

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-8082

(P2017-8082A)

(43) 公開日 平成29年1月12日 (2017.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 213/75 C S P	4 C O 5 5
C O 7 D 239/47 (2006.01)	C O 7 D 239/47 Z	4 C O 6 3
C O 7 D 401/10 (2006.01)	C O 7 D 401/10	4 C O 8 6
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	
審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 159 頁) 最終頁に続く		

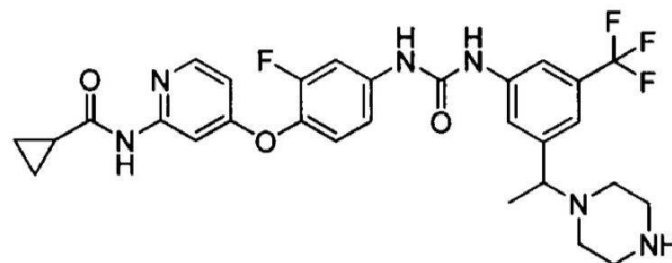
(21) 出願番号	特願2016-159717 (P2016-159717)	(71) 出願人	514323578
(22) 出願日	平成28年8月16日 (2016. 8. 16)		クラウン バイオサイエンス インコーポ
(62) 分割の表示	特願2015-518790 (P2015-518790)		レイテッド (台湾)
原出願日	平成25年6月24日 (2013. 6. 24)		台湾 1 1 0 タイペイ シティ シンイ
(31) 優先権主張番号	201210213116.4		ー ディストリクト キールン ロード
(32) 優先日	平成24年6月26日 (2012. 6. 26)		セクション1 ナンバー333 17エフ
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	110000176
(31) 優先権主張番号	201310172393.X		一色国際特許業務法人
(32) 優先日	平成25年4月16日 (2013. 4. 16)	(72) 発明者	ジャン ドゥーイー
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		中華人民共和国 2 1 5 4 0 0 ジャンス
			ー タイツァン タイツァン エコノミッ
			ク ディベロップメント エリア サイエ
			ンス アンド テクノロジー パーク ペ
			キン ウエスト ロード 6
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌剤であるシクロプロパンカルボキサミドで置換された芳香族化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】一連のプロティンキナーゼを阻害して抗腫瘍活性を有するアミド窒素含有ヘテロアリールの提供。

【解決手段】下式で例示されるシクロプロパンカルボキサミドで置換された芳香族化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

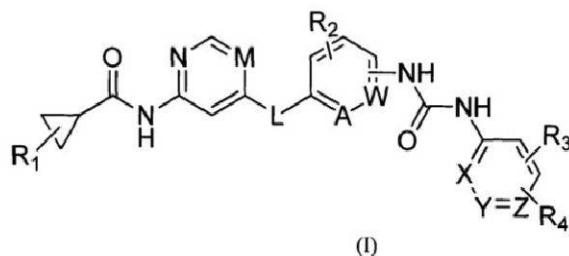


【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。



10

ただし、

R₁は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、又はシアノ基であり、

MはCH又はNであり、

LはO、NH、又はN(CH₃)であり、

AはCR₅又はNであり、

WはCR₆又はNであり、

R₂、R₅及びR₆はそれぞれ独立的に水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、C₃₋₇シクロアルキル基、又はシアノ基であり、

20

X、Y、Zはそれぞれ独立的にCH又はNであり、

R₃及びR₄はそれぞれ独立的に水素原子、ハロゲン、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ヒドロキシル-C₁₋₆アルキル基、ジ-(C₁₋₆アルキルアミノ)-C₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、ヒドロキシル-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル基、任意にBで置換された複素環、任意にBで置換されたアリール基、任意にBで置換されたヘテロアリール基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₂₋₆アルケニルスルホニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルスルホニルアミノ基、アミド基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₂₋₆アルケニルカルボニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇ハロゲン化シクロアルキル基、ヘテロシクリルオキシ基、ピペリジニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニル-4-カルボニル基、ピペラジニル-C₁₋₆アルキル基、ピロリルカルボニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニルカルボニルアミノ基、又はヘテロシクリル-C₁₋₆アルコキシ基であり、或いは、

30

40

R₃とR₄は、それらと結合している芳香族環における原子と3～8員環を形成し、

Bは水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、ヒドロキシル基、アリール基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ基、シアノ基、又はC₃₋₇シクロアルキル基である。

【請求項 2】

真ん中の芳香族環におけるNHCONHとL置換基は1,3-配置にある請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

真ん中の芳香族環におけるNHCONHとL置換基は1,4-配置にある請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 4】

Lは0である請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

LはNH又はN(CH₃)である請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

X、Y及びZはいずれもCHである請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

XとYとZの1つはNであり、他の2つはCHである請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 8】

MはCHである請求項1～7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

MはNである請求項1～7のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

AはCR₅である請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

AはNである請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

WはCR₆である請求項1～11のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 13】

WはNである請求項1～11のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

R₁は水素原子又はC₁₋₃アルキル基である請求項1～13のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

R₂、R₅及びR₆はそれぞれ独立的に水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、又はシアノ基である請求項1～14のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 16】

R₃及びR₄はそれぞれ独立的に水素原子、ハロゲン、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ヒドロキシル-C₁₋₆アルキル基、ジ-(C₁₋₆アルキルアミノ)-C₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、ヒドロキシル-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル基、任意にBで置換された複素環、任意にBで置換されたアリール基、任意にBで置換されたヘテロアリール基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₂₋₆アルケニルスルホニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルスルホニルアミノ基、アミド基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₂₋₆アルケニルカルボニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇ハロゲン化シクロアルキル基、ヘテロシクリルオキシ基、ピペリジニルアミノ基、N-メチルピペリジニル-4-カルボニル基、ピペラジニル-C₁₋₆アルキル基、ピロリルカルボニルアミノ基、N-メチルピペリジニルカルボニルアミノ基、又はヘテロシクリル-C₁₋₆アルコキシ基である請求項1～15のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許

40

50

容可能な塩。

【請求項 17】

R₃とR₄の1つ又は両者とも独立的にピロリルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、フラニルオキシ基及びアゼチジニルオキシ基から選ばれるヘテロシクリルオキシ基である請求項16に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

R₃とR₄の1つ又は両者とも独立的に任意的に置換された、フェニル基とナフチル基から選ばれたアリール基である請求項16に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

R₃とR₄の1つ又は両者とも独立的に任意的に置換された、フリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、キノリニル基及びイソキノリニル基から選ばれたヘテロアリール基である請求項16に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 20】

ヘテロアリール基はピリジニル基、オキサゾリル基、又はトリアゾリル基である請求項19に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 21】

R₃とR₄の1つ又は両者とも独立的に任意的に置換された、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル、アゼピニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、モルホリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、キヌクリジニル基、チアジアゾリジニル基、ベンゾチアゾリジニル基、ベンゾピロリジニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、チオモルホリニル基、1-オキソ-チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、ジヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基から選ばれたヘテロシクリル基である請求項16に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 22】

任意的に置換されたヘテロシクリル基はN(R₇)ピペラジニル基、N(R₇)ピペリジン-4-イル、ピロリジニル基、2-オキソピロリジニル基、モルホリニル基、2-メチルモルホリニル基、2,6-ジメチルモルホリニル基、2-オキソモルホリニル基、3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル基、2-オキソ-5-メチルオキサゾリジン-3-イル、3,3-ジフルオロアゼチジニル基、フルオロピペリジニル基、ヒドロキシルピペリジニル基、又は1,1-ジオキソチオモルホリニル基であり、

R₇は水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₅アシル基、又はC₃₋₆シクロアルキルアシル基である請求項21に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 23】

Bは水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、ヒドロキシル基、アリール基、アミノ基、C₁₋₃アルキルアミノ基、C₃₋₅シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ基、シアノ基、又はC₃₋₅シクロアルキル基である請求項18~22のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 24】

Bは水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、又はジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ基である請求項23に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 25】

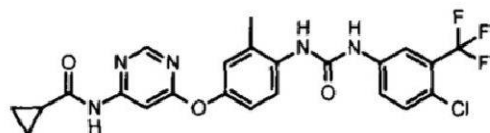
R₃及びR₄は独立的にハロゲン、シアノ基又はC₁₋₃ハロゲン化アルキル基である請求項16に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

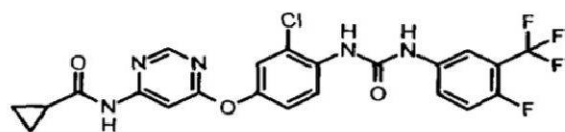
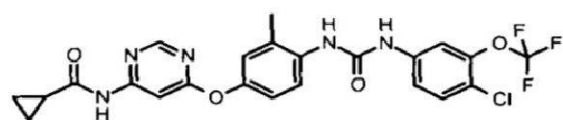
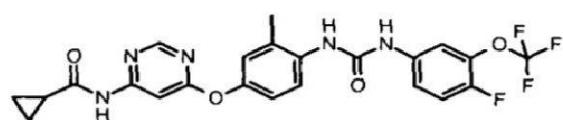
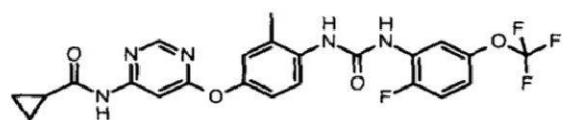
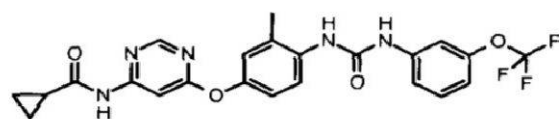
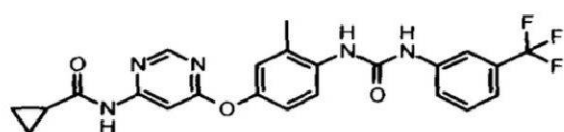
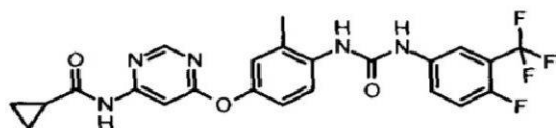
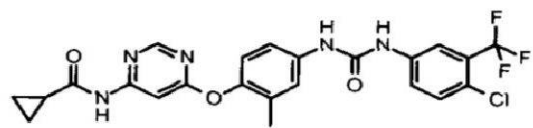
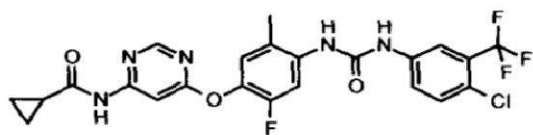
【請求項 26】

R₃とR₄は、それらと結合している芳香族環における原子と3～8員環を形成する請求項1～15のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 27】

以下の構造を有する請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。





10

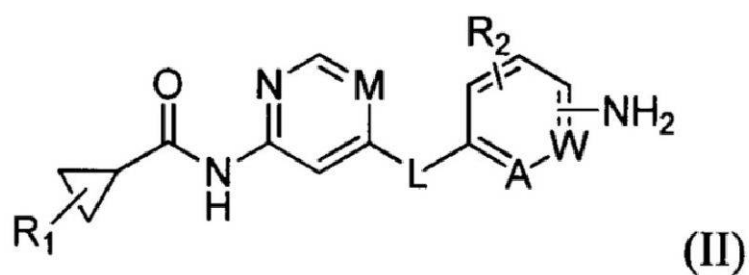
20

30

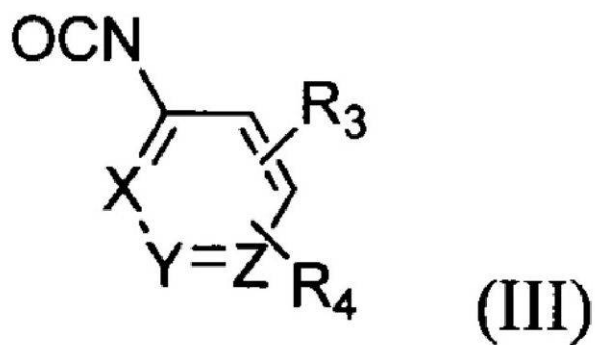
40

【請求項 28】

下記の化合物(II)と化合物(III)の反応を含む式(I)の化合物を合成する方法。



10

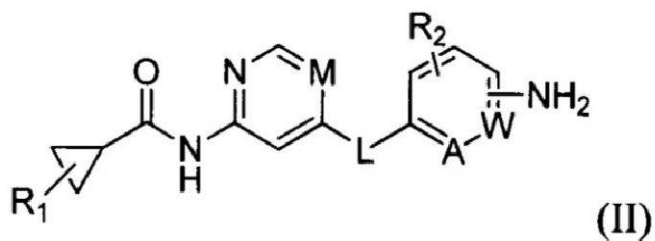


20

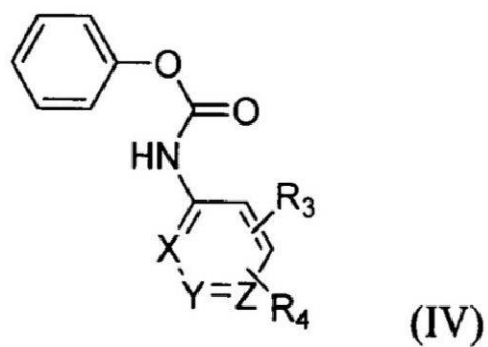
ただし、M、L、A、W、X、Y、ZとR₁～R₄は前記と同義である。

【請求項 29】

下記の化合物(II)と化合物(IV)の反応を含む式(I)の化合物を合成する方法。



30

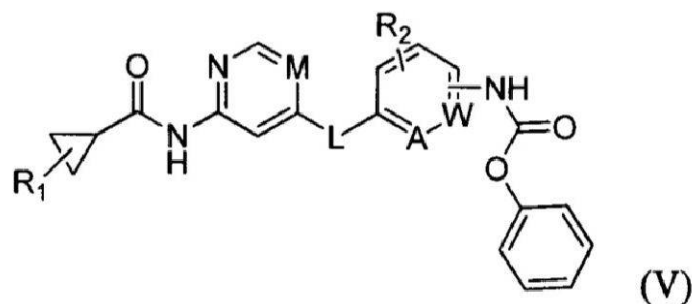


40

ただし、M、L、A、W、X、Y、ZとR₁～R₄は前記と同義である。

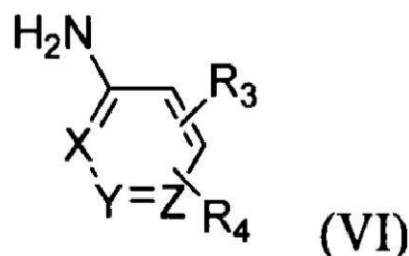
【請求項 30】

下記の化合物(V)と化合物(VI)の反応を含む式(I)の化合物を合成する方法。



(V)

10



(VI)

ただし、M、L、A、W、X、Y、ZとR₁～R₄は前記と同義である。

【請求項 3 1】

請求項1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリア又は賦形剤とを含む医薬組成物。

20

【請求項 3 2】

請求項1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の薬物への応用。

【請求項 3 3】

請求項1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の癌を治療するための薬物の調製への応用。

【請求項 3 4】

治療を必要とする哺乳類に治療的に有効な量の請求項1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投薬することを含む癌を治療する方法。

【請求項 3 5】

癌は結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、胃腸癌、膀胱癌、卵巣癌、黒色腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌、白血病又はリンパ腫である請求項34に記載の方法。

30

【請求項 3 6】

癌は乳癌、結腸癌、肺癌又は前立腺癌である請求項35に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、プロテインキナーゼを阻害する新たなシクロプロパンカルボキサミドで置換された芳香族化合物及びそれが抗癌分野での応用に関する。特に、本発明は、抗癌剤である新たなチロシンキナーゼ阻害剤とRaf-キナーゼ阻害剤、それらの調製、薬物組成物及びそれらが癌の治療への応用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

過去の10-15年間で、プロテインキナーゼは既に激しい薬品開発の注力標的になってきた(Cohen, Nat. Rev. Drug Discov., 2002, 1(4), 309-315; Sebolt-Leopold, Nature Review Cancer, 2004, 4, 937-947)。Ras-Raf-Mek-Erk経路の小分子阻害剤は数多くの研究の焦点である(Thompsonら、Curr. Opin. Pharmacology, 2005, 5, 1-7; US特許出願2003/0216446)。Raf阻害剤は既に癌細胞成長の阻害や癌の治療に用いることが提案され、組織球肉腫、肺腺癌、小細胞肺癌、膀胱癌と乳癌を含む。最近、Zelboraf(登録商標)(Plexxikon/Roche製Vemurafenib)のB-Raf突然変異転移性黒色腫への応用許可はさらにこの標的の

50

魅力を示した。

【0003】

VEGFRシグナルの妨害は癌の治療において非常に魅力的な標的であり、血管形成は全ての固形腫瘍成長の前提であり(Folkman, J. National Cancer Institute, 1990, 82, 4-6)、成熟した内皮は相対的に静止のままであり(女性の生殖システムと創傷癒合以外)、従って、血管新生経路の促進を標的にすることは、癌の分野における新たな治療法を提供するために広く求められる手段になった。

【0004】

CurisのW02008/115263は、亜鉛結合を含むRafキナーゼ阻害剤、及びそれらがRaf関連の病気や不調、例えば癌の治療における応用に関する。前記誘導体はさらにHDAC阻害剤として機能することができる。

10

【0005】

CurisのW02008/033747は、単一小分子で若干の細胞又は分子標的を選択的に阻害する新たな手法の組成物、方法と応用に関する。より具体的に、本発明は多官能の小分子に関し、その中で、一つの官能基はヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)を阻害できることであり、その他の官能基は異常細胞増殖、分化又は生存に関わる異なる細胞又は分子経路を阻害できることである。

【0006】

CurisのW02009/042646は、単一小分子で若干の細胞又は分子標的を選択的に阻害する新たな手法の組成物、方法と応用に関する。より具体的に、本発明は、異常細胞増殖、分化又は生存に関わる異なる細胞又は分子経路を阻害できる多官能小分子に関する。

