA = 10:1) によって精製して、黄色油として 1.9 g (57%) の表題化合物を得た。

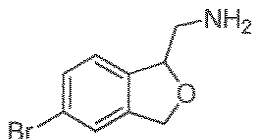
【2 6 6 7】

調製物 229f: (5-ブromo-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル)メタンアミン

30

【2 6 6 8】

【化 8 4 1】



【2 6 6 9】

THF (50 mL) と水 (8 mL) の中の調製物 229e (1.9 g、7.5 mmol) の溶液に、PPh₃ (3.0 g、11.3 mmol) を室温で加え、反応物を 60℃ で一晩撹拌した。反応物を水 (50 mL) で希釈し、1 N の HCl で酸性化して pH = 3 とし、EtOAc (50 mL × 2) で洗浄した。水層を飽和 Na₂CO₃ により塩基化して pH = 9 とし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、黄色油として 1.0 g (59%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₀BrNO, 228, 230; Found, 228, 230.

40

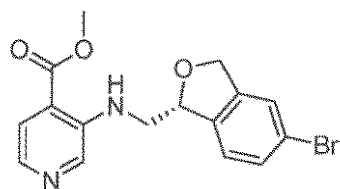
【2 6 7 0】

調製物 229g: メチル 3- { [(5-ブromo-2,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル)メチル] アミノ } ピリジン-4-カルボキシレート

【2 6 7 1】

50

【化 8 4 2】



【2 6 7 2】

表題化合物を、調製物 2 1 7 c の手順に従い、調製物 2 2 9 f から 5 3 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₅BrN₂O₃, 363, 365; Found, 363, 365。

10

【2 6 7 3】

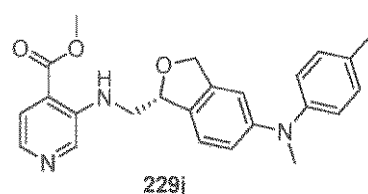
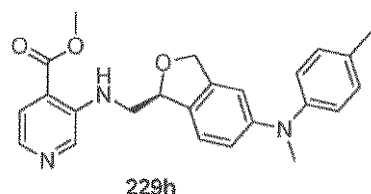
調製物 2 2 9 h: メチル 3-({[(1S)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート; 及び

調製物 2 2 9 j: メチル 3-({[(1S)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2 6 7 4】

【化 8 4 3】

20



【2 6 7 5】

表題化合物のラセミ体を、調製物 2 1 7 d と 2 1 7 e に関する手順に従い、調製物 2 2 9 g と N-メチル-p-トルイジンから、7 5 % の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₅N₃O₃, 404; Found, 404。

30

【2 6 7 6】

キラル分取 HPLC (カラム: Chiralcel: IE 5 μm, 4.6 * 250 mm, 移動相: Hex: EtOH = 50:50、F: 1.0 mL/min、W: 230 nm、T: 30 °C) による分離によって、黄色油としてそれぞれ、調製物 2 2 9 h (9.673 分、16 % の収率) と調製物 2 2 9 j (11.741 分、18 % の収率) を得た。

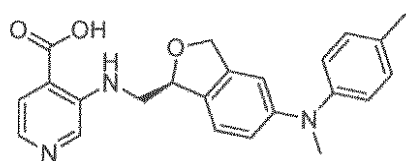
【2 6 7 7】

実施例 2 2 9: 3-({[(1S)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2 6 7 8】

【化 8 4 4】

40



【2 6 7 9】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 2 9 h から 9 0 % の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.26 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.48-3.54 (1H, m), 3.74-3.78 (1H, m),

50

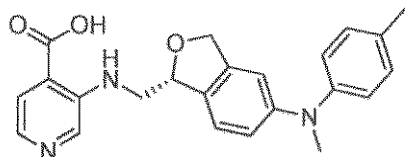
4. 90–4. 99 (2H、m)、5. 33–5. 35 (1H、m)、6. 78–6. 80 (2H、m)、6. 94 (2H、d、J=8. 1Hz)、7. 12 (2H、d、J=8. 1Hz)、7. 24 (1H、d、J=8. 4Hz)、7. 54 (1H、d、J=5. 1Hz)、7. 82 (1H、d、J=5. 1Hz)、8. 38 (1H、s)。[M+H]
Calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_3$, 390; Found, 390。

【2680】

実施例230：3-（{[(1R)-5-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2681】

【化845】



【2682】

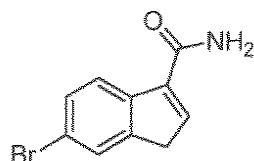
表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物229jから93%の収率で調製した。 ^1H NMR (300MHz、DMSO- d_6) : δ 2. 26 (3H、s)、3. 20 (3H、s)、3. 48–3. 54 (1H、m)、3. 74–3. 78 (1H、m)、4. 90–4. 99 (2H、m)、5. 33–5. 35 (1H、m)、6. 78–6. 80 (2H、m)、6. 94 (2H、d、J=8. 1Hz)、7. 12 (2H、d、J=8. 1Hz)、7. 24 (1H、d、J=8. 4Hz)、7. 54 (1H、d、J=5. 1Hz)、7. 82 (1H、d、J=5. 1Hz)、8. 38 (1H、s)。[M+H]
Calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_3$, 390; Found, 390。

【2683】

調製物231a：6-ブロモ-1H-インデン-3-カルボキサミド

【2684】

【化846】



【2685】

トルエン(2000mL)中の5-ブロモ-1-インダノン(50g、0. 23mol)の溶液に、ZnI₂(1. 5g)を加え、混合物を溶解するまで40℃で攪拌した。TMSCN(76mL、0. 57mol)を加え、反応物を還流で6時間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物を300mLのHOAcの中に溶解した。25℃より下に温度を保ちつつ、濃縮したH₂SO₄(100mL)を加え、その後水(30mL)を加えて、次に反応混合物を130℃で2時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水で希釈し、固形物を濾過により集めた。濾過ケーキをTHF中で粉碎し、濾過によって集めて、黄色固形物として25g(44%)の表題化合物を得た。[M+H]
Calcd for $C_{10}H_8BrNO$, 238, 240; Found, 238, 240。

【2686】

調製物231b：(1R)-5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド

【2687】

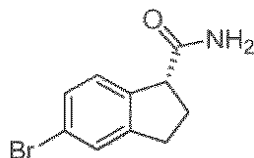
10

20

30

40

【化 8 4 7】



【2 6 8 8】

MeOH/THF (200 mL、1:1) 中の調製物 231a (5.0 g、21 mmol) の溶液に、Ru(OAc)₂ [s-binaP] (250 mg) を加えた。混合物を、5.0 MPa の水素の下、60℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濃縮して、茶色の固形物として 5.3 g (100%) の粗製の表題化合物を得た (ee > 95%)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₀BrNO, 240, 242; Found, 240, 242。分析カラム: Chiralcel: AS-H、移動相: Hex: EtOH = 60:40。

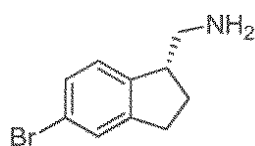
10

【2 6 8 9】

調製物 231c: [(1R)-5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]メタンアミン

【2 6 9 0】

【化 8 4 8】



20

【2 6 9 1】

THF (50 mL) 中の調製物 231b (5.3 g、22 mmol) の溶液に、BH₃-THF (110 mL、110 mmol、1.0 M) を加えた。結果として生じる混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機質層をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して、茶色油として 4.27 g (85%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₁₂BrN, 226, 228; Found, 226, 228。

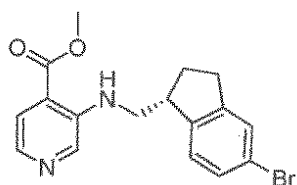
30

【2 6 9 2】

調製物 231d: メチル 3-({ [(1R)-5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]メチル } アミノ)ピリジン-4-カルボキシレート

【2 6 9 3】

【化 8 4 9】



40

【2 6 9 4】

トルエン (100 mL) 中の調製物 231c (4.27 g、18.9 mmol) の溶液に、メチル 3-ブロモイソニコチナート (4.9 g、23 mmol)、Cs₂CO₃ (8.6 g、26 mmol)、キサントホス (655 mg、1.13 mmol)、及び Pd₂(dba)₃ (348 mg、0.378 mmol) を加えた。混合物を窒素下で、120℃で一晩撹拌した。濾過及び濃縮の後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) によって精製して、茶色油として 1.8 g (26%) の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₇BrN₂O₂, 361,

50

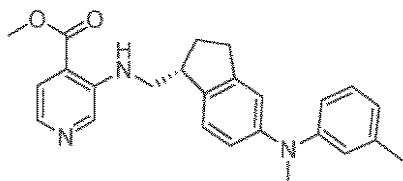
363; Found, 361, 363。

【2695】

調製物231e: メチル3-({[(1R)-5-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2696】

【化850】



10

【2697】

トルエン(15 mL)中の調製物231d(200 mg、0.554 mmol)の溶液に、化合物N-メチル-m-トルイジン(80 mg、0.66 mmol)、Cs₂CO₃(253 mg、0.776 mmol)、キサントホス(48 mg、0.083 mmol)、及びPd₂(dba)₃(26 mg、0.028 mmol)を加えた。混合物を窒素下で、120℃で一晩撹拌した。濾過及び濃縮の後、残留物を分取HPLCによって精製して、黄色油として62 mg(28%)の表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₅H₂₇N₃O₃, 402; Found, 402。