20

【0007】

EisaiのW02002/32872(EP1415987)は、抗癌剤である窒素含有芳香族環化合物に関する。

【0008】

本発明は新たなシクロプロパンカルボキサミドで置換された芳香族化合物を提供し、既知の構造が関連している化合物に比べて、本発明の化合物は改善された抗癌活性とより長い体内半減期を有する。これらの新たな化合物はキナーゼ阻害剤であり、好ましくはRaf阻害剤とVEGFR-2(KDR/Flk-1)阻害剤である。RafはRas-Raf-Mek-Erk経路の肝心な構成要素であり、且つVEGFR-2は血管形成において重要な役割を有し、これらのキナーゼの阻害剤は人や獣医の薬物組成物の応用の役に立ち、Raf経路又はVEGFR-に媒介される血管形成の阻害が示され、例えば、Raf及び/又はVEGFR-2キナーゼに媒介される腫瘍又は癌細胞成長を治療する。特に、本発明の化合物は人と動物の固形腫瘍の治療に用いられる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、一連の抗腫瘍活性を有するアミド窒素含有ヘテロアリール(amides of nitrogen-containing heteroaryls)を提供することにある。

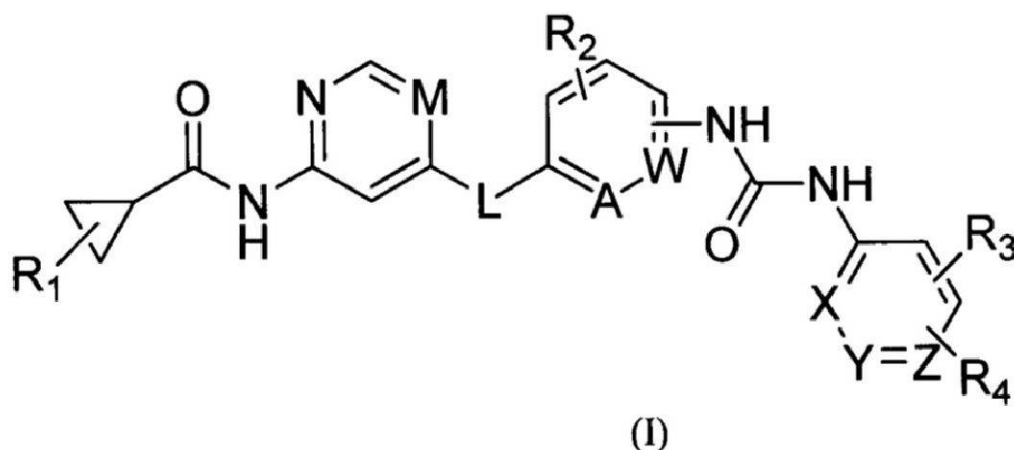
【課題を解決するための手段】

【0010】

一つの形態では、本発明は式(I)で示される新たな化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。

40

【0011】



10

(I)

ただし、

R_1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、又はシアノ基である。

【0012】

M はCH又はNである。

【0013】

L はO、NH又は $N(CH_3)$ である。

【0014】

A は CR_5 又はNである。

【0015】

W は CR_6 又はNである。

【0016】

R_2 、 R_5 と R_6 はそれぞれ独立的に水素、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル基、又はシアノ基である。

【0017】

X 、 Y と Z は独立的にCH又はNである。

【0018】

R_3 、 R_4 はそれぞれ独立的に水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシル- C_{1-6} アルキル基、(ジ- C_{1-6} アルキルアミノ)- C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基、ヒドロキシル- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、アミノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基、任意にBで置換された複素環、任意にBで置換されたアリール基、任意にBで置換されたヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニルアミノ基、アミド基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ハロゲン化シクロアルキル基、ヘテロシクリルオキシ基、ピペリジニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニル-4-カルボニル基、ピペラジニル- C_{1-6} アルキル基、ピロリルカルボニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニルカルボニルアミノ基、又はヘテロシクリル- C_{1-6} アルコキシ基であり、あるいは

30

40

R_3 と R_4 は、それらと結合している芳香族環における原子と3~8員環を形成することができる。

50

【0019】

Bは水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、シアノ基、又は C_{3-7} シクロアルキル基である。

【0020】

一つの実施形態では、NHCONHと中心の芳香族環におけるL置換基は1,3-配置にある。

【0021】

その他の実施形態では、NHCONHと中心の芳香族環におけるL置換基は1,4-配置にある。

【0022】

その他の実施形態では、LはOである。

10

【0023】

その他の実施形態では、LはNH又は $N(CH_3)$ である。

【0024】

その他の実施形態では、X、YとZはいずれもCHである。

【0025】

その他の実施形態では、X、Y又はZの一つはNであって、その他の二つはCHである。

【0026】

その他の実施形態では、MはCHである。

【0027】

その他の実施形態では、MはNである。

20

【0028】

その他の実施形態では、Aは CR_5 である。

【0029】

その他の実施形態では、AはNである。

【0030】

その他の実施形態では、Wは CR_6 である。

【0031】

その他の実施形態では、WはNである。

【0032】

その他の実施形態では、 R_1 は水素又は C_{1-3} アルキル基である。

30

【0033】

その他の実施形態では、 R_2 、 R_5 と R_6 はそれぞれ独立的に水素、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、又はシアノ基である。

【0034】

その他の実施形態では、 R_3 と R_4 はそれぞれ独立的に水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロゲン化アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、ヒドロキシル- C_{1-6} アルキル基、ジ-(C_{1-6} アルキルアミノ)- C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルアミノ基、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ-(C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基、ヒドロキシル- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロゲン化アルコキシ基、アミノ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基、任意にBで置換された複素環、任意にBで置換されたアリール基、任意にBで置換されたヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルスルホニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニルアミノ基、アミド基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基、 C_{3-7} シクロアルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{3-7} ハロゲン化シクロアルキル基、ヘテロシクリル

40

50

-オキシ基、ピペリジニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニル-4-カルボニル基、ピペラジニル-C₁₋₆アルキル基、ピロリルカルボニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニルカルボニルアミノ基、又はヘテロシクリル-C₁₋₆アルコキシ基である。

【0035】

その他の実施形態では、R₃とR₄の一つ又は両者とも独立的に、ピロリルオキシ基、ピペリジニルオキシ基、フラニルオキシ基とアゼチジニルオキシ基から選ばれるヘテロシクリル-オキシ基である。

【0036】

その他の実施形態では、R₃とR₄の一つ又は両者とも独立的に、フェニル基とナフチル基から選ばれた、任意的に置換されたアリール基である。

10

【0037】

その他の実施形態では、R₃とR₄の一つ又は両者とも独立的に、フリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、キノリニル基とイソキノリニル基から選ばれた、任意的に置換されたヘテロアリール基である。

【0038】

その他の実施形態では、前記ヘテロアリール基はピリジニル基、オキサゾリル基又はトリアゾリル基である。

20

【0039】

その他の実施形態では、R₃とR₄の一つ又は両者とも独立的に、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、アゼピニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、モルホリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、キヌクリジニル基、チアジアゾリジニル基、ベンゾチアゾリジニル基、ベンゾピロリジニル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、チオモルホリニル基、1-オキソ-チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、ジヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基とテトラヒドロイソキノリニル基から選ばれた、任意的に置換されたヘテロシクリル基である。

30

【0040】

その他の実施形態では、任意的に置換されたヘテロシクリル基は、N(R₇)ピペラジニル基、N(R₇)ピペリジン-4-イル、ピロリジニル基、2-オキソピロリジニル基、モルホリニル基、2-メチルモルホリニル基、2,6-ジメチルモルホリニル基、2-オキソモルホリニル基、3-(ジメチルアミノ)ピロリジニル基、2-オキソ-5-メチルオキサゾリジン-3-イル、3,3-ジフルオロアゼチジニル基、フルオロピペリジニル基、ヒドロキシルピペリジニル基、又は1,1,-ジオキソチオモルホリニル基であり、R₇は水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₅アシル基又はC₃₋₆シクロアルキルアシル基である。

40

【0041】

その他の実施形態では、Bは水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、ヒドロキシル基、アリール基、アミノ基、C₁₋₃アルキルアミノ基、C₃₋₅シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ基、シアノ基、又はC₃₋₅シクロアルキル基である。

【0042】

その他の実施形態では、Bは水素原子、ハロゲン、ヒドロキシル基、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、ジ-(C₁₋₃アルキル)アミノ基である。

【0043】

50

その他の実施形態では、 R_3 と R_4 それぞれは独立的にハロゲン、シアノ基又は C_{1-3} ハロゲン化アルキル基である。

【0044】

その他の実施形態では、 R_3 と R_4 は、それらと結合している芳香族環における原子と3~8員環を形成する。

【0045】

化合物の他の実施形態は実施例1~242、及びその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0046】

本発明は上記の実施形態のあらゆる可能な組み合わせを考慮したことは言うまでもない。

10

【発明を実施するための形態】

【0047】

本発明の化合物は改善した抗腫瘍活性とより長い体内半減期を有する。例えば、本発明の実施例137の化合物にある程度構造的に似ている市販の薬物ソラフェニブ(sorafenib)に比べて、B-Rafでの化合物137のインビトロ IC_{50} はソラフェニブより4倍も効能が高い。臨床前の動物試験において、ソラフェニブは本発明の数多くの化合物の半減期よりも短い。その体内抗腫瘍活性も本発明の数多くの化合物より弱い。臨床的に、ソラフェニブは毎回200-400mgで毎日二回投薬する。本発明の好ましい化合物では、ずっと少ない投与量で毎日一回投薬することが期待されている。

【0048】

20

本発明の化合物と従来技術で知られているものとの間の重要な区別は、(置換された)シクロプロパンカルボキサミド基を芳香族環における置換基として用いることにある。この(置換された)シクロプロパンカルボキサミド基は、本発明の化合物に期待される性質を付与することに重要且つ不可欠な役割を果たす。例えば、当実施例22のシクロプロパンカルボキサミド基はシクロブタンカルボキサミド基で置換されると、MDA-MB-231細胞ラインを使用するpERK測定において、得られる化合物の IC_{50} は20倍低下する。実施例7のシクロプロパンカルボキサミド基をシクロブタンカルボキサミド基又はプロピオンアミド基で置換する結果、MDA-MB-231細胞ラインを使用するpERK測定において、活性損失は20倍より大きくなる。これらの実施例はさらに(置換された)シクロプロパンカルボキサミド基は本発明の化合物の構造と性質に重要な役割を果たすことを示した。

30

【0049】

本発明の第2の形態は、本発明の化合物を調製するための方法及び下記のような前記方法に用いられる合成中間体に関する。本発明の化合物は種々の従来方法で調製できる。化合物の調製に適する方法は実施例の中で説明する。特に、式(I)の化合物は以下の方法で調製できる。

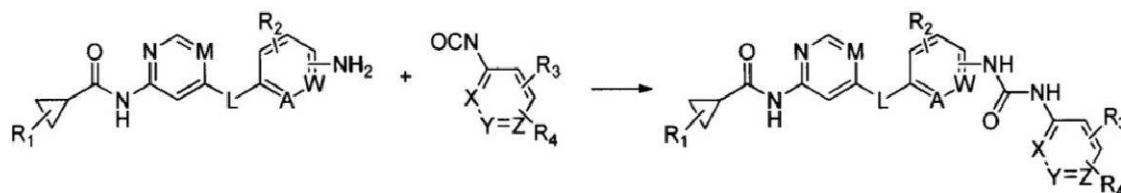
【0050】

固定な(適宜置換された)シクロプロパンカルボキサミド構造特徴のため、この機能特徴を含むフラグメントを尿素結合形成によって他のフラグメントとカップリングして最終生成物を作れば、より有効になる。尿素の形成には多くの方法があり、アミンとイソシアネートの反応、又はアミンとフェニルカーバメート及びその他の類似物の反応を含む。例えば、式(I)の化合物は以下の方法により合成できる。

40

【0051】

1) アミンと任意的に置換されたフェニルイソシアネート又は他のアリールイソシアネート

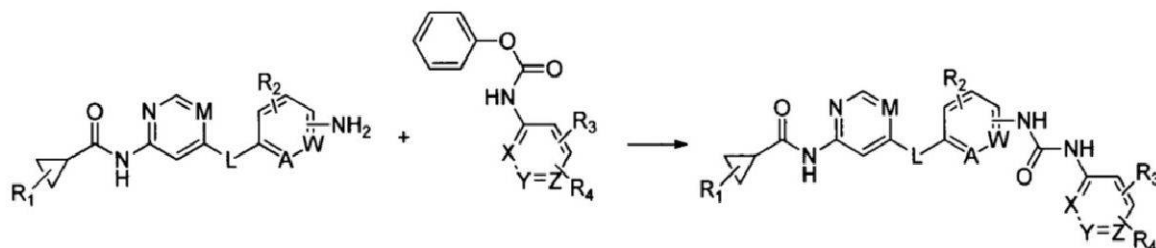


50

ただし、M、L、A、W、X、Y、ZとR₁～R₄は前記と同義である。

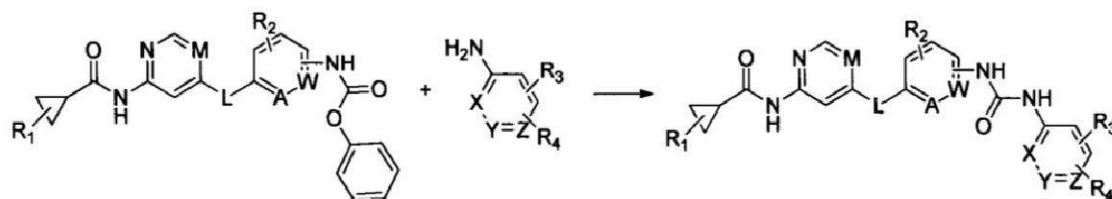
【0052】

2) アミンと任意的に置換されたフェニルカーバメート又は他のアリールカーバメート



10

又は



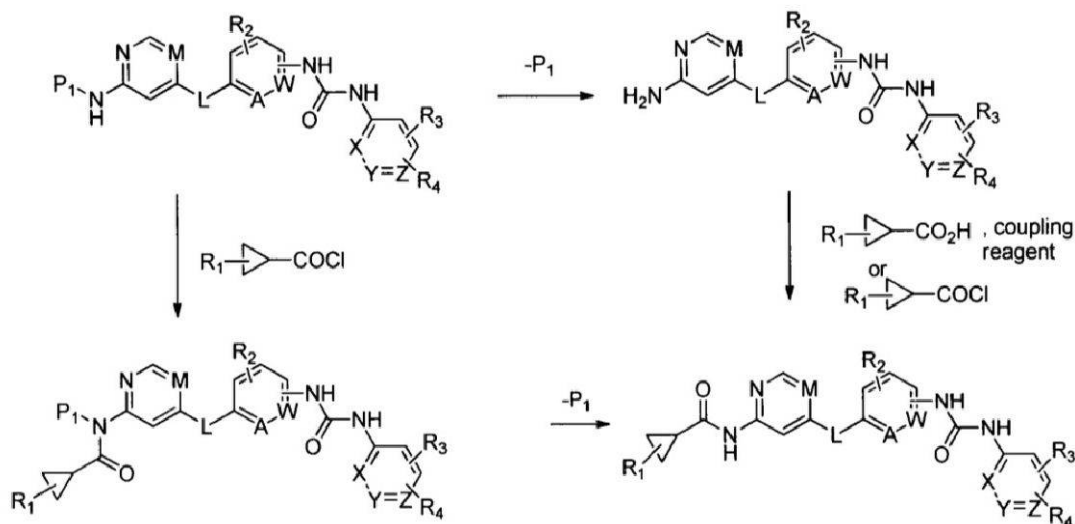
ただし、M、L、A、W、X、Y、ZとR₁～R₄は前記と同義である。

【0053】

同じ尿素形成原理に基づいて、生成物は、先に尿素結合を形成し、そしてシクロプロパンカルボキサミド又は置換されたシクロプロパンカルボキサミド部分を形成することにより得られ、ただし、P₁は保護基（例えば、Boc-など）である。

20

【0054】



30

ただし、M、L、A、W、X、Y、ZとR₁～R₄は前記と同義である。

【0055】

第3の形態では、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能なキャリア又は賦形剤を含む薬物組成物を提供する。

40

【0056】

第4の形態では、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を用いて癌を治療する方法を提供する。

【0057】

第5の形態では、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が癌を治療するための薬物の調製への応用を提供する。

【0058】

本発明の化合物は酵素レベルでKDRとB-Rafキナーゼ阻害し、また細胞レベルでErkホスホリル化とPLC-PRF-5細胞増殖を阻害する。これらの化合物は、過剰増殖性障害例えば、

50

癌、特に結腸癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、膵癌、胃腸癌、膀胱癌、卵巣癌、黒色腫、神経芽細胞腫、子宮頸癌、腎癌、白血病とリンパ腫を治療するために用いられる。これらの化合物は、特に固形腫瘍例えば、乳癌、結腸癌、肺和前立腺癌を治療或いは抑制するために用いられる。これらの化合物はAML、ALLとGISTの治療に用いられる。

【0059】

本発明の化合物は、多種の経路により投薬される薬物組成物に調製されることが好ましい。このような薬物組成物及びそれらを調製する方法は本分野において周知なものである。例えば、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY(A. Gennaro, et al., eds, 19th ed. Mack Publishing Co., 1995)に参照する。

【0060】

特に説明しなければ、下記の定義は上記内容及び明細書において使われる種々な用語を意味する。

【0061】

用語「ハロゲン」とは、フルオロ-、クロロ-、プロモ-とヨード-であり、好ましくはフルオロ-、クロロ-とプロモ-である。

【0062】

用語「C₁₋₆アルキル基」は、単独で又は他の基と組み合わせて、1~6個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖の一価のアルキル基のことを指す。例示性C₁₋₆アルキル基はメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基とtert-ブチル基を含むが、それらに限定されることはない。より好ましくはC₁₋₄アルキル基である。

【0063】

用語「ハロゲン化アルキル基」とは、1個又は複数の水素原子が同じ又は異なるハロゲンで置換されたアルキル基である。例示性ハロゲン化アルキル基は-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、パーフルオロアルキル基(例えば、-CF₃)等を含む。

【0064】

特に説明しなければ、用語「C₃₋₇シクロアルキル基」は、単独で又は他の基と組み合わせて、3~7個の炭素原子を有する完全飽和炭化水素環のことを指す。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基がある。

【0065】

用語「C₃₋₆シクロアルキルアシル基」は、「シクロアルカンカルボニル」とも呼ばれ、カルボニルが3-6個の炭素原子を有する飽和炭化水素環と直接結合するアシル基のことを指す。例えば、シクロプロピルアシル基がある。

【0066】

用語「C₁₋₆アルコキシ」は、単独で又は他の基と組み合わせて、R'-O-のことを指し、ただし、R'はC₁₋₆アルキル基である。

【0067】

用語「C₂₋₆アルケニル基」は、単独で又は他の基と組み合わせて、2~6個の炭素原子を有する少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の一価の基のことを指す。例えば、ビニル基、2-プロペニル基を含む。