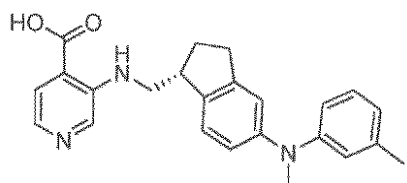
20

【2698】

実施例231: 3-({[(1R)-5-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2699】

【化851】



30

【2700】

表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物231dから75%の収率で調製した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.79-1.85(1H, m)、2.21-2.27(4H, m)、2.72-2.96(2H, m)、3.15(3H, s)、3.37-3.41(2H, m)、3.58-3.62(1H, m)、6.65-6.72(3H, m)、6.80(1H, d, J=8.1 Hz)、6.89(1H, s)、7.06-7.11(1H, m)、7.24(1H, d, J=8.1 Hz)、7.54(1H, d, J=4.8 Hz)、7.82(1H, d, J=5.4 Hz)、8.33(1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₄H₂₅N₃O₂, 388; Found, 388。

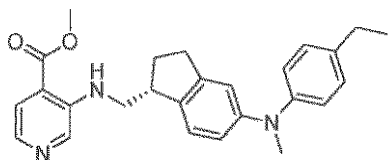
40

【2701】

調製物232a: メチル3-({[(1R)-5-[(4-エチルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2702】

【化 8 5 2】



【2 7 0 3】

表題化合物を、調製物 2 3 1 e に関する手順に従い、調製物 2 3 1 d と 4-エチル-N-メチルアニリンから、26%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₉N₃O₂, 416; Found, 416。

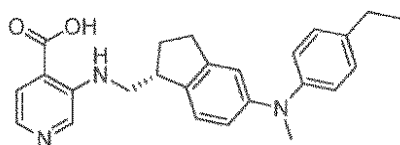
10

【2 7 0 4】

実施例 2 3 2: 3-({[(1R)-5-[(4-エチルフェニル)(メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸

【2 7 0 5】

【化 8 5 3】



20

【2 7 0 6】

表題化合物を、実施例 2 1 7 の手順に従い、調製物 2 3 2 a から 77%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.77-1.84 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.53 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.24-3.30 (2H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=1.5, 8.4 Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.82 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.32 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₂₅H₂₇N₃O₂, 402; Found, 402。

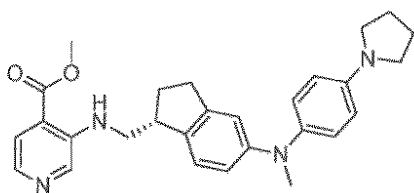
30

【2 7 0 7】

調製物 2 3 3 a: メチル 3-({[(1R)-5-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

【2 7 0 8】

【化 8 5 4】



40

【2 7 0 9】

表題化合物を、調製物 2 3 1 e に関する手順に従い、調製物 2 3 1 d と N-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)アニリンから、28%の収率で調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₃₂N₄O₂, 457; Found, 457。

【2 7 1 0】

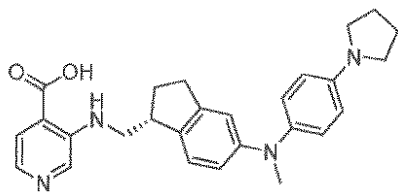
実施例 2 3 3: 3-({[(1R)-5-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボキシラート

50

ニル} アミノ} - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル} メチル} アミノ) ピリジン-4-カルボン酸

【2711】

【化855】



【2712】

表題化合物を、実施例217の手順に従い、調製物233aから47%の収率で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.77 (1H, m)、1.79 (4H, m)、2.20-2.22 (1H, m)、2.70-2.73 (1H, m)、2.82-2.84 (1H, m)、3.13 (3H, s)、3.22 (4H, m)、3.32 (2H, m)、3.47-3.49 (1H, m)、6.48 (4H, m)、6.95-6.97 (2H, d, J=6.0 Hz)、7.09-7.12 (1H, m)、7.55-7.57 (1H, d, J=6.9 Hz)、7.79 (1H, d, J=5.1 Hz)、8.24 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₃₀N₄O₂, 442; Found, 443。

【2713】

<II. 生物的评价>

<実施例1a: JMJD2C活性に関するインビトロの酵素阻害アッセイ>

このアッセイは、試験化合物がJMJD2Cデメチラーゼ活性を阻害する能力を判定する。バキュロウイルス発現JMJD2C (GenBank Accession #BC143571, AA 2-372) を、BPS Bioscience (Cat#50105) から購入した。