【0068】

用語「アリール基」は、単独で又は他の基と組み合わせて、一価の、単環式又は二環式芳香族炭素環系のことを指す。好ましいアリール基はフェニル基、ナフチル基、メチルフェニル基とジメチルフェニル基を含むが、それらに限定されることはない。

【0069】

用語「ヘテロシクリル基」は、単独で又は他の基と組み合わせて、3~8員非芳香族単環式又は二環式のヘテロ原子含有環系のことを指し、ただし、1個の又は2個のヘテロ原子はN、O、又はS(O)_n(_nは0~2の整数である)から選んでもいい。「ヘテロシクリル基」の例は、任意的に置換されたピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、アゼピニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、モルホリニル基、チア

10

20

30

40

50

ゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、キヌクリジニル基、チアジアゾリジニル基、ベンゾチアゾリジニル基、ベンゾピロリジニル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、チオモルホリニル基、1-オキソ-チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、ジヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基などを含むが、それらに限定されることはない。

【0070】

用語「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子から選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含む芳香族5～6員の単環式又は9～10員の二環式芳香族環のことを指す。その例は、フリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、キノリニル基とイソキノリニル基を含むが、それらに限定されることはない。好ましいヘテロアリール基はピリジニル基、オキサゾリル基とトリアゾリル基である。

【0071】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、有効な医療判断の範囲内において、人と下等動物の組織と接触しても過度な毒性、刺激、アレルギー反応などがないように適用できるものである。この塩は、式(I)の化合物の生物活性を維持できる本発明の化合物の有機又は無機塩である。塩は、適当な、遊離塩基と反応する毒性のない有機又は無機酸、或いは本発明の化合物における酸基と反応する有機と無機塩基から調製できる。酸付加塩の例は、無機酸と有機酸から誘導される塩を含む。無機酸の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、アミノスルホン酸、リン酸、硝酸などを含むが、それらに限定されることはない。有機酸の例は、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、蔞酸、コハク酸、クエン酸、マレイン酸、乳酸、フマル酸などを含むが、それらに限定されることはない。塩基付加塩の例は、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムと第四級アンモニウム水酸化物、例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムから誘導されるものを含む。酸又は塩基化合物を塩に転化することは、化合物の物理化学性質、化学安定性、吸湿性、流動性と溶解性を改善する既知技術である。

【0072】

「薬学的に許容可能な」キャリア、賦形剤とは、対象に投薬する化合物にとって許容できる且つ無毒であるキャリアと賦形剤である。

【0073】

本発明の化合物の「治療的に有効な量」は、病気の発展を有効に防止又は遅延させ、或いは病状を一部弱め又は改善し、或いは患者の寿命を延びる化合物の量を意味する。治療的に有効な量の確定は、医薬分野において知られている種々な要因に依存する。

【0074】

治療的に有効な量又は投与量は広い範囲内で変化でき、本分野の既知技術から確定できる。特定の患者に対する具体的な治療的に有効な投与量レベルは種々な要因、例えば採用される特定の化合物の活性、投薬経路、治療の持続時間と患者の年齢、体重、健康状態、性別と飲食に依存する。より高い投与量レベルも受け入れられることを示す証拠はあるにもかかわらず、一般的に、経口又は非経口的に投薬する場合、70 Kgの成人にとって、化合物の一日の総投与量は10 mg～10,000 mg、好ましくは約200 mg～1,000 mgである。本発明の化合物の一日の総投与量は一回投与又は多回投与として投薬できるが、非経口的に投薬の場合、一日の総投与量は連続注入することにより投薬できる。

【0075】

ここで挙げられる全ての化合物の名前はAccelrysのSymyx Draw 3.3プログラムにより得られたものである。

【0076】

本願に用いる略語を以下に示す。

【0077】

DCM: ジクロロメタン; PE: 石油エーテル; THF: テトラヒドロフラン; DMF: N,N,-ジメチルホルムアミド; DIEA: ジイソプロピルエチルアミン; DMSO: ジメチルスルホキシド; TEA: トリエチルアミン; TFA: トリフルオロ酢酸; MW: マイクロ波; NMP: N-メチル-2-ピロリドン; mCPBA: m-クロロペルオキシ安息香酸; BAST: ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド; EDCI: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩; TLC: 薄層クロマトグラフィー; EtOAc: 酢酸エチル; MeOH: メタノール; EtOH: エタノール;

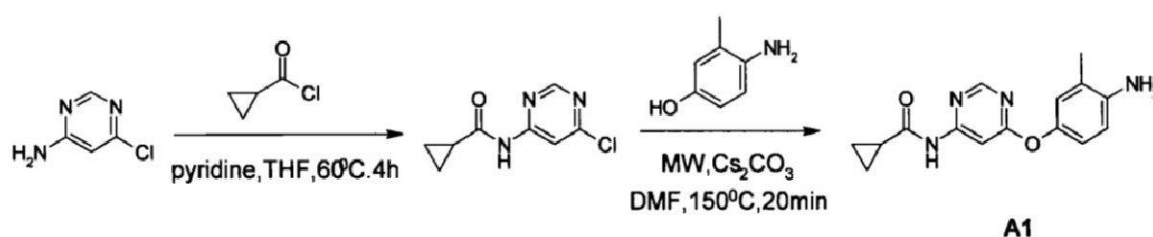
10

MSデータはESI-MS(エレクトロスプレーイオン化マスペクトル)法でLC/MSシステムにより得られる。

【0078】

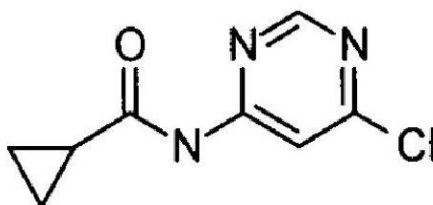
中間体

中間体Aの調製



20

ステップ1: N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-シクロプロパンカルボキサミドの合成



0℃において、シクロプロパンカルボニルクロリド(10.6 g, 102.3 mmol)を、4-アミノ-6-クロロ-ピリミジン(12 g, 91 mmol)、ピリジン(18 g, 227.5 mmol)の混合物が混合されたTHF(150 mL)に徐々に加える。反応は60℃において4時間攪拌する。

30

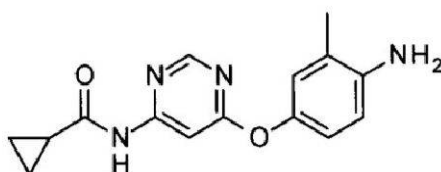
【0079】

TLC(DCM:MeOH = 20:1)は反応が終了することを示す。反応液を0℃まで冷却し、水(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mLx2)で抽出する。有機層を合併し、順に希塩酸水溶液(1M, 150 mL)と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧下で蒸発することにより粗生成物(16 g, 88.8%)が得られる。MS:(M+1): 198.1。粗生成物を精製せずに次のステップに直接用いられる。

【0080】

ステップ2: N-[6-(4-アミノ-3-メチル-フェノキシ)ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミドの合成

40



ステップ1で得られたシクロプロパンカルボキサミド誘導体(400 mg, 2.03 mmol)、4-アミノ-3-メチルフェノール(272 mg, 2.23 mmol)とCs₂CO₃(1.3 g, 4.06 mmol)をDMF(10 mL)の中で混合する。マイクロ波の条件下で反応を150℃で30 min攪拌する。

【0081】

50

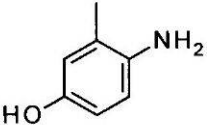
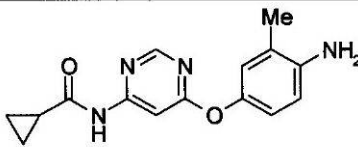
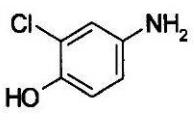
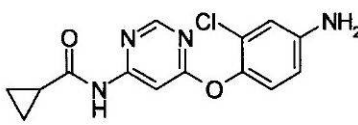
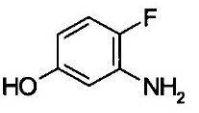
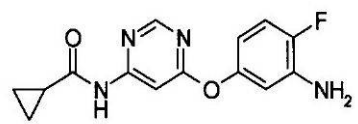
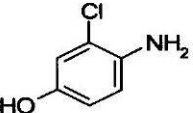
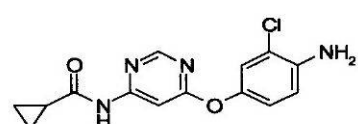
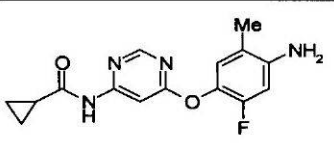
TLC(PE: EtOAc= 2:1)は反応が終了することを示す。反応液を室温まで冷却し、水(15 mL)を加える。EtOAc(15 mLx2)で抽出する。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧下蒸発により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー精製(シリカゲル、EtOAc:石油エーテル= 1:1)により淡黄色固体である標題化合物(450 mg, 78.1%)が得られる。MS:(M+1): 285.2。

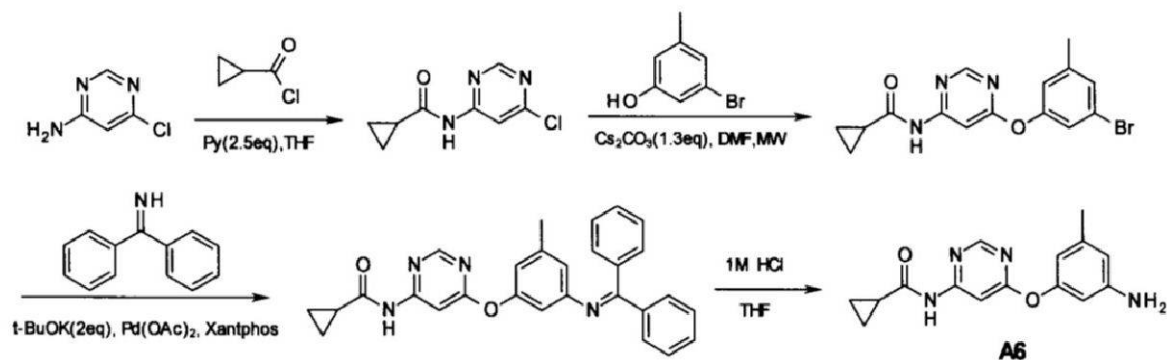
【0082】

中間体A2-A5は類似する方法により合成できる(表A1)。

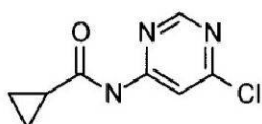
【0083】

表A1. 中間体A1-A5

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
A1			285.2
A2			305.1
A3			289.2
A4			305.1
A5			303.2



ステップ1: N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-シクロプロパンカルボキサミドの合成 (A1のステップ1に参照)



10

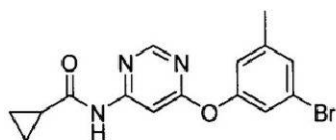
20

30

40

50

ステップ2：N-(6-(3-ブromo-5-メチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



マイクロ波反応容器 (25ml) に、N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-シクロプロパンカルボキサミド (1 g, 5.07 mmol)、3-ブromo-5-メチルフェノール (950 mg, 5.07 mmol)、Cs₂CO₃ (2.14 g, 6.60 mmol) と DMF (10 mL) を加える。マイクロ波の条件下で反応を 150℃ で 1 時間加熱する。

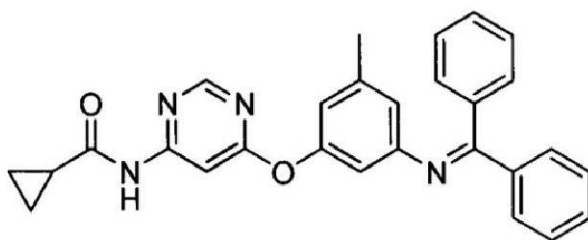
10

【0084】

室温まで冷却し、水 (50 mL) を加え、EtOAc (100 mL x2) で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮してクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc : PE = 1 : 3) により精製し、標題化合物 (1.2g, 67.9%) が得られる。MS: (M+1): 348.1。

【0085】

ステップ3：N-(6-(3-(ベンズヒドリリデンアミノ)-5-メチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



20

250 mL フラスクの中で、ステップ2で得られたシクロプロパンカルボキサミド誘導体 (400 mg, 1.15 mmol)、ベンゾフェノンイミン (624 mg, 3.45 mmol)、t-BuOK (257 mg, 2.3 mmol) と 1,4-ジオキサンを混合し、Xantphos (133 mg, 0.23 mmol)、Pd(OAc)₂ (26 mg, 0.115 mmol) を加える。窒素雰囲気下で、反応を 120℃ において 15 時間攪拌する。

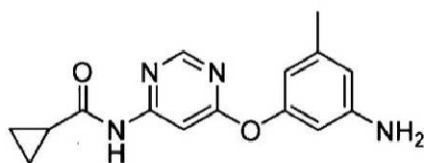
【0086】

TLC は反応が終了することを示す。吸引ろ過して固体を除去する。濃縮とクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc : PE = 1 : 3) による精製により、標題化合物 (450 mg, 87.4%) が得られる。MS: (M+1): 449.3。

30

【0087】

ステップ4：N-(6-(3-アミノ-5-メチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



40

1M 塩酸水溶液 (10 mL) をステップ3で得られたイミン (450 mg, 1.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に加え、反応を室温において 1 時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で塩基化し、EtOAc (30 mL x2) で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮とクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc : PE = 1 : 1) による精製により標題化合物 (230 mg, 80.8%) が得られる。MS: (M+1): 285.2。

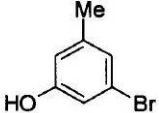
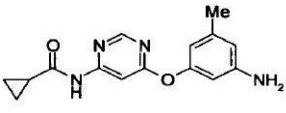
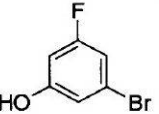
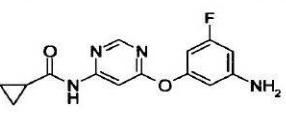
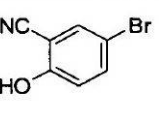
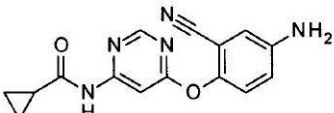
【0088】

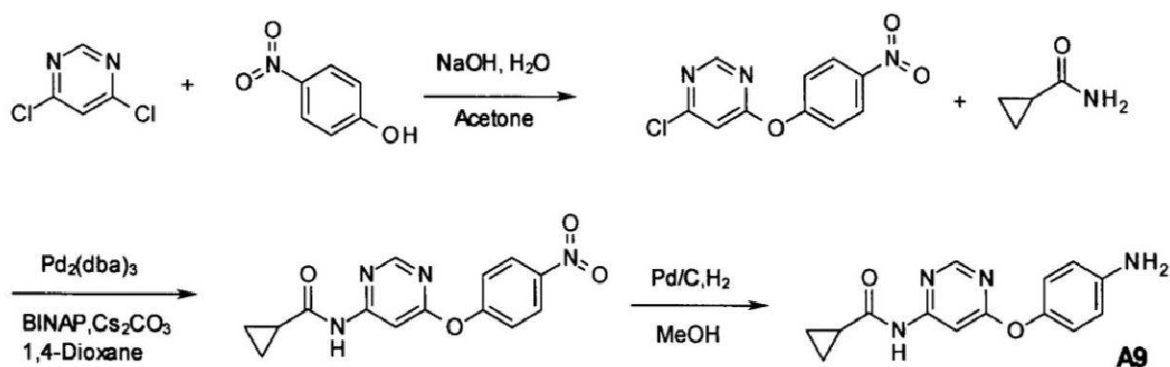
中間体 A7-A8 は類似する方法により合成できる (表 A2)。

【0089】

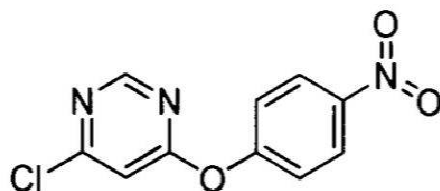
表 A2. 中間体 A6-A8

50

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
A6			285.2
A7			289.2
A8			296.2



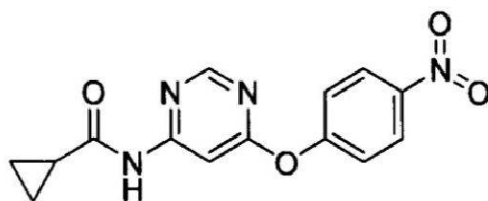
ステップ1：4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジンの合成



0℃において、NaOH(2.8 g, 71.9 mmol)を水(90 mL)に溶解する。p-ニトロフェノール(10.7 g, 71.9 mmol)、そして4,6-ジクロロピリミジン(10.7 g, 71.9 mmol)のアセトン(90 mL)溶液を加える。反応を70℃において24時間攪拌する。反応を冷却し、固体を収集し、固体をアセトン-水の混合物(1:1, 20 mL)で洗浄し、固体を乾燥させて標題化合物(18 g, 77.8%)が得られる。MS:(M+Na): 274.0。

【0090】

ステップ2：N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

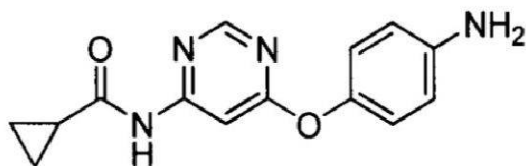


4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン(10.6 g, 39.68 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(8.7 g, 99.2 mmol)と1,4-ジオキサン(150 mL)を混合する。そして窒素雰囲気下で、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 1.8 g, 1.98 mmol]、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 2.5 g, 3.97 mmol)、Cs₂CO₃(32 g, 99.5 mmol)を加え、100℃において12時間攪拌する。室温まで冷却し

てろ過し、濃縮とクロマトグラフィーによる精製（シリカゲル、DCM:EtOAc = 1:5）により、標題化合物(5.5 g, 43.6%)が得られる。MS:(M+1): 301。

【0091】

ステップ3：N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



10

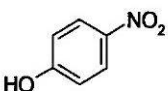
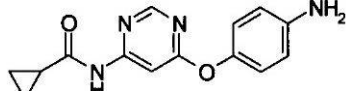
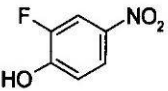
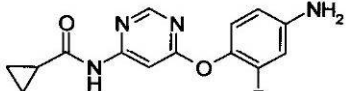
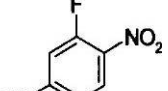
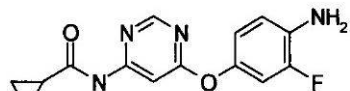
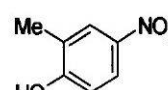
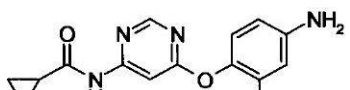
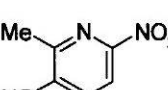
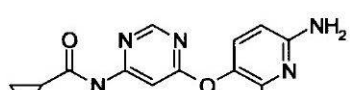
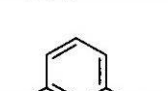
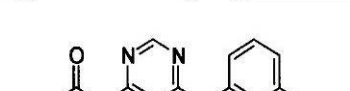
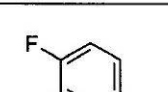
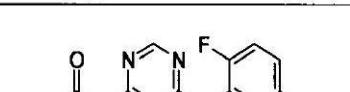
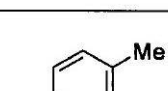
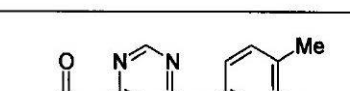
N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(2.2 g, 7.33 mmol)をDCM(50 mL)に溶解し、Pd/C(10%, 340 mg)を加え、水素で置換し、室温で水素雰囲気下で2時間攪拌する。反応が終了した後に、N₂で置換し、その後ろ過し、ろ液を濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1）により精製し、標題化合物(1.8 g, 91%)が得られる。MS:(M+1): 271。

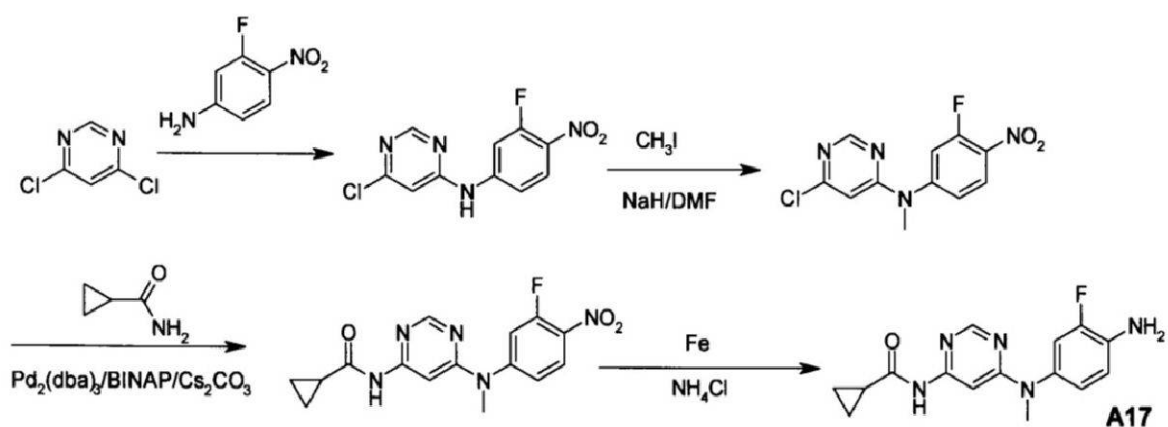
【0092】

中間体A10-A16は類似する方法により合成できる（表A3）。

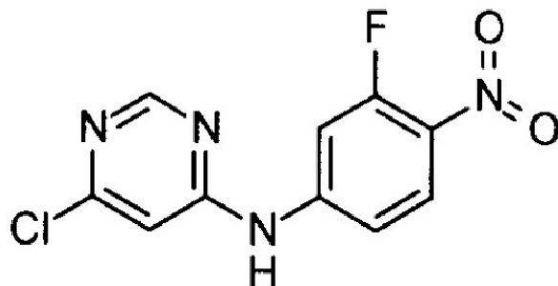
【0093】

表A3. 中間体A9-A16

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
A9			271
A10			289.2
A11			289.2
A12			284.2
A13			286
A14			271.1
A15			289
A16			285.2



ステップ1：6-クロロ-N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミンの合成



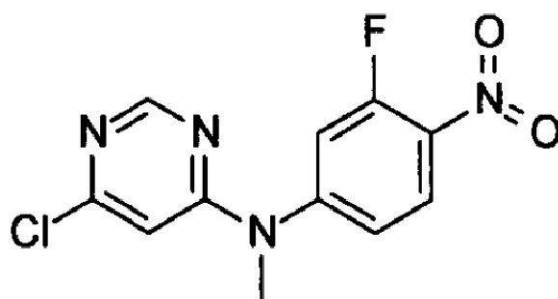
100 mLフラスクの中で、4,6-ジクロロピリミジン(3 g, 20.1 mmol)、3-フルオロ-4-ニトロアニリン(2.4 g, 15.5 mmol)、イソプロパノール(20 mL)と濃塩酸(3 mL)を混合し、窒素雰囲気下で120℃において4時間加熱する。

【0094】

TLC(PE:EtOAc = 3:1)は反応が終了することを示す。反応液を室温まで冷却し、水(20 mL)を加え、飽和NaHCO₃水溶液で注意深くpH=8に調節する。EtOAc(100 mL×2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させる。ろ過と濃縮により粗生成物が得られる。EtOAcとPE(1:1, 100 mL)の混合液を加え、攪拌してろ過することにより、標題化合物(1.38 g, 67%)が得られる。MS:(M+1): 269.1。

【0095】

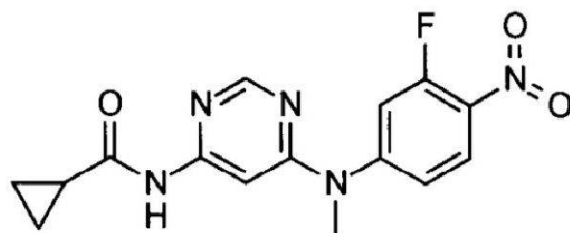
ステップ2：6-クロロ-N-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-N-メチルピリミジン-4-アミンの合成



ステップ1で得られた化合物(700 mg, 2.6 mmol)、NaH(60%, 208 mg, 5.2 mmol)をDMF(20 mL)に加え、1時間攪拌する。0℃まで冷却し、ヨードメタン(554 mg, 3.9 mmol)を徐々に加える。反応を25℃まで昇温させて2時間攪拌する。反応を0℃まで冷却し、水(20 mL)を加え、EtOAc(15 mL × 2)で抽出し、合併した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過して減圧濃縮により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(350 mg, 47.6%)が得られる。MS:(M+1): 283.1。

【0096】

ステップ3：N-(6-(3-フルオロ-N-メチル-4-ニトロアニリノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

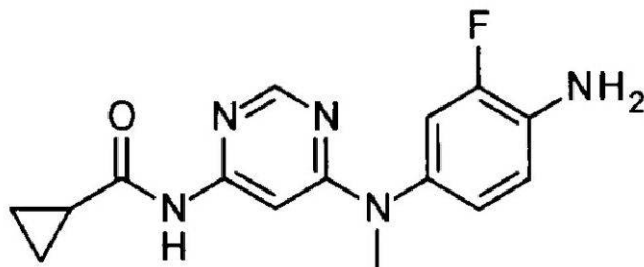


1,4-ジオキサン(30 mL)の中で、ステップ2で得られた化合物(350 mg, 1.24 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(116 mg, 1.36 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 77 mg, 0.124 mmol)、Cs₂CO₃(1.01 g, 3.1 mmol)を

混合し、そして窒素雰囲気下でトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム [$\text{Pd}_2(\text{bda})_3$, 113 mg, 0.124 mmol] を加える。126℃において窒素雰囲気下で反応を16時間攪拌する。反応混合物を冷却してろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1）による精製により、標題化合物(178 mg, 43.3%)が得られる。MS:(M+1): 332.2。

【0097】

ステップ4：N-(6-(4-アミノ-3-フルオロ-N-メチルアニリノ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

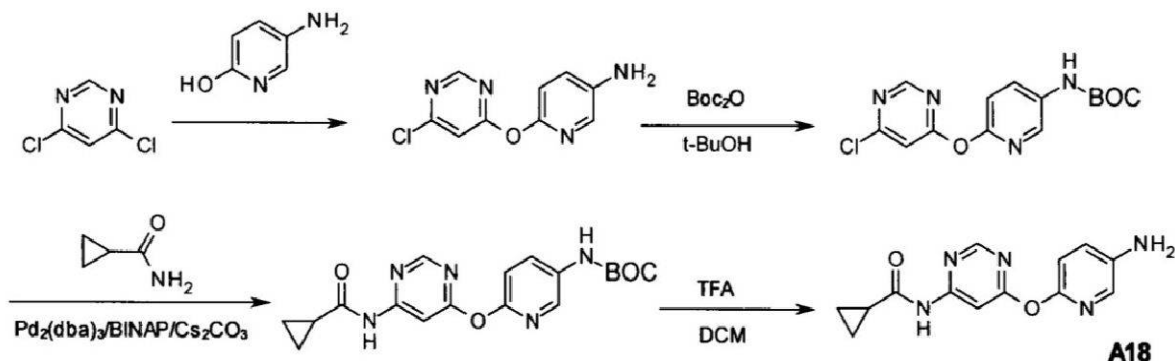


10

ステップ3で得られた化合物(180 mg, 0.543 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、鉄粉(150 mg, 2.72 mmol)と飽和 NH_4Cl 溶液(10 mL)を加える。75℃において反応を2時間攪拌する。TLC(DCM:MeOH = 20:1)は反応が終了することを示す。反応を0℃まで冷却し、水(20 mL)を加え、EtOAc(30 mL×2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水で(30 mL)洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過して濃縮することにより、粗生成物(150 mg)が得られ、さらに精製せずに直接用いられる。MS:(M+1): 302.2。

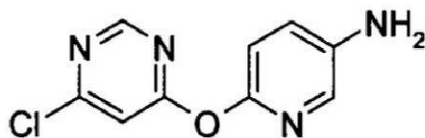
20

【0098】



30

ステップ1：6-(6-クロロピリミジン-4-イル)オキシピリジン-3-アミンの合成

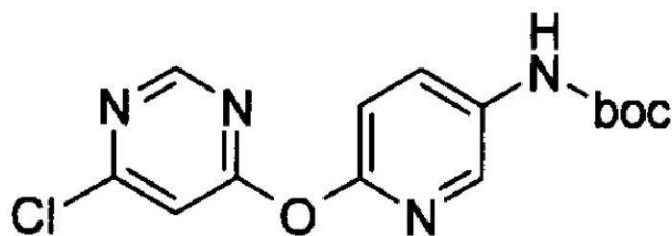


DMF(20 mL)に、5-アミノピリジン-2-オール(500 mg, 4.545 mmol)、t-BuOK(555 mg, 4.545 mmol)を加え、25℃で30分間攪拌する。0℃まで冷却し、4,6-ジクロロピリミジン(614 mg, 4.13 mmol)を徐々に加える。窒素雰囲気下で反応を1時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。混合物を0℃まで冷却し、水(20 mL)を加え、EtOAc(20 mL×2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過して減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1）による精製により、標題化合物(650 mg, 70.8%)が得られる。MS:(M+1): 223.1。

40

【0099】

ステップ2：tert-ブチルN-(6-(6-クロロピリミジン-4-イル)オキシ-3-ピリジル)カーバメートの合成

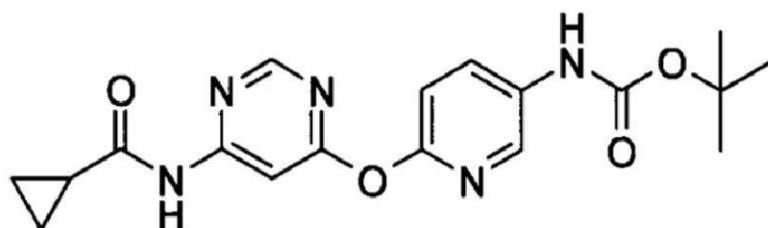


t-BuOH(20 mL)に、Step 1 で得られた化合物(650 mg, 2.93 mmol)とBoc₂O(766 mg, 3.51 mmol)を加え、50℃で16時間加熱する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1) による精製により、標題化合物(610 mg, 64.6%)が得られる。MS:(M+1): 323.1。

10

【0100】

ステップ3: tert-ブチルN-(6-(6-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ-3-ピリジル) カーバメートの合成



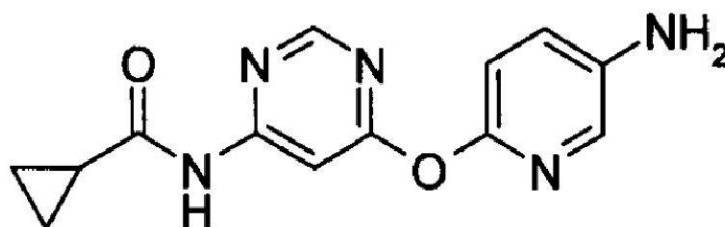
20

1, 4-ジオキサン(30 mL)に、ステップ 2 で得られた化合物(610 mg, 1.9 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(193 mg, 2.27 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 118 mg, 0.19 mmol)、Cs₂CO₃(1.238 g, 3.8 mmol)とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 122 mg, 0.133 mmol]。窒素雰囲気下で反応を120℃で16時間攪拌する。反応を冷却してろ過し、減圧下でろ液を濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1) による精製により、標題化合物(500 mg, 70.8%)が得られる。MS:(M+1): 372.2。

【0101】

ステップ4: N-(6-(5-アミノ-2-ピリジル) オキシ) ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

30



DCM(30 mL)に、ステップ 3 で得られた化合物(500 mg, 1.9 mmol)を加え、0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸(10 mL)を徐々に加え、そして反応を25℃で4時間攪拌する。TLC(DCM:MeOH = 20:1)は反応が終了することを示す。反応を0℃まで冷却し、飽和NaHCO₃溶液でpH=8-9に調節し、DCM(30 mL×2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過して減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。エーテルで洗浄した後、減圧乾燥して生成物(180 mg, 49.3%)が得られる。MS:(M+1): 272.2。

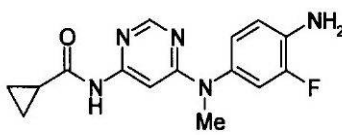
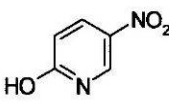
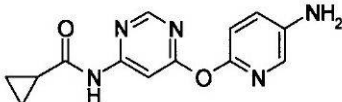
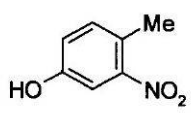
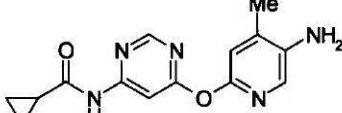
40

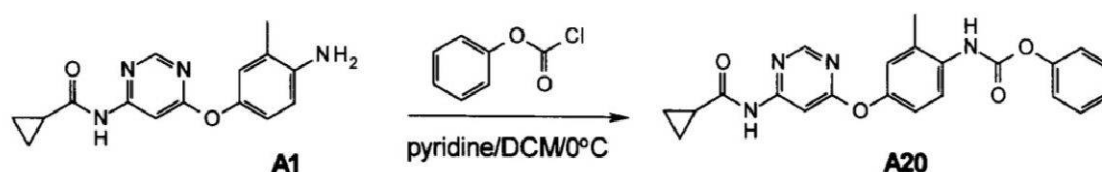
【0102】

中間体A19は類似する方法により合成できる(表A4)。

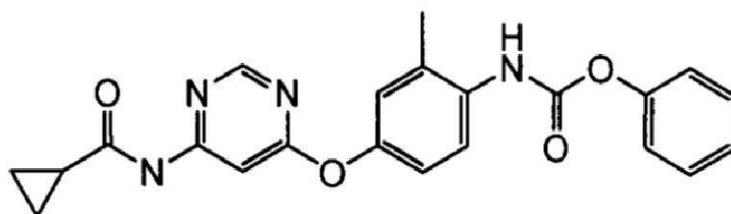
【0103】

表A4. 中間体A17-A19

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
A17			302.2
A18			272.2
A19			286.2



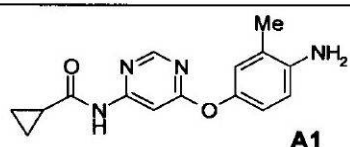
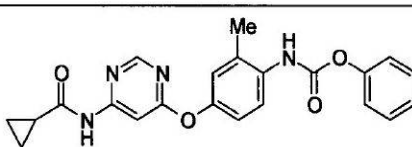
フェニル N-[4-(6-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバメートの合成



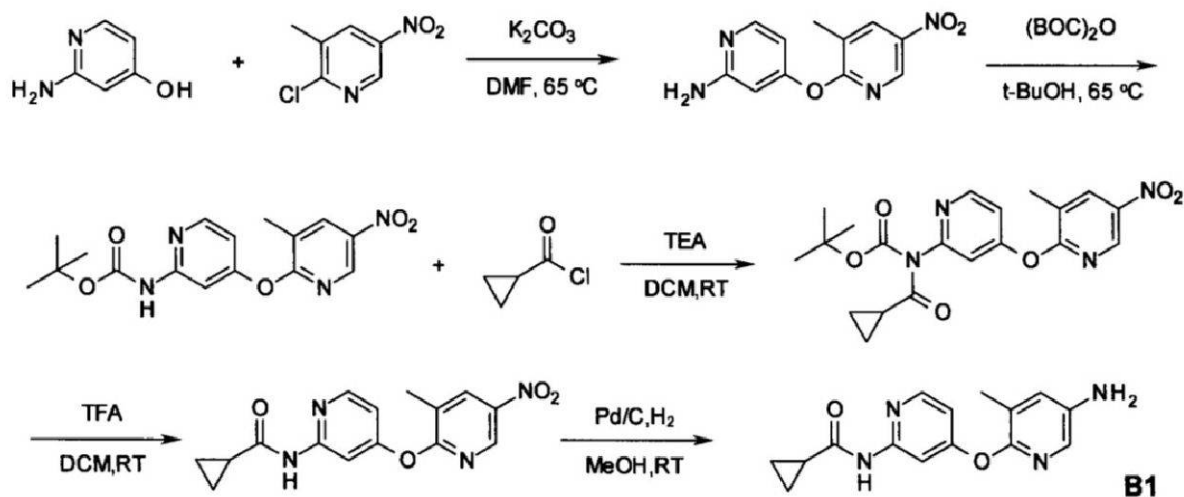
THF(5 mL)とDCM(5 mL)の混合溶液に、N-[6-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド(中間体A1, 500 mg, 1.76 mmol)、ピリジン(280 mg, 3.52 mmol)を加える。0℃まで冷却し、クロロギ酸フェニル(330 mg, 2.11 mmol)を徐々に加える。室温において反応を2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。水で希釈し、DCMで抽出する。有機層を合併した後、順に1M希塩酸、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することにより標題化合物(700 mg, 98.3%)が得られる。MS:(M+1) 273。