【2714】

<JMJD2Cアッセイ>

試験化合物がJMJD2Cの活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で384ウェルプレートのフォーマットにおいて判定した: 0.3 nMのJMJD2C、300 nMのH3K9me3-ビオチン標識化ペプチド (Anaspec cat # 64360)、50 mMのHEPES、pH 7.3、0.005%のBrij 35、0.5 mMのTCEP、0.2 mg/mlのBSA、50 μMのL-アスコルビン酸ナトリウム、及び2 μMの硫酸鉄 (II) アンモニウムのアッセイバッファー中の2 μMのα-ケトグルタル酸。それぞれ50 nMと1 nMの終末濃度でのLANC E検出バッファー (PerkinElmer) における5 mMのEDTAの存在下で、検出試薬であるPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニン (Prozyme) とユーロピウム-抗-ジメチル化ヒストンH3リジン9 (H3K9me2) 抗体 (PerkinElmer) の追加後、反応生成物をTR-FRETによって定量的に判定した。

【2715】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた: 3%のDMSO中の11点連続希釈した2 μlの阻害剤を伴う、900 nMのH3K9me3-ビオチン標識化ペプチドと6 μMのα-ケトグルタル酸の2 μlの混合物を、プレートの各ウェルに加え、続いて、2 μlの0.9 nMのJMJD2Cを加えて、反応を生じさせた。反応混合物を30分間室温でインキュベートし、100 nMのPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと2 nMのユーロピウム-抗-H3K9me2抗体を含有するLANC E検出バッファー中に6 μlの5 mMのEDTAを加えることで、終わらせた。室温でのインキュベーションの1時間後、TR-FRETモード (320 nmにて励起、615 nm及び665 nmにて発光) のEnVision Multilabel Readerにより、

10

20

30

40

50

プレートを読み取った。各ウェルについて比率を計算し（665/615）、阻害定数（ IC_{50} ）を判定するために適合させた。

【2716】

＜実施例1b：JMJD3活性に関するインビトロの酵素阻害アッセイ＞

このアッセイは、試験化合物がJMJD3デメチラーゼ活性を阻害する能力を判定する。バキュロウィルス発現JMJD3（GenBank Accession #NM-001080424, AA1043-end）を、BPS Bioscience（Cat #50110）から購入した。

【2717】

＜JMJD3アッセイ＞

JMJD3活性の酵素アッセイは、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（TR-FRET）の検出に基づく。試験化合物がJMJD3の活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で384のウェルプレートのフォーマットで判定した：5nMのJMJD3、250nMのH3K27me3-ビオチン標識化ペプチド（Anaspec cat #64367）、50mMのHEPES、pH7.3、0.005%のBrij35、0.5mMのTCEP、0.2mg/mlのBSA、50μMのL-アスコルビン酸ナトリウム、及び5μMの硫酸鉄（II）アンモニウムのアッセイバッファー中の0.4から2μMのα-ケトグルタル酸。それぞれ50nMと1nMの終末濃度でのLANCЕ検出バッファー（PerkinElmer）における5mMのEDTAの存在下で、検出試薬であるPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニン（Prozyme）とユーロピウム-抗-ジメチル化ヒストンH3リジン27（H3K27me2）抗体（PerkinElmer）の追加後、反応生成物をTR-FRETによって定量的に判定した。

【2718】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた：3%のDMSO中の11点連続希釈した2μLの阻害剤を伴う、750nMのH3K27me3-ビオチン標識化ペプチドと1.2から6μMのα-ケトグルタル酸の2μlの混合物を、プレートの各ウェルに加え、続いて、2μlの15nMのJMJD3を加えて、反応を生じさせた。反応混合物を30分間室温でインキュベートし、100nMのPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと2nMのユーロピウム-抗-H3K27me2抗体を含有するLANCЕ検出バッファー中に6μlの5mMのEDTAを加えることで、終わらせた。室温でのインキュベーションの1時間後、TR-FRETモード（320nmにて励起、615nm及び665nmにて発光）のEnVisionMultilabel Readerにより、プレートを読み取った。各ウェルについて、665/615の読み取りからの比率を計算し、阻害定数（ IC_{50} ）を判定するために適合させた。

【2719】

本明細書に開示される化合物がデメチラーゼ活性を阻害する能力を定量化し、それぞれの IC_{50} 値を判定した。表3は、本明細書に開示される各種化合物の IC_{50} 値を提供する。

【2720】

【表 3 - 1】

表 3

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
1	3-({[(1S)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	C
2	3-({[(1S)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
3	3-({[6-(2-オキソピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
4	3-({[6-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
5	3-({[6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
6	3-({[(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
7	3-({[(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
8	3-({[(1R)-6-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
9	3-({[(1R)-6-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
10	3-({[(1R)-6-[エチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
11	3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C