【0104】

表A5. 中間体A20

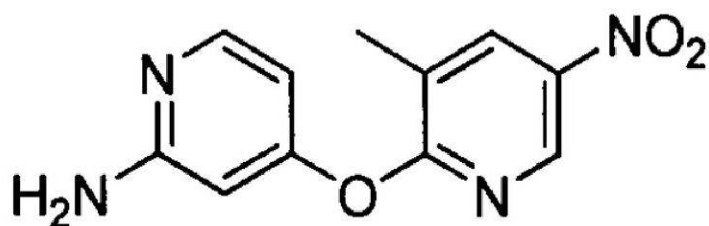
番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
A20			273

中間体Bの調製



10

ステップ1：4-((3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)ピリジン-2-アミンの合成



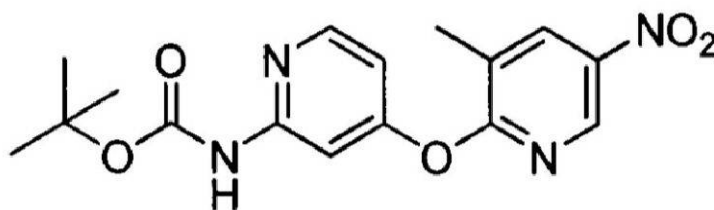
20

無水DMF(50 mL)に、2-アミノピリジン-4-オール(3.3 g, 30 mmol)、2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン(5.17 g, 30 mmol)を混合し、 K_2CO_3 (8.28 g, 60 mmol)を加える。反応を90℃で一晩攪拌する。減圧濃縮により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(3.3 g, 45%)が得られる。MS:(M+1): 247.1。

【0105】

ステップ2：tert-ブチルN-[4-((3-メチル-5-ニトロ-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル]カーバメートの合成

30

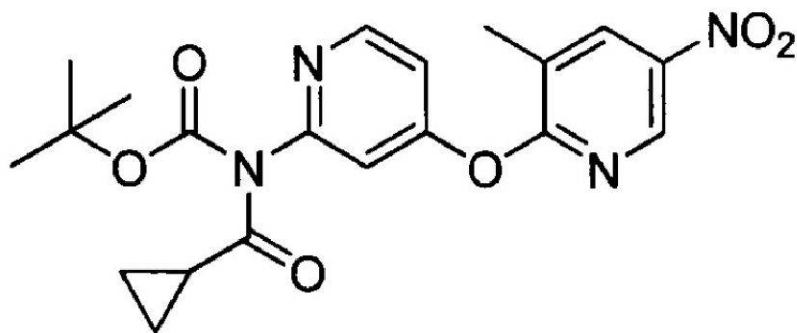


t-BuOH(10 mL)に、4-((3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)ピリジン-2-アミン(400 mg, 1.62 mmol)、 Boc_2O (388 mg, 1.78 mmol)を加える。反応を50℃で12時間攪拌する。濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物(400 mg, 71%)が得られる。MS:(M+1): 347。

40

【0106】

ステップ3：tert-ブチルN-シクロプロパンカルボニル-N-(4-((3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル)カーバメートの合成

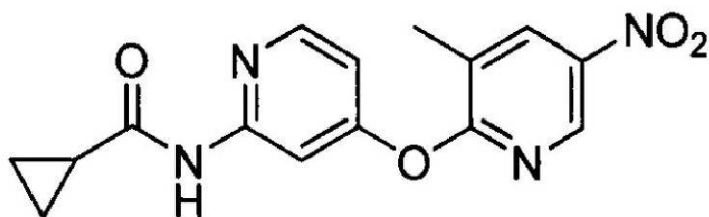


10

無水DCM(5 mL)に、N-[4-((3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)ピリジル]カーバメート(300 mg, 0.87 mmol)、Et₃N(350 mg, 3.47 mmol)を加え、0℃まで冷却し、シクロプロパンカルボニルクロリド(360 mg, 3.47 mmol)を滴下する。室温で2時間攪拌し、濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物(350 mg, 97%)が得られる。MS:(M+1): 415。

【0107】

ステップ4: N-(4-((3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



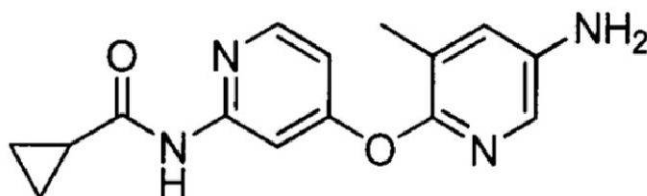
20

DCM(10 mL)に、tert-ブチルN-シクロプロパンカルボニル-N-((4-(3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ)ピリジル)カーバメート(350 mg, 0.84 mmol)を加え、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加える。室温で反応を2時間攪拌する。濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物(260 mg, 98%)が得られる。MS:(M+1): 315。

30

【0108】

ステップ5: N-(4-((5-アミノ-3-メチル-2-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



40

MeOH(5mL)とDCM(5mL)に、N-(4-(3-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル)オキシ-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(269 mg, 0.83 mmol)を溶解する。Pd/C(10%, 104 mg)を加え、H₂で置換する。水素雰囲気下で反応を室温において2時間攪拌する。反応終了後に、N₂で置換し、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(70 mg, 30%)が得られる。MS:(M+1): 285。

【0109】

中間体B2-B9は類似する方法により合成できる(表B1)。

【0110】

表B1. 中間体B1-B9

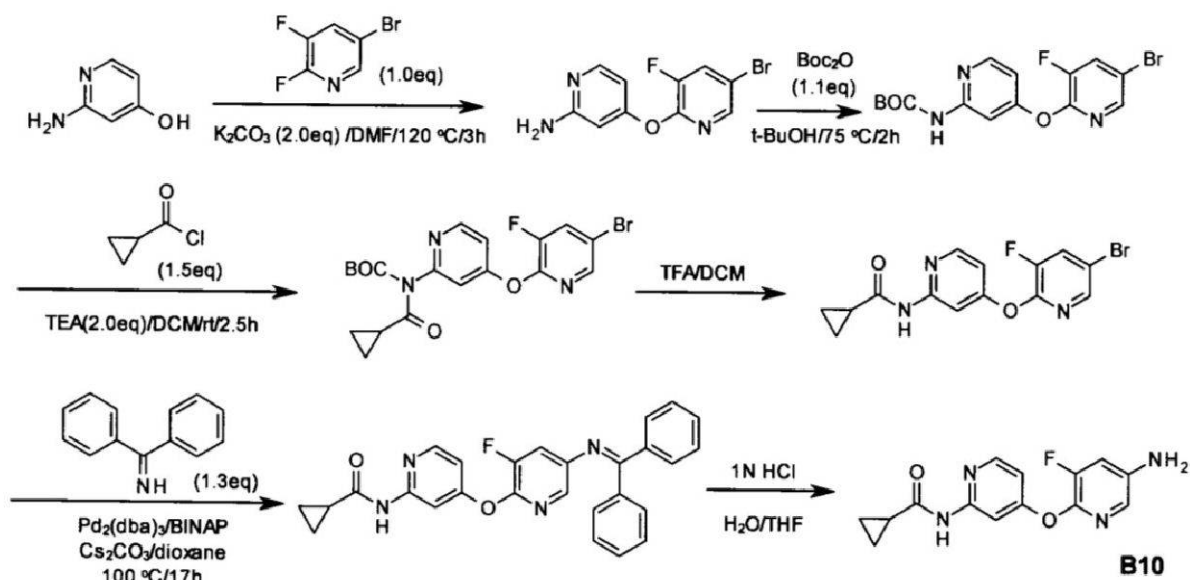
番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
B1			285.2
B2			285.2
B3			NA
B4			NA
B5			271.1
B6			270.2
B7			288
B8			284.2
B9			288

10

20

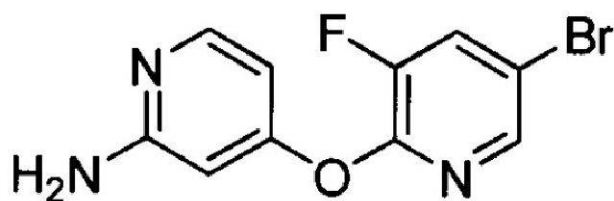
30

40



10

ステップ1：4-((5-ブromo-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシ)ピリジン-2-アミンの合成



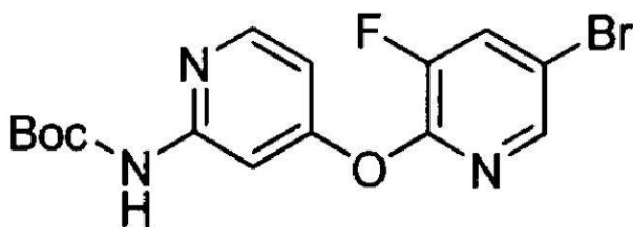
20

DMF(10 mL)に、2-アミノピリジン-4-オール(1.13 g, 10.3 mmol)、5-ブromo-2,3-ジフルオロピリジン(2 g, 10.3 mmol)を混合する。混合物を120℃で3時間攪拌する。TLC(EtOAc: PE =1:1)は反応が終了することを示す。ろ過し、ろ液に水(50 mL)を加え、EtOAc(50 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製により、標題化合物(1.35 g, 46.3%)が得られる。MS:(M+1): 284。

【0111】

30

ステップ2：tert-ブチル N-[4-((5-ブromo-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル] カルバメートの合成

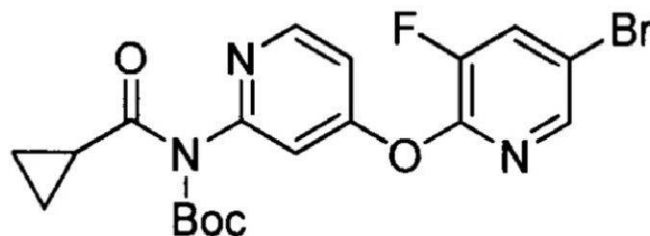


t-BuOH(10 mL)に、ステップ1で得られた化合物(1.35 g, 4.7 mmol)とBoc₂O(1.13 g, 5.2 mmol)を加える。反応を75℃において2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE =1:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮することにより粗生成物(1.8 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

40

【0112】

ステップ3：tert-ブチルN-[4-((5-ブromo-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル]-N-(シクロプロパンカルボニル)カルバメートの合成

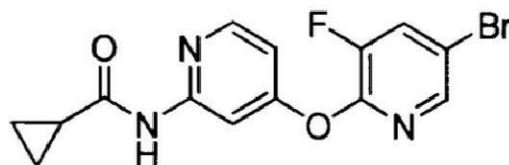


DCM(10 mL)に、ステップ2で得られた化合物(1.8 g, 4.7 mmol)、トリエチルアミン(0.95 g, 9.4 mmol)を加え、そしてシクロプロパンカルボニルクロリド(0.95g, 7.0 mmol)を加える。反応を室温において2.5時間攪拌する。TLC(EtOAc: PE =1:1)は反応が終了することを示す。水(10 mL)を加えて反応を急冷させる。DCM(10 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物(2.14g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

10

【0113】

ステップ4：N-(4-((5-ブromo-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



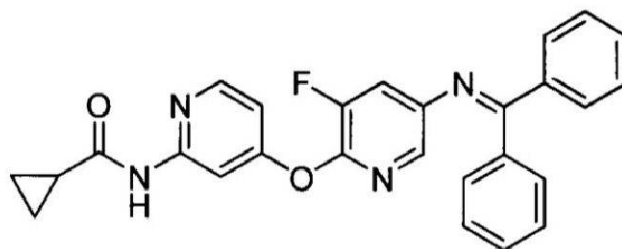
20

ステップ3で得られた粗生成物(2.14 g, 4.7 mmol)を塩酸1,4-ジオキサン溶液(5 M, 10 mL)に溶解する。反応を室温において17時間攪拌する。LC/MSは反応が終了することを示す。減圧下で溶媒を除去し、固体をDCM中に懸濁させ、飽和NaHCO₃溶液を注意深く加える。有機層を分離する。DCMで水層を抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物(0.9 g, ステップ2から54%)が得られる。MS:(M+1): 352。

【0114】

ステップ5：N-(4-((5-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

30

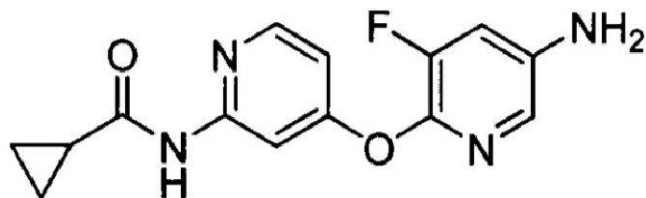


1,4-ジオキサン(10 mL)に、ステップ4で得られた化合物(0.9 g, 2.5 mmol)、ベンゾフェノンイミン(0.59 g, 3.25 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 200 mg, 0.25 mmol]、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 250 mg, 0.375 mmol)、Cs₂CO₃(1.6 g, 5.0 mmol)を加える。窒素雰囲気下で混合物を100℃で16時間攪拌する。室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物(0.8 g, 69%)が得られる。MS:(M+1): 453。

40

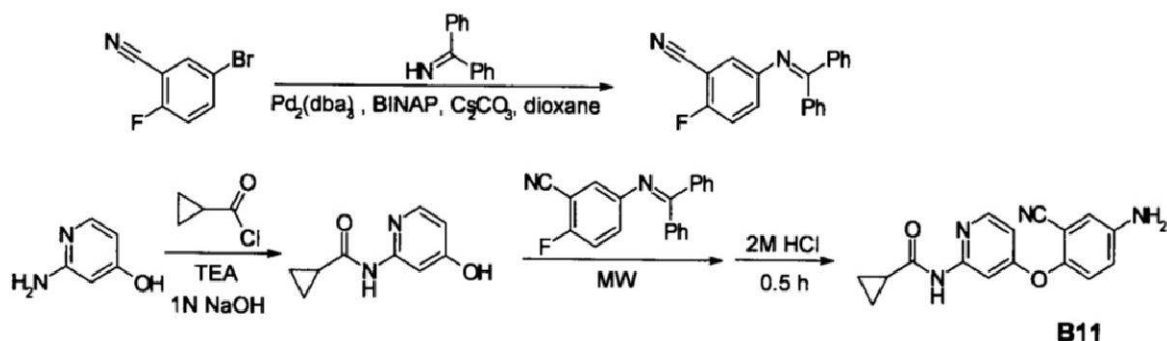
【0115】

ステップ6：N-(4-(5-アミノ-3-フルオロ-2-ピリジル)オキシ-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

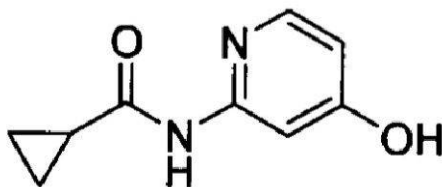


THF(10 mL)に、ステップ5で得られた化合物(0.8 g, 1.77 mmol)を溶解し、水(1 mL)と1 Nの塩酸水溶液(3 mL)を加える。反応を室温において2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE=1:1)は反応が終了することを示す。EtOAcで抽出し、得られた有機層をそれぞれ飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水で洗浄する。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮して粗生成物が得られ、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 5:1)による精製により、標題化合物(0.4 g, 78%)が得られる。

【0116】



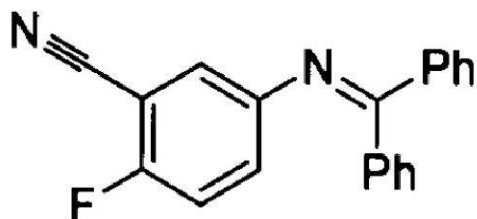
ステップ1：N-(4-ヒドロキシル-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



2-アミノピリジン-4-オール(5 g, 45.4 mmol)をDCM(30 mL)に溶解し、10℃以下に保ちながら、Et₃N(13.8 g, 136 mmol)、そしてシクロプロパンカルボニルクロリド(14.2 g, 136 mmol)を滴下する。加えた後に、反応を室温において16時間攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、得られた残留物をTHF(40 mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液でpH=12に調節する。混合液を3時間攪拌する。濃縮して粗生成物が得られ、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:MeOH = 9:1)による精製により、標題化合物(2.6 g, 32%)が得られる。

【0117】

ステップ2：5-(ベンズヒドリリデンアミノ)-2-フルオロベンズニトリルの合成

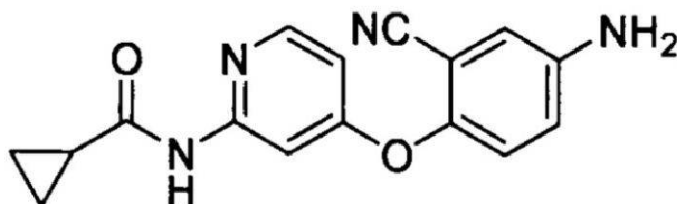


1,4-ジオキサン(20 mL)に、5-ブロモ-2-フルオロ-ベンズニトリル(0.5 g, 2.5 mmol)、ベンゾフェノニミン(0.543 g, 3 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 60 mg, 0.1 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 50 mg, 0.05 mmol]、及びCs₂CO₃(1.6 g, 4.9 mmol)。窒素雰囲気下で反応を110℃で16時間攪拌する。室温まで冷却し、固体をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標

題化合物(0.78 g, 99%)が得られる。MS:(M+1): 301。

【0118】

ステップ3: N-[4-(4-アミノ-2-シアノ-フェノキシ)-2-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミドの合成