10

20

30

40

【 2 7 2 1 】

【表 3 - 2】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
12	3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	
13	3-({[(1R)-6-[(6-メトキシピリジン-3-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
14	3-({[(7-プロモ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
15	3-({[(7-(フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
16	3-({[(7-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
17	3-({[(7-(2,3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
18	3-({[(4R)-7-[メチル(フェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	B
19	3-({[(4R)-7-[(2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
20	3-({[(4R)-7-[(3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
21	3-({[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
22	3-({[(4R)-7-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C

10

20

30

40

【 2 7 2 2 】

【表 3 - 3】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
23	3-({[(4R)-7-[(4-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
24	3-({[(4R)-7-[エチル(フェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
25	3-({[2-(フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	B
26	3-({[2-(メチル(フェニル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
27	3-({[7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
28	3-({[7-(フラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	A
29	3-({[(4S)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	B
30	3-({[(4R)-7-(3-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
31	3-({[(4S)-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	B
32	3-({[(4R)-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
33	3-({[(4S)-7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	A
34	3-({[(4R)-7-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
35	3-({[(4R)-7-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

【 2 7 2 3 】

【表 3 - 4】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
36	3-({[(4S)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	B
37	3-({[(4R)-7-(2-メチルチオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	C
38	3-({[7-(3-メチルプト-1-イン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
39	3-({[(4S)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	B
40	3-({[(4R)-7-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
41	3-({[(4S)-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
42	3-({[(4R)-7-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
43	3-({[(4R)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
44	3-({[(4R)-7-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
45	3-({[(4R)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
46	3-({[(4R)-7-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
47	3-({[(4S)-7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
48	3-({[(4R)-7-フェノキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 2 4 】

【表 3 - 5】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
49	3-({[7-(チオフェン-2-イルスルファニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
50	3-({[(4S)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
51	3-({[(4R)-7-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
52	3-({[(4S)-7-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	B
53	3-({[(4R)-7-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
54	3-({[(4S)-7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	B
55	3-({[(4R)-7-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
56	3-({[(6-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
57	3-({[(1S)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
58	3-({[(1R)-6-(2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
59	3-({[(6-プロポキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

【 2 7 2 5 】

【表 3 - 6】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
60	3-({[(1S)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
61	3-({[(1R)-6-(ジフルオロメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
62	3-({[6-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
63	3-({[6-(オキサン-4-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
64	3-({[(1R)-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
65	3-({[(1R)-6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
66	3-({[(1R)-6-(2-フルオロ-4-メチルフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
67	3-({[(1R)-6-(2-クロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
68	3-({[(1S)-6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
69	3-({[(1R)-6-[(3-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
70	3-({[(1S)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	

10

20

30

40

【 2 7 2 6 】

【表 3 - 7】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
71	3-({[(1R)-6-[(2-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
72	3-({[(1S)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
73	3-({[(1R)-6-[(2-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
74	3-({[(1S)-6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
75	3-({[(1R)-6-[(3-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
76	3-({[(1S)-6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
77	3-({[(1R)-6-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
78	3-({[(1S)-6-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
79	3-({[(1R)-6-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
80	3-({[6-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 2 7 】

【表 3 - 8】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
81	3-({[(1S)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
82	3-({[(1R)-6-(ベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
83	3-({[(1S)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
84	3-({[(1R)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
85	3-({[(1S)-6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
86	3-({[(1R)-6-(3-メチルベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
87	3-({[6-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
88	3-({[6-(オキサソ-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
89	3-({[6-(2-メチルピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
90	3-({[(1S)-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
91	3-({[(1R)-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
92	3-({2H,3H,6H,7H,8H,9H-ナフト[1,2-b]フラン-6-イルメチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
93	3-({[(6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	

【 2 7 2 8 】

【表 3 - 9】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
94	3-{{[(6-メトキシ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
95	3-{{[(6,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
96	3-{{[(1S)-7-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
97	3-{{[(1R)-7-フルオロ-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
98	3-{{[(1S)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
99	3-{{[(1R)-6-メトキシ-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	B
100	3-{{[(4S)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	C	
101	3-{{[(4R)-7-(2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
102	3-{{[(4R)-7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
103	3-{{[(1R)-6-[(4-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
104	3-{{[(4R)-7-[(2,4-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	
105	3-{{[(4R)-7-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 2 9 】

【表 3 - 1 0】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
106	3-({[(1R)-6-(ピロリジン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
107	3-({[(4R)-7-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
108	3-({[(1R)-6-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
109	3-({[(4R)-7-[(3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
110	3-({[(4R)-7-[(3-クロロフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
111	3-({[(4R)-7-[メチル(2-メチルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
112	3-({[(4R)-7-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
113	3-({[(1R)-6-[メチル(オキササン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
114	3-({[(1R)-6-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
115	3-({[(1R)-6-[(3-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 3 0】

【表 3 - 1 1】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
116	3-({[(4R)-7-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
117	3-({[(4R)-7-[(3-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
118	3-({[(4R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
119	3-({[(4R)-7-[(4-シアノフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
120	3-({[(1R)-6-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
121	3-({[(1R)-6-[メチル(6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
122	3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
123	3-({[(1R)-6-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
124	3-({[(4R)-7-(2-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
125	3-({[(1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 3 1】

【表 3 - 1 2】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
126	3-({[(4R)-7-[(4-エチニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
127	3-({[(4R)-7-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
128	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
129	3-({[7-[(フェニル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル]アミノ}ピリジン-4-カルボン酸	C	
130	3-({[(1R)-6-[ベンジル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
131	3-({[(4R)-7-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
132	3-({[(1R)-6-[(1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
133	3-({[(1R)-6-[シクロペンチル(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
134	3-({[(4R)-7-[(4-シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
135	3-({[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン-6-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 3 2 】

【表 3 - 1 3】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
136	3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
137	3-({[(1R)-6-[(1-ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
138	3-({[(4R)-7-(2-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
139	3-({[(4R)-7-[メチル(2-メチル-1,3-チアゾル-4-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
140	3-({[(1R)-6-[メチル(4-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
141	3-({[(4R)-7-[(1-ベンゾフラン-6-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
142	3-[(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
143	3-({[(1R)-6-[メチル(3-メチルフェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
144	3-({[(1R)-6-[メチル(チオフェン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
145	3-({[(4R)-7-[メチル(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	C

10

20

30

40

【 2 7 3 3 】

【表 3 - 1 4】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
146	3-[(6-[メチル(フェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
147	3-([(1R)-6-[(2-ヒドロキシエチル)(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
148	3-([(4R)-7-[メチル(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
149	3-[(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
150	3-([(1R)-6-[(3-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
151	3-([(4R)-7-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
152	3-([(4R)-7-[(5-クロロピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	
153	3-([(4R)-7-[(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	C
154	3-([(4R)-7-[(4-エチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	C
155	3-([(1R)-6-[メチル(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル)アミノ]ピリジン-4-カルボン酸	B	

10

20

30

40

【 2 7 3 4 】

【表 3 - 1 5】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
156	3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
157	3-({[(4R)-7-[(5-エチルピリジン-2-イル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
158	3-({[(1R)-6-[[4-(ヒドロキシメチル)フェニル](メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
159	3-({[(1R)-6-[メチル(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
160	3-({[(1R)-6-[[4-(ジメチルアミノ)フェニル](メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
161	3-({[(1R)-6-[[4-(シクロプロピルフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
162	3-({[(1R)-6-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゼゼピン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
163	3-({[(1R)-6-[[4-(シクロプロピルフェニル)(2-メトキシエチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
164	3-({[(1R)-6-[[4-(メトキシメチル)フェニル](メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
165	3-({[(1R)-6-[[4-(ヒドロキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C

10

20

30

40

【 2 7 3 5】

【表 3 - 1 6】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
166	3-({[(1R)-6-[(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
167	3-({[(1R)-6-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
168	3-({[(1R)-6-({4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]フェニル})(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
169	3-({[(1R)-6-({4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]フェニル})(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
170	3-({[(1R)-6-{メチル[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
171	3-({[(1R)-6-[メチル(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
172	3-({[(1R)-6-[(2-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
173	3-({[(1R)-6-[メチル(ピリジン-4-イル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	
174	3-({[(1R)-6-{{4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル}(メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
175	3-({[(1R)-6-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	

10

20

30

40

【 2 7 3 6 】

【表 3 - 1 7】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
176	3-({[(4R)-7-[(4-エテニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
177	3-({[(1R)-6-[(4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
178	3-({[(4R)-7-[(4-メトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	
179	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
180	3-({[(1R)-6-{4-(アゼチジン-1-イル)フェニル}(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
181	3-({[(1R)-6-{メチル[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
182	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
183	3-({[(4R)-7-{4-(アゼチジン-1-イル)フェニル}(メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
184	3-({[(1R)-6-{4-(ジフルオロメトキシ)フェニル}(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
185	3-({[(1R)-6-[(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C

【 2 7 3 7 】

【表 3 - 1 8】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
186	3-({[(4R)-7-[(4-エトキシフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
187	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(プロパン-2-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
188	3-({[(1R)-6-{メチル[4-(1H-ピラゾル-1-イル)フェニル]アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
189	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(1H-ピラゾル-1-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
190	3-({[(4R)-7-{[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
191	3-({[(1R)-6-[メチル(フェニル)アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
192	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
193	3-({[(1R)-6-{[4-(1H-イミダゾル-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
194	3-({[(4R)-7-{[4-(1H-イミダゾル-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
195	3-({[(1R)-6-{[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