10

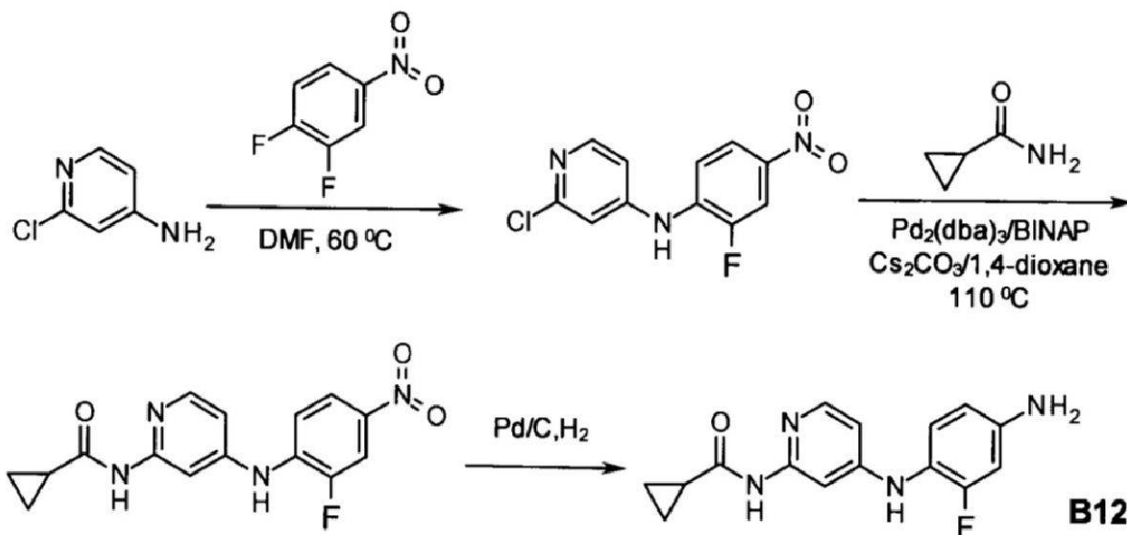
マイクロ波反応容器において、N-(4-ヒドロキシル-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(179 mg, 1 mmol)、5-(ベンズヒドリリデンアミノ)-2-フルオロベンゾニトリル(0.3 g, 1 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.28 g, 2 mmol)、及びDMF(10 mL)を混合する。マイクロ波により反応を150℃で30分間加熱する。TLC(PE: EtOAc= 2:1)は反応が終了することを示す。反応を室温まで冷却する。水(15 mL)を加え、EtOAc(15 mL × 2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗製のイミン中間体を得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、イミン中間体(255 mg, 55.4 %)が得られる。MS:(M+1): 459.3。

【0119】

このイミン中間体をTHF(10 mL)に溶解し、1M 塩酸水溶液(10 mL)を加えて1時間攪拌する。pH=7に調節し、EtOAc(50 mL × 3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物を得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 3:1)による精製により、標題化合物(124 mg, 78 %)が得られる。MS:(M+1): 295.2。

20

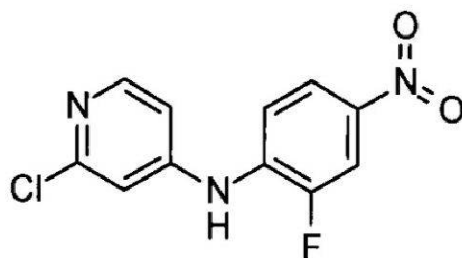
【0120】



30

40

ステップ1: 2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)ピリジン-4-アミンの合成



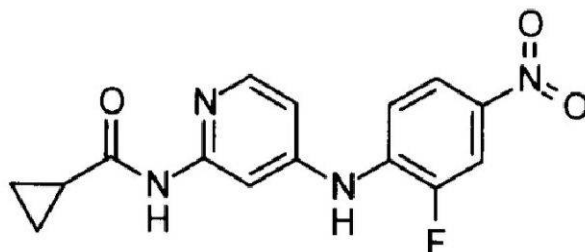
DMF(15 mL)に、2-クロロピリジン-4-アミン(500 mg, 3.9 mmol)、1,2-ジフルオロ-4-ニ

50

トロベンゼン(620 mg, 3.9 mmol)、 Cs_2CO_3 (3.2 g, 9.8 mmol)を加える。反応を110℃において16時間攪拌する。室温まで冷却し、水(100 mL)を加え、EtOAc(15 mL × 3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られ、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製により、標題化合物(280 mg, 27%)が得られる。MS:(M+1): 268.1。

【0121】

ステップ2: N-(4-(2-フルオロ-4-ニトロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



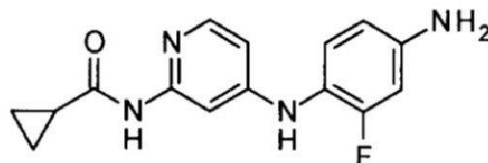
10

50 mLの丸底フラスコにおいて、2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)ピリジン-4-アミン(280 mg, 1.05 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(267 mg, 3.15 mmol)、 Cs_2CO_3 (863 mg, 2.63 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 65 mg, 0.105 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 48 mg, 0.053 mmol)、1,4-ジオキサン(6 mL)を混合し、窒素雰囲気下で100℃で16時間加熱する。反応液を25℃まで冷却し、水(40 mL)を加え、EtOAc(10 mL × 2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られ、クロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc=7:3)による精製により、標題化合物(180 mg, 54%)が得られる。MS:(M+1): 317.1。

20

【0122】

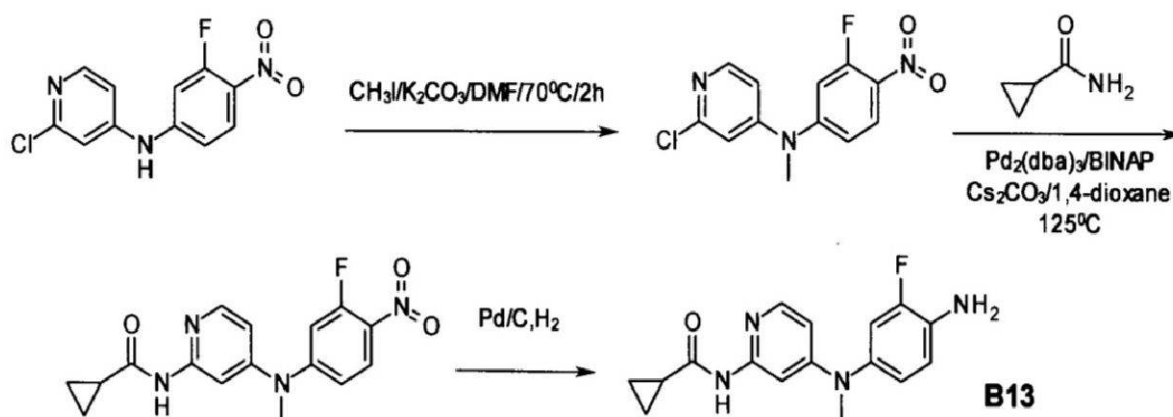
ステップ3: N-(4-(4-アミノ-2-フルオロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



30

ステップ2で得られた化合物(180 mg, 0.57 mmol)をMeOH(6 mL)に溶解し、濡れたPd/C(10%, 70 mg)を加え、 H_2 で置換し、反応を室温において水素雰囲気下で16時間攪拌する。反応終了後、水素を抜き、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物が得られる(100 mg)。粗生成物はさらに精製せずに直接用いられる。MS:(M+1): 287.2。

【0123】

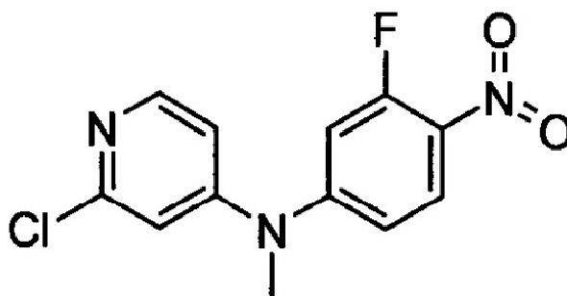


40

B13

50

ステップ1：2-クロロ-N-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-N-メチルピリジン-4-アミンの合成



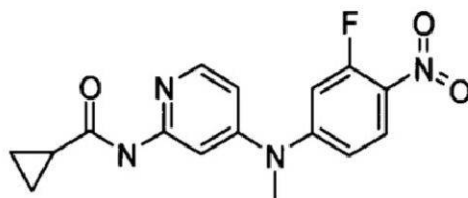
10

DMF(6 mL)に、2-クロロ-N-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)ピリジン-4-アミン(300 mg, 1.12 mmol)、ヨードメタン(174 mg, 1.23 mmol)、と K_2CO_3 (201 mg, 1.45 mmol)を加える。反応を70℃で3時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。反応を0℃まで冷却し、水を加え、EtOAcで抽出する。有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物が得られる(190 mg; 45%)。MS:(M+1): 282.2。

【0124】

ステップ2：N-(4-(3-フルオロ-4-ニトロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

20

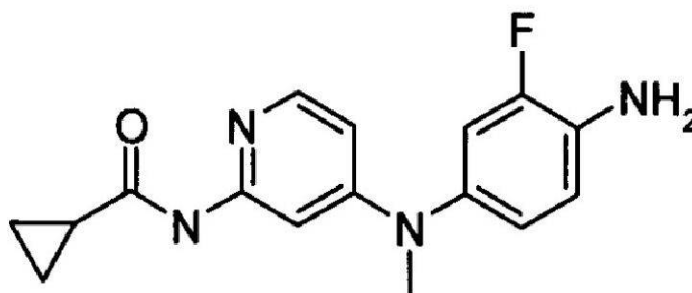


窒素雰囲気下で、1,4-ジオキサン(6 mL)に、2-(クロロ-N-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェニル)-N-メチルピリジン-4-アミン(190 mg, 0.68 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(85 mg, 2.03 mmol)、 Cs_2CO_3 (440 mg, 1.35 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 43 mg, 0.05 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[$Pd_2(dba)_3$, 42 mg, 0.07 mmol]を加える。反応を125℃において16時間加熱する。TLC(EtOAc:PE=2:1)は反応が終了することを示す。室温まで冷却してろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 2:1)による精製により、標題化合物が得られる(160 mg, 71.7%)。MS:(M+1): 331。

30

【0125】

ステップ3：N-(4-((4-アミノ-3-フルオロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



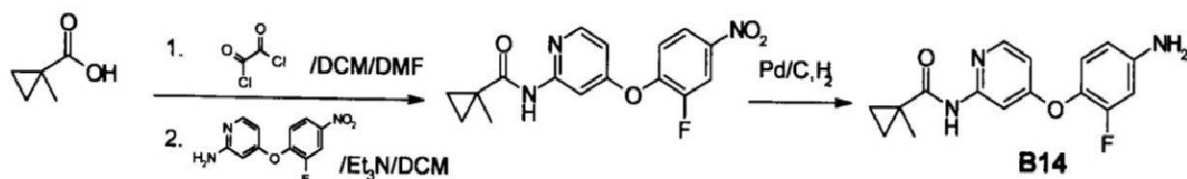
40

ステップ2で得られた化合物(160 mg, 0.48 mmol)をメタノール(15mL)とジクロロメタン(15mL)に溶解する。 Pd/C (10%, 32mg)を加え、水素で置換する。室温において反応を水素雰囲気下で3.5時間攪拌する。LC/MSは反応が終了することを示す。水素を抜き、反応混

50

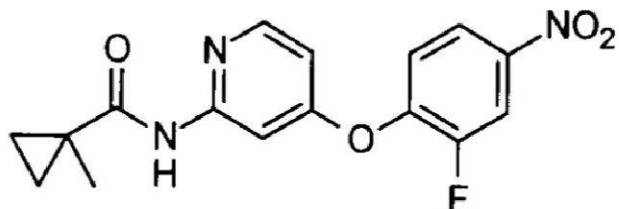
合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる(120 mg)。MS:(M+1): 301。

【0126】



ステップ1: N-(4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-2-ピリジル)-1-メチルシクロプロパンカルボキサミドの合成

10



0℃において、1-メチルシクロプロパンカルボン酸(500 mg, 5.0 mmol)がDCM(10 mL)に溶解した溶液に、塩化オキサリル(760 mg, 6.0 mmol)を徐々に加え、数滴のDMFを入れる。反応を0℃で30 min攪拌し、そして室温で3時間攪拌する。減圧下で揮発物を除去することにより粗製の1-メチルシクロプロパンカルボニルクロリドが得られる。

20

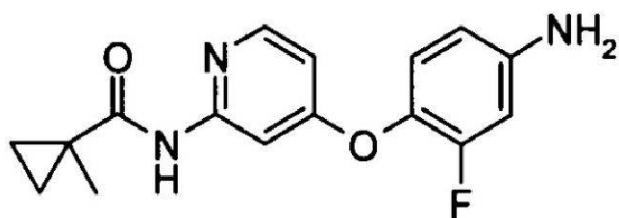
【0127】

0℃において、上記の1-メチルシクロプロパンカルボニルクロリドのDCM溶液を4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)ピリジン-2-アミン(500 mg, 2.0 mmol)とEt₃N(505 mg, 5.0 mmol)のDCM(15 mL)溶液に加える。反応を室温において15時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。混合液を濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物が得られる(160 mg, 24.1%)。MS:(M+1): 332.2。

【0128】

30

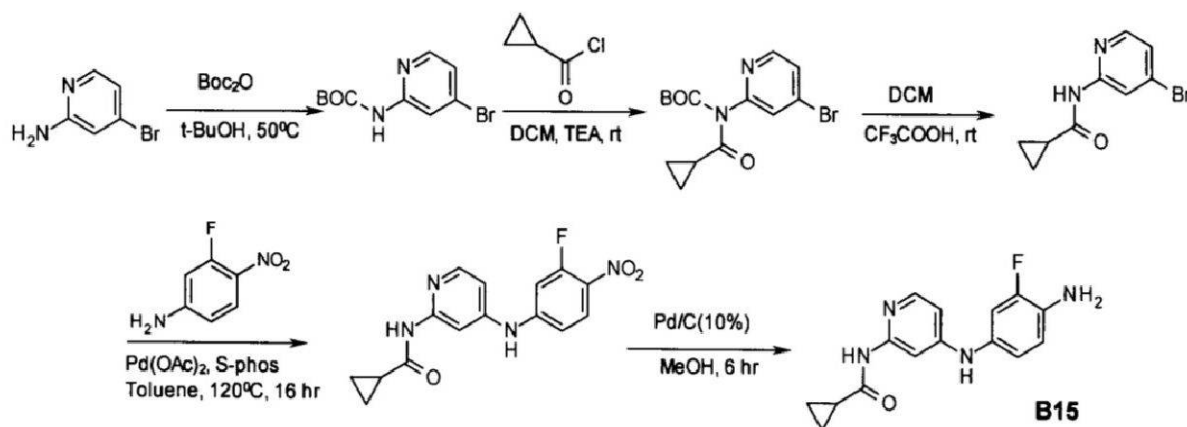
ステップ2: N-(4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-2-ピリジル)-1-メチルシクロプロパンカルボキサミドの合成



DCM(30 mL)にN-(4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-2-ピリジル)-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド(160 mg, 0.48 mmol)を溶解し、Pd/C(10%, 55 mg)を加え、水素で置換する。室温において、反応を水素雰囲気下で2時間攪拌する。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られ(100 mg)、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 302.2。

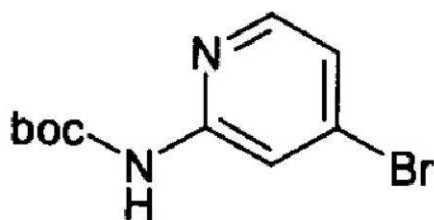
40

【0129】



10

ステップ1: tert-ブチルN-(4-ブロモ-2-ピリジル) tert-ブチルの合成

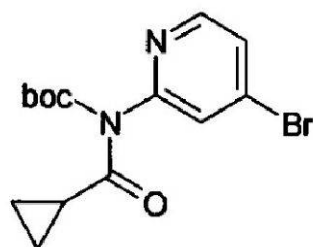


20

2-アミノ-4-ブロモピリジン(1.0 g, 5.8 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーバメート(Boc_2O , 1.4 g, 6.4 mmol)を $t\text{-BuOH}$ (15 mL)に溶解し、混合液を 50°C で一晩加熱する。室温まで冷却し、水(50 mL)に注ぎ、 EtOAc (15 mL $\times$ 3)で抽出する。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮により粗生成物(1.24 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:($\text{M}+1$): 219.0。

【0130】

ステップ2: tert-ブチルN-(4-ブロモ-2-ピリジル)-N-(シクロプロパンカルボニル)カーバメートの合成



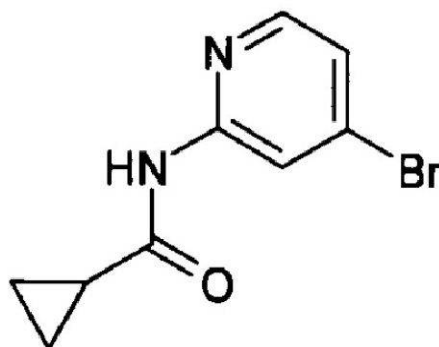
30

0°C において、tert-ブチルN-(4-ブロモ-2-ピリジル)カーバメート(1.24 g, 4.6 mmol)、 Et_3N (1.38 g, 13.68 mmol)の DCM (15 mL)溶液中に、シクロプロパンカルボニルクロリド(1.42 g, 13.68 mmol)を徐々に加える。滴下終了後に、反応を室温において2時間攪拌する。反応混合液を水(50 mL)に注ぎ、 EtOAc (15 mL $\times$ 3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮により粗生成物(1.55 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:($\text{M}+1$): 241.0。

40

【0131】

ステップ3: N-(4-ブロモ-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



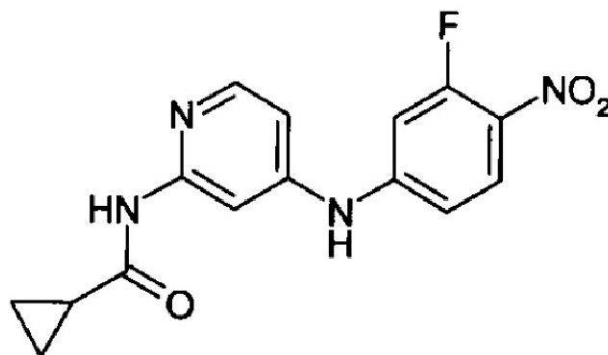
10

tert-ブチルN-(4-ブロモ-2-ピリジル)-N-(シクロプロパンカルボニル)カーバメート(900 mg, 2.8 mmol)をDCM(8 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(4 mL)を徐々に加える。反応を室温において3時間攪拌する。反応混合液を水(50 mL)に注ぎ、飽和NaHCO₃溶液でpH=7まで調節する。EtOAc(15 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物(670 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 243.1。