【 2 7 3 8 】

【表 3 - 1 9】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
196	3-({[(4R)-7-{[4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
197	3-({[(1R)-6-{[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
198	3-({[(4R)-7-(1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
199	3-({[(4R)-7-{メチル[5-(プロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
200	3-({[(1R)-6-{[4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)フェニル](メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
201	3-({[(4R)-7-{[4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル](メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
202	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(オキサン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
203	3-({[(4R)-7-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
204	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	
205	3-({[(4R)-7-{メチル[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	A	

10

20

30

40

【 2 7 3 9 】

【表 3 - 2 0】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
206	3-({[(4R)-7-[(3,4-ジメチルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
207	3-({[(4R)-7-{{4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル}(メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
208	3-({[(4R)-7-[メチル(4-プロピルフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	C	
209	3-({[(1R)-6-{{4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル}(メチル)アミノ}-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	C
210	3-({[(4R)-7-{{メチル[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
211	3-({[(4R)-7-{{4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル}(メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
212	3-({[(4R)-7-[メチル(4-プロポキシフェニル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
213	3-({[(4R)-7-{{4-(シクロプロポキシフェニル)(メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
214	3-({[(4R)-7-{{メチル[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	
215	3-({[(4R)-7-{{4-(シクロプロピルメチル)フェニル}(メチル)アミノ}-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

【 2 7 4 0】

【表 3 - 2 1】

化学合成 実施例	名称	JMJD2C IC ₅₀ (nM)	JMJD3 IC ₅₀ (nM)
216	3-({[(4R)-7-[(4-シクロプロパンカルボニルフェニル)(メチル)アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸	B	

注意: 生物化学アッセイ IC₅₀ のデータを以下の範囲内で設計する:

A: ≤ 100 nM

C: > 1000 nM から ≤ 10,000 nM

B: > 100 nM から ≤ 1000 nM

D: > 10,000 nM

【2741】

本明細書に記載される酵素アッセイ条件下で以下の2つの化合物がJMJD3又はJMJD2Cを阻害する能力を判定した。3-({[(4S)-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸 (米国特許第8,952,151号の実施例83)は、0.019 μMのJMJD3 IC₅₀、及び0.950 μMのJMJD2C IC₅₀を有していた。3-({[(4R)-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]メチル}アミノ)ピリジン-4-カルボン酸 (米国特許第8,952,151号の実施例84)は、2.15 μMのJMJD3 IC₅₀、及び0.150 μMのJMJD2C IC₅₀を有していた。S-エナンチオマーは、R-エナンチオマーよりも、JMJD3に対して>100倍も強力であった。S-エナンチオマーは、R-エナンチオマーよりも、JMJD2Cに対して約6倍も強力であった。

【2742】

<実施例2: インビトロの細胞ベースのアッセイ>

JMJD2C阻害に関する主要な細胞のアッセイは、化合物のインキュベーションの168時間後にブロモデオキシウリジン(BrdU)の組み込みを介して細胞増殖を測定するアッセイである。試験された細胞株は、JMJD2C遺伝子増幅細胞株KYSE-150を含む。これは、細胞増殖の直接の読み取りとして、S相の間のBrdUのDNAの組み込みを測定する、定量的ELISAアッセイである。

【2743】

アッセイの原則: これは、細胞増殖の定量化のための比色定量のイムノアッセイである。試験化合物で168時間処置した細胞を、それらの増殖能の測定としてS相を経る、それらの能力について分析する。

【2744】

アッセイ方法: ヒトKYSE-150 (SMAD4 mut、TP53 mut)の食道癌細胞株を、96ウェルの組織培養処置プレート上で、2,000細胞/ウェルで蒔いた。一晚のインキュベーション後、細胞を、100 μMから2 nMに及ぶ終末濃度を備えた11点の希釈系列における化合物で処置した。次に細胞を168時間、化合物の存在下でインキュベートした。化合物のインキュベーション後、BrdU細胞増殖ELISA (Roche)を用いて細胞を分析した。BrdU標識化試薬で2時間、細胞を最初にインキュベートした。2時間後、BrdUを組み込んだ細胞を固定し、変性させ、抗-BrdUペルオキシダーゼ抗体で1.5時間精査して、洗浄した。最終的に、テトラメチルベンジジンペルオキシダーゼの基質を15分間、各ウェルに加えて、その後、H₂SO₄停止液を加えた。プレートを450 nmで読み取り、以下の式を用いたIC₅₀の計算のため