【0132】

ステップ4: N-(4-(3-フルオロ-4-ニトロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

20



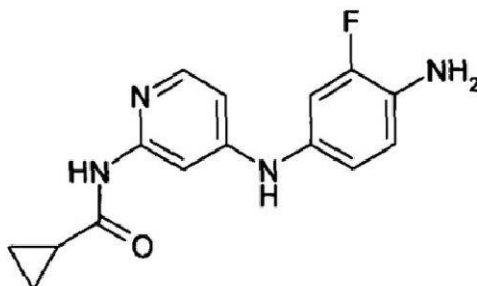
窒素雰囲気下で、N-(4-ブロモ-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(460 mg, 1.9 mmol)、3-フルオロ-4-ニトロアニリン(359 mg, 2.3 mmol)、酢酸パラジウム(II)(Pd(OAc)₂, 43.2 mg, 0.19 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(S-Phos, 158 mg, 0.38 mmol)、Cs₂CO₃(1.2 g, 3.8 mmol)、及び無水トルエン(10 mL)を混合する。混合液を窒素雰囲気下で120℃において16時間攪拌する。室温まで冷却し、反応混合液を水(50 mL)に注ぎ、EtOAc(15 mL×3)で抽出し、有機層を合併して無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られ、クロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc=54:46)による精製により、標題化合物(160 mg, 22%)が得られる。MS:(M+1): 317.2。

30

【0133】

ステップ5: N-(4-(4-アミノ-3-フルオロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

40

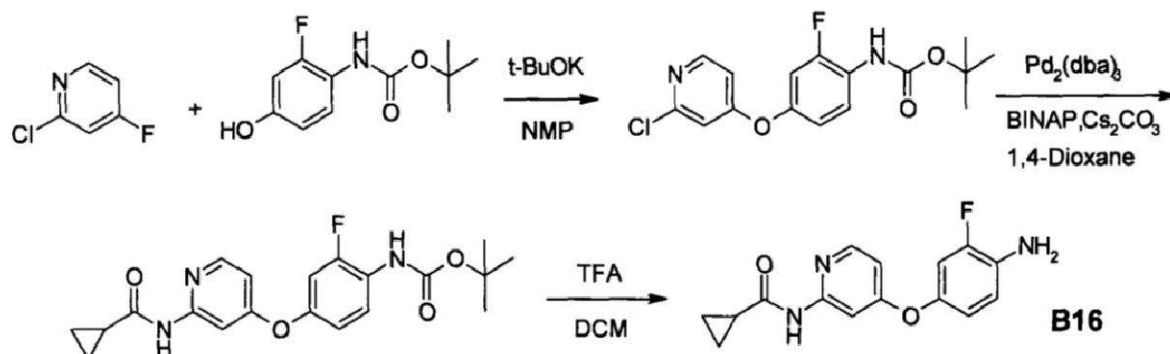


N-(4-(3-フルオロ-4-ニトロ-アニリノ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(16

50

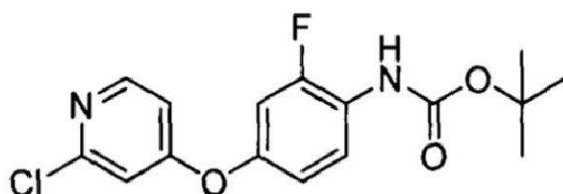
0 mg, 0.51 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、濡れたPd/C(10%, 60 mg)を加え、水素で置換してから水素雰囲気下で反応を室温において6時間攪拌する。水素を抜き、混合液をろ過する。ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物(140 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 287.2。

【0134】



10

ステップ1: tert-ブチルN-(4-((2-クロロ-4-ピリジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)カーバメートの合成



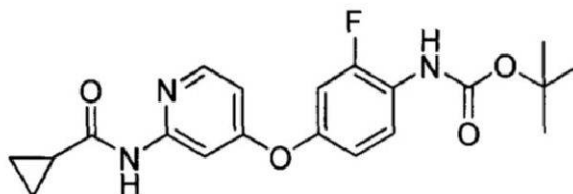
20

tert-ブチルN-(2-フルオロ-4-ヒドロキシルフェニル)カーバメート (10.47 g, 46.1 mmol)をN-メチル-2-ピロリドン(NMP, 100 mL)に溶解し、t-BuOK(5.67 g, 50.5 mmol)を加えて0℃で30 min攪拌する。2-クロロ-4-フルオロピリジン(5.5 g, 41.9 mmol)を加え、窒素雰囲気下で70℃で12時間攪拌する。水で急冷し、EtOAc(300 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(300 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製により、標題化合物が得られる(11.23 g, 79.5%)。MS:(M+1): 339。

30

【0135】

ステップ2: tert-ブチルN-(4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-4-ピリジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)カーバメートの合成



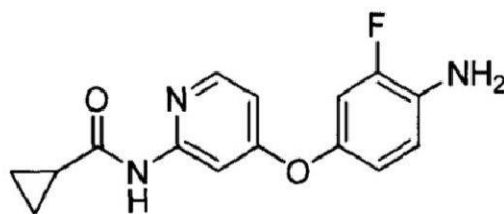
40

1,4-ジオキサン(240 mL)に、tert-ブチルN-(4-((2-クロロ-4-ピリジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)カーバメート(13 g, 14.7 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(8.1 g, 36.7 mmol)を溶解する。窒素雰囲気下で、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)[Pd₂(dba)₃, 1.75 g, 0.73 mmol]、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 2.38 g, 1.47 mmol)、とCs₂CO₃(24.8 g, 29.4 mmol)を加える。100℃において反応を12時間攪拌する。室温まで冷却し、ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:EtOAc= 1:5)による精製により、標題化合物(12.14 g, 83.2%)が得られる。MS:(M+1): 388。

【0136】

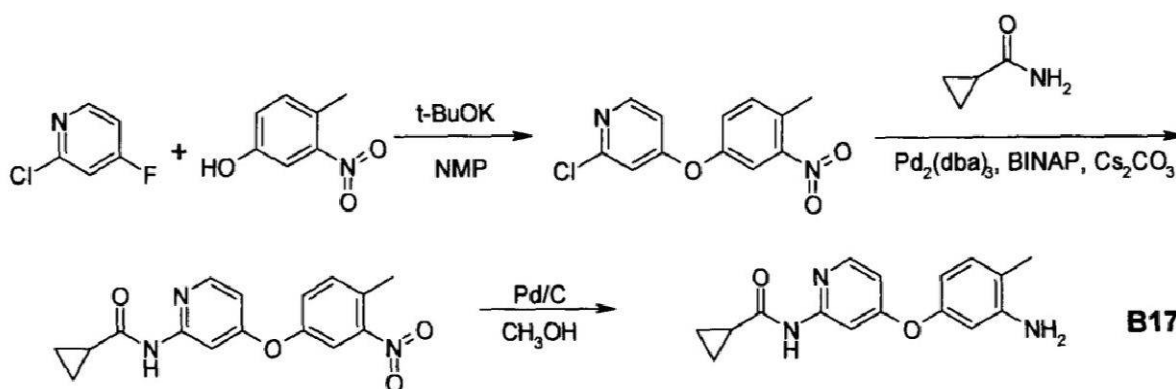
ステップ3: N-(4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

50

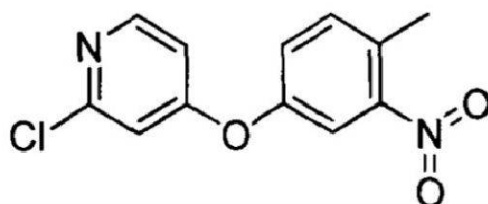


DCM(280 mL)に、tert-ブチルN-(4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジル)オキシ)-2-フルオロ-フェニル) カーバメート(12.14 g, 31.28 mmol)を溶解し、トリフルオロ酢酸(35 mL)を加える。室温下で反応を5時間攪拌する。減圧下で揮発物を除去する。EtOAc(300 mL)で抽出し、飽和NaHCO₃溶液(300 mL×2)、食塩水(300 mL×2)で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(7 g, 78.4%)が得られる。MS:(M+1): 288。

【0137】



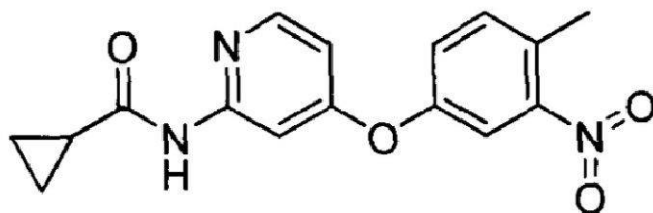
ステップ1: 2-クロロ-4-(4-メチル-3-ニトロ-フェノキシ)ピリジンの合成



4-メチル-3-ニトロフェノール(6.95 g, 45.46 mmol)とt-BuOK(5.94 g, 53.03 mmol)をN-メチルピロリジン-2-オン(100 mL)に加え、30分間攪拌し、そして2-クロロ-4-フルオロピリジン(5 g, 37.88 mmol)を加えて反応を70℃で一晩攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 3:1)は反応が終了することを示す。反応混合液に水(250 mL)を加え、EtOAc(100 mL×4)で抽出し、有機層を合併し、水、食塩水でそれぞれ洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製により、標題化合物(5.8 g, 58%)が得られる。MS:(M+1): 265.1。

【0138】

ステップ2: N-(4-(4-メチル-3-ニトロ-フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

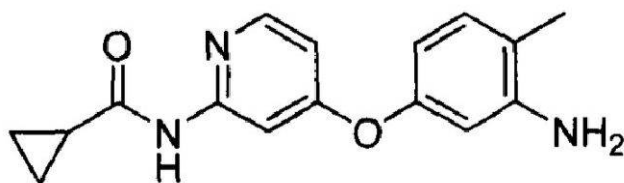


ステップ1で得られた化合物(5.0 g, 18.87 mmol)、シクロプロパンカルボキサミド(4.81 g, 56.61 mmol)を1,4-ジオキサン(100 mL)に加える。窒素雰囲気下で、トリス(ジベ

ンジリデンアセトン)ジパラジウム[$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.86 g, 0.94mmol]、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 1.17 g, 1.89 mmol)、 Cs_2CO_3 (12.27 g, 37.74mmol)を加える。窒素雰囲気下で反応を100℃で一晩攪拌する。TLC(PE:EtOAc = 2:1)は反応が終了することを示す。反応を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製により、標題化合物(3.0 g, 51%)が得られる。MS:(M+1): 314.2。

【0139】

ステップ3: N-(4-(3-アミノ-4-メチル-フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



10

上記のニトロ化合物(3.0 g, 9.6 mmol)をMeOH(150 mL)に溶解し、Pd/C(10%, 0.9 g)を溶液に加え、水素で置換して水素雰囲気下で反応を室温において一晩攪拌する。TLC(PE:EtOAc = 2:1)は反応が終了することを示す。ろ過してろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:2)による精製により、標題化合物(1.90 g, 70%)が得られる。MS:(M+1): 284.2。

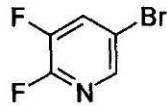
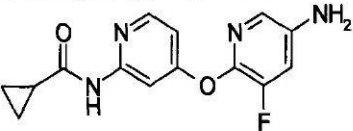
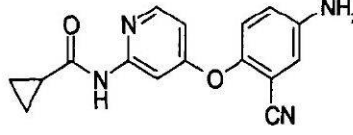
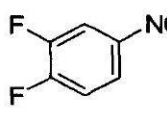
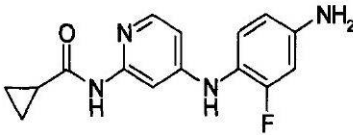
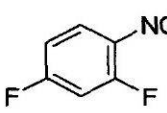
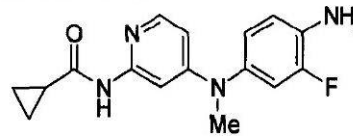
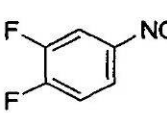
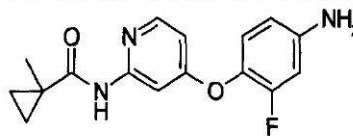
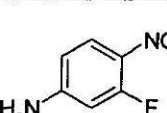
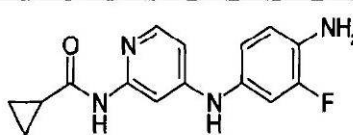
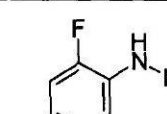
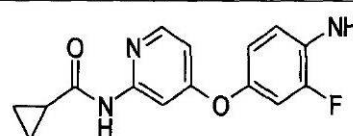
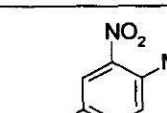
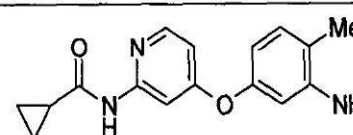
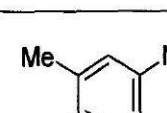
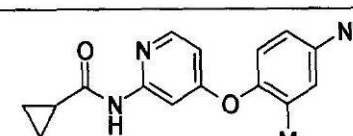
20

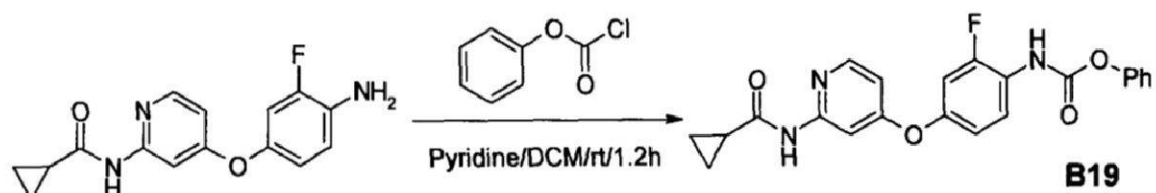
【0140】

中間体B18は類似する方法により合成できる(表B2)。

【0141】

表B2. 中間体B10-B18

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
B10			289.1
B11			295.2
B12			287.2
B13			301
B14			302.2
B15			287.2
B16			288
B17			284.2
B18			284.2



ステップ1：フェニルN-(4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリジル)オキシ)-2-フルオロフェニル)カーバメートの合成

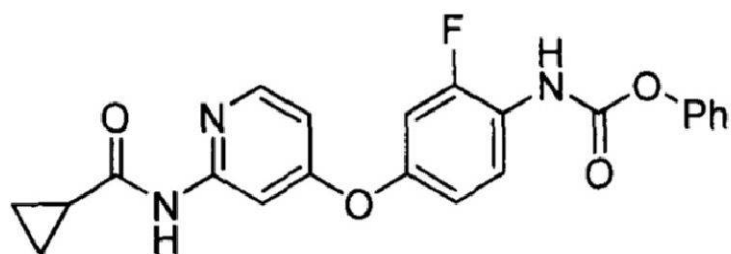
10

20

30

40

50



化合物N-(4-(4-アミノ-3-フルオロ-フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(500 mg, 1.7 mmol)、DCM(8 mL)、とピリジン(345 mg)を混合して、0-5℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(350 mg, 2.2 mmol)のDCM(1 mL)溶液を加える。室温下で1時間半攪拌する。TLC(EtOAc:PE=1:1)は反応が終了することを示す。反応を水(5 mL)で急冷させる。有機層を1N HCl溶液、飽和NaHCO₃溶液と食塩水でそれぞれ洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過して濃縮することにより粗生成物(710 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 408。

【0142】

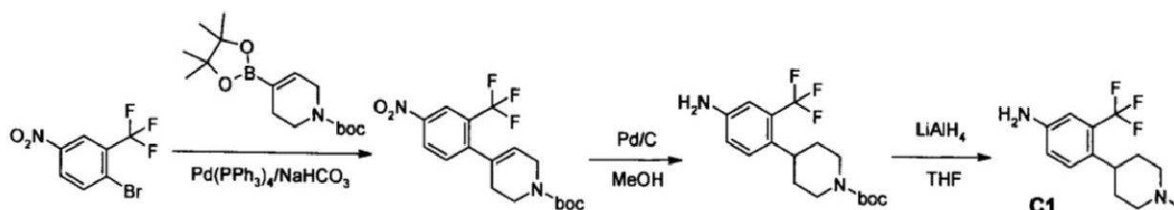
中間体B20-21は類似する方法により合成できる(表B3)。

【0143】

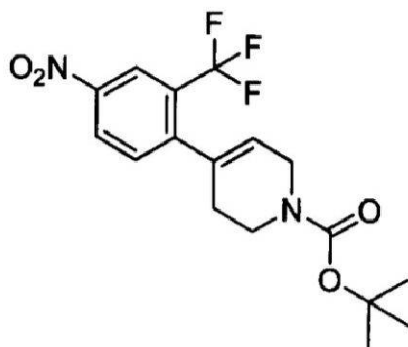
表B3. 中間体B19-B21

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
B19	 B16	 B19	408
B20	 B7	 B20	408
B21	 B6	 B21	NA

中間体Cの調製



ステップ1: tert-ブチル4-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート合成



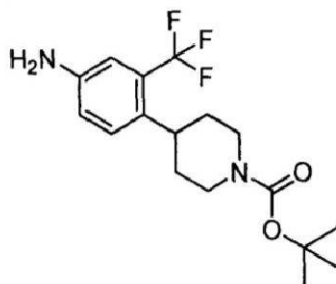
10

2-ブロモ-5-ニトロベンゾトリフルオリド (250 mg, 0.926 mmol) をジオキサン (3 mL) に加え、そして窒素雰囲気下で tert-ブチル 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)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (207 mg, 0.926 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム [Pd(PPh₃)₄, 35 mg, 0.03 mmol] と飽和重曹溶液 (1 mL) を加える。反応混合液を 120℃ で一晩反応する。TLC (PE: EtOAc = 5:1) は反応が終了することを示す。混合液を EtOAc 層と水層に分け、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して、ろ液を減圧濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、PE:EtOAc = 5:1) により精製し、目的生成物 (289 mg, 84%) が得られる。

【0144】

ステップ2: tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20



tert-ブチル 4-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (289 mg, 0.776 mmol)、MeOH (50 mL) と Pd/C (10%, 25 mg) の混合物を水素雰囲気下で 30 時間攪拌する。水素を抜き、混合物をろ過して、ろ液を減圧濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE:EtOAc = 5:1) により精製し、目的生成物 (151 mg, 84%) が得られる。