に、生の光学密度データを X L F i t (I D B S) に移した：

$$f i t = (D + ((V m a x * (x ^ n)) / ((x ^ n) + (K m ^ n))))$$

【 2 7 4 5 】

表 4 は、本明細書に開示される様々な化合物の細胞 I C ₅₀ 値を提供する。

【 2 7 4 6 】

【表 4－1】

表 4

実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)	実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)
2	A	119	B
3	D	120	B
4	B	121	A
5	B	122	A
6	A	123	A
7	A	124	C
8	A	125	B
9	A	126	B
10	A	127	B
11	A	131	A
12	B	132	A
13	B	133	C
14	D	134	A
15	C	135	A
16	B	136	A
17	B	139	A
18	A	140	A
19	A	141	B
20	A	142	D
21	A	144	A
22	A	145	A
23	A	146	A
24	A	147	B
25	D	148	B
26	C	150	A

【 2 7 4 7 】

【表 4 - 2】

実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)	実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)
27	C	151	A
28	C	152	B
30	B	153	A
32	C	154	A
34	B	155	D
35	C	156	B
37	B	157	A
38	D	158	B
40	A	159	C
42	B	160	A
43	A	161	A
44	B	163	A
45	B	164	A
46	A	165	C
48	C	166	D
49	C	167	A
51	C	168	A
53	B	169	A
55	B	170	A
56	C	171	D
58	A	172	B
59	C	173	D
61	C	174	A
63	D	175	A
64	A	176	A
65	B	177	A

【 2 7 4 8 】

【表 4－3】

実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)	実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)
66	A	178	A
67	B	179	A
69	B	180	A
71	B	183	A
73	B	184	A
73	B	185	A
77	A	186	A
79	A	187	A
80	C	188	A
82	D	189	B
84	D	190	A
86	D	191	A
88	D	192	A
89	D	193	B
91	C	194	C
92	C	196	A
93	C	197	A
94	B	198	A
95	D	199	A
97	C	200	B
99	C	201	A
101	A	202	A
102	B	203	B
103	B	204	D
104	B	205	D
105	A	206	A

【 2 7 4 9 】

【表 4－4】

実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)	実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)
106	B	207	B
109	B	208	A
110	A	209	A
111	B	210	A
112	C	211	A
114	B	212	A
115	B	213	A
116	B	214	A
117	B		

10

注意: 生物化学アッセイ IC₅₀ のデータを以下の範囲内で設計する

20

A: ≤ 0.10 μM

C: > 1.0 μM から ≤ 10 μM

B: > 0.10 μM から ≤ 1.0 μM

D: > 10 μM

【2750】

<実施例 3：インビトロの異種移植研究>

0.72 mg の 17-β エストラジオールを含む時間放出ペレット剤を、nu/nu マウスに皮下注入する。5% の CO₂、37℃ で、10% の FBS を含む RPMI の中で、MCF-7 細胞を成長させる。細胞を沈降させ、1 × 10⁷ 細胞/mL で、50% の RPMI（無血清）及び 50% のマトリゲルの中で再懸濁する。ペレット剤注入の 2-3 日後、MCF-7 細胞を右側腹部に皮下注射し（100 μL/動物）、腫瘍体積（長さ × 幅² / 2）を隔週毎にモニタリングする。腫瘍が 200 mm³ までの平均体積に達すると、動物を無作為化し、処置を始める。動物を 4 週間、ビヒクル又は化合物により毎日処置する。腫瘍体積と体重を、研究の全体にわたって隔週毎にモニタリングする。処置期間の終わりに、血漿と腫瘍のサンプルを、薬物動態学的及び薬理学的な分析それぞれのために採取する。

30

【2751】

40

<III. 製剤形の調製>

<実施例 1：経口錠剤>

48 重量% の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、45 重量% の微結晶性セルロース、5 重量% の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及び 2 重量% のステアリン酸マグネシウムを混合することによって、錠剤を調製する。直接圧縮によって錠剤を調製する。圧縮錠剤の全重量を、250-500 mg で維持する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 チェン, ヤング, ケイ.

アメリカ合衆国 9 2 0 7 8 カリフォルニア州 サンマルコス サンタ・バーバラ・ドライブ
7 4 6

(72)発明者 ウォレス, マイケル, ブレナン

アメリカ合衆国 9 2 1 1 7 カリフォルニア州 サンディエゴ トマホーク・レーン 3 7 6 6

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 特許第6 2 7 3 6 2 1 (J P, B 2)

国際公開第2 0 1 3 / 1 4 3 5 9 7 (W O, A 1)

米国特許出願公開第2 0 1 4 / 0 1 7 1 4 3 2 (U S, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0 - 2 1 3 / 9 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 5 / 0 0 - 4 0 5 / 1 4

C 0 7 D 4 0 9 / 0 0 - 4 0 9 / 1 4

C 0 7 D 4 1 3 / 0 0 - 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0 - 4 1 7 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)