30

【0145】

ステップ3: 4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

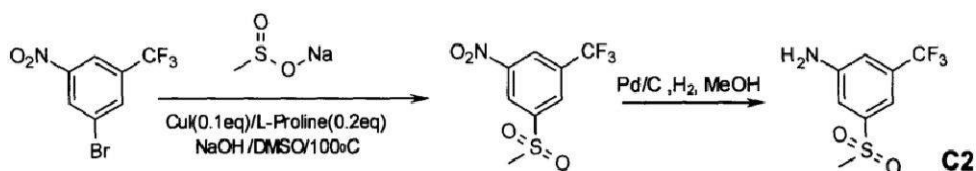


40

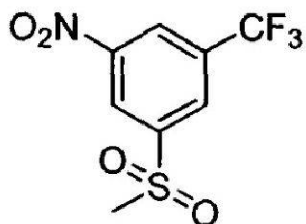
0℃において、tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (151 mg, 0.438 mmol) の THF (3 mL) 混合液に LiAlH₄ (66.5 mg, 1.75 mmol) を加え、室温下で反応混合物を一晩攪拌する。15%の水酸化ナトリウム溶液で反応を急冷させ、ろ過して、ろ液を減圧濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM:MeOH = 15:1) により精製して目的生成物 (70 mg, 56%) が得られる。MS: (M+1): 259.1。

【0146】

50



ステップ1：1-(メタンスルホニル)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンの合成



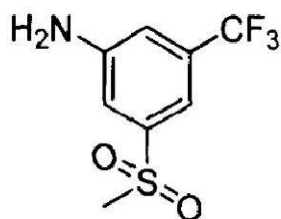
10

100℃において、1-ブromo-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(6 g, 22.2 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム(2.8 g, 26.7 mmol)、ヨウ化第一銅(0.5 g, 2.22 mmol)、L-プロリン(0.5 g, 4.44 mmol)と水酸化ナトリウム(0.088 g, 4.44 mmol)の混合物をDMSO(20 mL)の中で、窒素雰囲気下で15時間攪拌する。水を加え、酢酸エチル(200 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、混合物を減圧濃縮する。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して目的化合物(2 g, 33.3%)が得られる。

20

【0147】

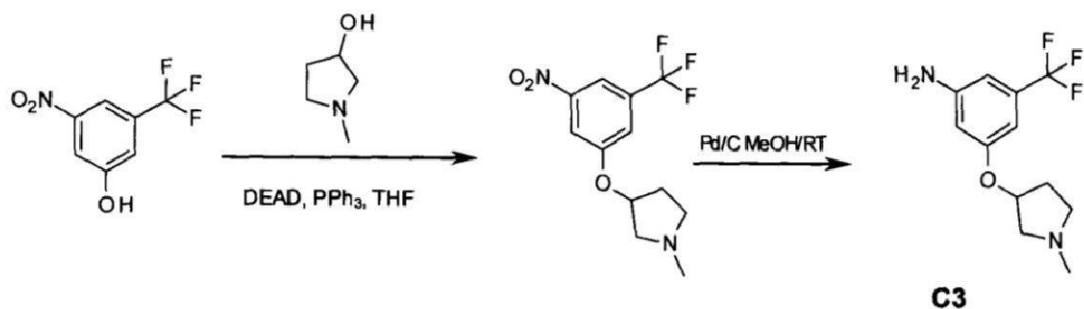
ステップ2：3-(メタンスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成



30

室温において、1-(メチルスルホニル)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2 g, 7.43 mmol)、Pd/C(10%, 500 mg)の混合物をメタノール(100 mL)の中で、水素雰囲気下で15時間攪拌する。固体をろ去してろ液を減圧濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:PE = 1:5)により精製して目的化合物(1.3 g, 73%)が得られる。MS:(M+23): 262.0。

【0148】



40

ステップ1：1-メチル-3-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピロリジンの合成



10

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール(1.6 g, 7.7 mmol)、1-メチルピロリジン-3-オール(940 mg, 9.3 mmol)、トリフェニルホスフィン(3.4 g, 11.6 mmol)をTHF(20 mL)に加え、氷浴にて攪拌し、そしてジエチルアゾジカルボン酸エステル(DEAD, 2.0 g, 11.6 mmol)を加える。混合物を周囲温度において15時間攪拌する。水(100 mL)を加え、そして酢酸エチル(100 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ過してろ液を濃縮することにより粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH=20:1)による精製により、目的化合物(1.5 g, 67%)が得られる。MS:(M+1): 291.1。

【0149】

ステップ2: 3-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

20



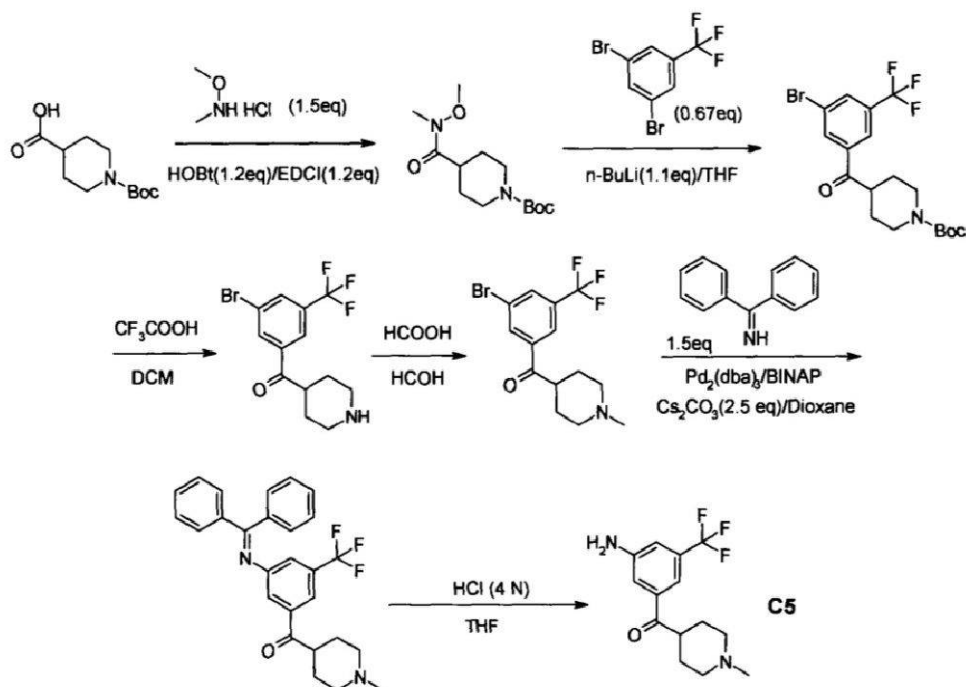
30

1-メチル-3-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピロリジン(1.54 g, 5.31 mmol)のメタノール(10 mL)溶液中にPd/C(10%, 400 mg)を加える。室温において、混合物を水素雰囲気下で15時間攪拌する。固体をろ去してろ液を濃縮することで粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、目的化合物(900 mg, 65%)が得られる。MS:(M+1): 261.1。

【0150】

中間体C4は類似する方法により合成できる(表C1)。

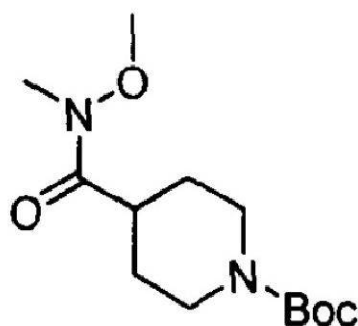
【0151】



10

ステップ1: tert-ブチル4-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート
の合成

20



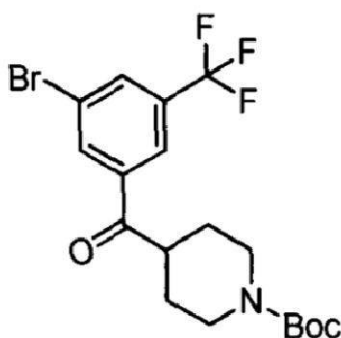
30

0℃において、N-Boc-ピペリジン-4-カルボン酸(4 g, 17.4 mmol)のDMF(50 mL)溶液中に、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(2.52 g, 26 mmol)、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBt)(2.8 g, 20.8 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI・HCl)(4 g, 20.8 mmol)、と4-メチルモルホリン(5.28 g, 52 mmol)を加え、室温下で混合液を一晩攪拌する。TLC(PE: EtOAc = 1:1)は反応が終了することを示す。酢酸エチル層と水層に分け、有機層を合併して食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してろ液を減圧濃縮することにより粗生成物(4.5 g, 95%)が得られ、さらに精製せずに次のステップに用いられる。

【0152】

ステップ2: tert-ブチル4-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシレート
の合成

40



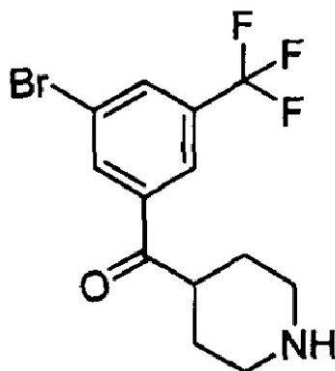
50

-78℃において、1,3-ジブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1 g, 3.28 mmol)のTHF(15 mL)溶液中に、n-ブチルリチウム(2.5 N, 1.44 mL)を加え、-78℃で混合液を1時間攪拌する。そして混合物にステップ1で得られたtert-ブチル 4-(メトキシ(メチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.4 g, 4.92 mmol)を加えて続けて攪拌する。TLC(PE: EtOAc = 5:1)は反応が終了することを示す。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で急冷させる。EtOAc層と水層に分け、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH = 20:1)による精製により生成物(387 mg, 27%)が得られる。MS:(M+1): 436。

【0153】

10

ステップ3: (3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ピペリジン-4-イル)メタノンの合成



20

0℃において、tert-ブチル-4-(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(387 mg, 0.88 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液中にトリフルオロ酢酸のジクロロメタン(20%, 5 mL)溶液に加え、混合液を攪拌する。TLC(PE: EtOAc = 5:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮で乾燥させ粗生成物(400 mg, 100%)が得られ、直接次のステップに用いられる。MS:(M+1): 336.0。

【0154】

ステップ4: (3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノンの合成

30

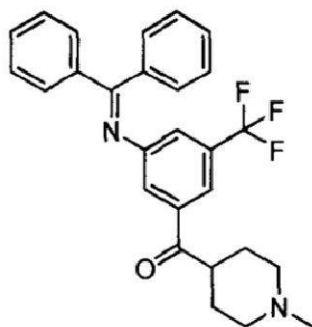


40

100℃において、(3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(ピペリジン-4-イル)メタノン(400 mg, 0.96 mmol)、ギ酸(1 mL)とホルムアルデヒド(1 mL)の混合物を一晩攪拌する。反応終了後に、減圧濃縮することにより粗生成物(250 mg, 77%)が得られ、さらに精製せずに次のステップに用いられる。

【0155】

ステップ5: (3-(ジフェニルメチレンアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノンの合成



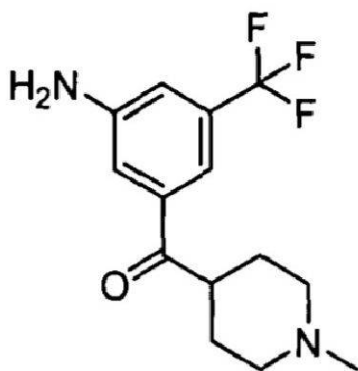
10

(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノン(251 mg, 0.717 mmol)のジオキサン(5 mL)溶液中に、ベンゾフェノンイミン(195 mg, 1.07 mmol)、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 37 mg, 0.059 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 25 mg, 0.027 mmol)と炭酸セシウム(585 mg, 1.79 mmol)を加え、そして反応混合液を100℃において一晩攪拌する。反応終了後に、ろ過してろ液を減圧濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1)により精製し、生成物(210 mg, 65%)が得られる。MS:(M+1): 451.2。

【0156】

ステップ6: (3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノンの合成

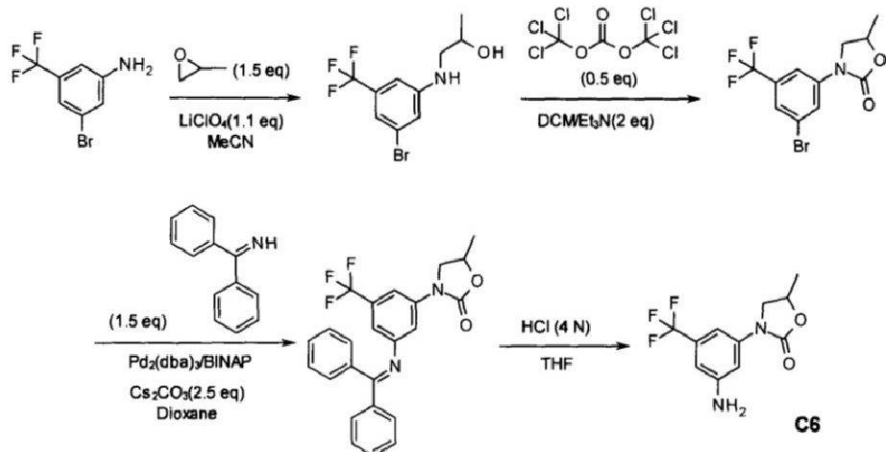
20



30

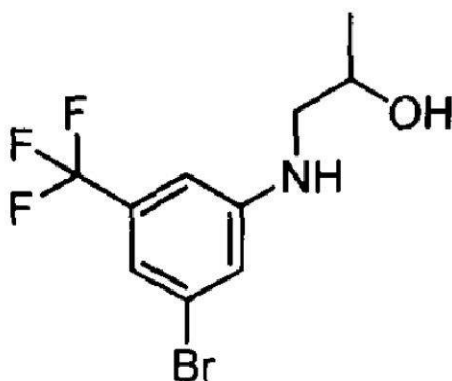
氷浴の中で、(3-(ジフェニルメチレンアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノン(210 mg, 0.47mmol)をTHF(2 mL)に溶解し、塩酸(4 N, 0.5 mL)を加え、室温において1時間攪拌する。TLC(PE: EtOAc = 1:1)は反応が終了することを示す。混合液をEtOAc層と水層に分ける。水層を集め、水酸化ナトリウム溶液でpH=9に調節し、酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物(78 mg, 59%)が得られる。MS:(M+1): 287.1。

【0157】



10

ステップ1：1-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)プロパン-2-オールの合成



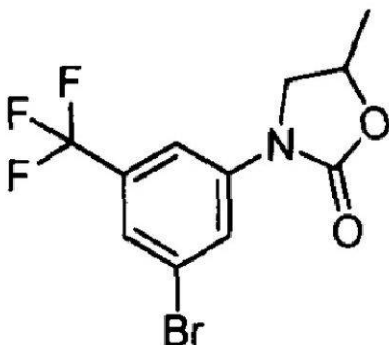
20

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(100 mg, 0.416 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液中に、酸化プロピレン(36 mg, 0.624 mmol)と過塩素酸リチウム(56 mg, 0.458 mmol)を加え、周囲温度において反応混合液を一晩攪拌する。反応終了後に、混合液を減圧濃縮する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 5:1)により精製し、生成物(136 mg, 100%)が得られる。

30

【0158】

ステップ2：3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オンの合成



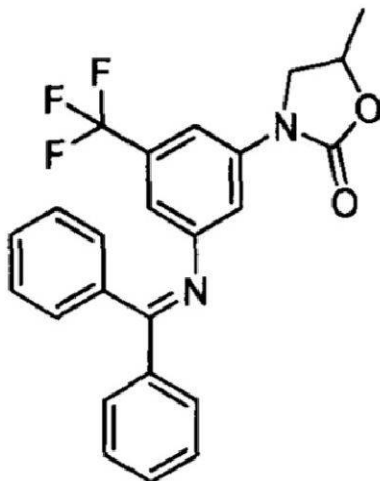
40

1-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)プロパン-2-オール(500 mg, 1.68 mmol)のジクロロメタン(8 mL)溶液にトリエチルアミン(339 mg, 3.35 mmol)とトリホスゲン(250 mg, 0.838 mmol)を加え、周囲温度において反応混合液を一晩攪拌する。反応混合液をジクロロメタン層と水層に分け、有機層を分離し、水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1)による精製により、生成物(530 mg, 97%)が得られる。MS:(M+1): 324.0。

50

【0159】

ステップ3：3-(3-(ジフェニルメチレンアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オンの合成



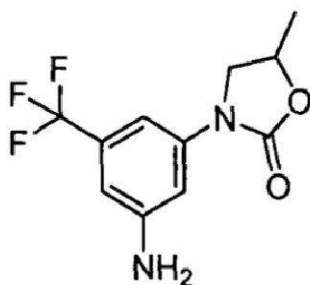
10

3-(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(430 mg, 1.32 mmol)のジオキサン(5 mL)溶液中に、ベンゾフェノニイミン(3.56 g, 2 mmol)、(±)2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 43 mg, 0.069 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 90 mg, 0.098mmol]と炭酸セシウム(858 mg, 2.63 mmol)を加える。100℃において、混合液を窒素雰囲気下で一晩攪拌する。TLC(PE: EtOAc = 1:1)は反応が終了することを示す。ろ過してろ液を濃縮することで粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1)による精製により、生成物(500 mg, 89%)が得られる。

20

【0160】

ステップ4：3-(3-(アミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オンの合成

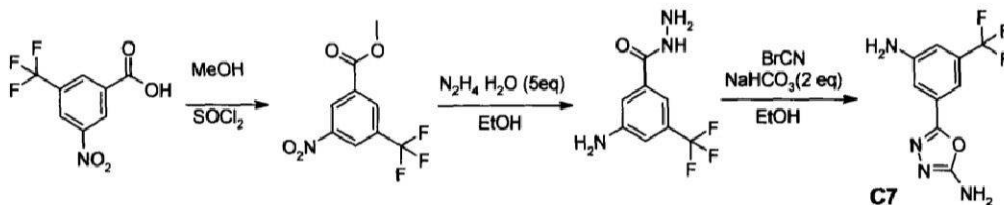


30

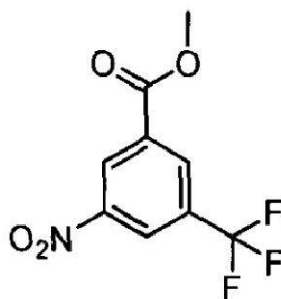
氷浴の中で、上記のイミン(310 mg, 0.731 mmol)のTHF(5 mL)溶液中に塩酸(4 N, 1 mL)を加える。周囲温度において反応を半時間攪拌する。TLC(PE: EtOAc = 1:1)は反応が終了することを示す。混合液を水層と酢酸エチル層に分け、水層を集め、水酸化ナトリウム溶液でpH=9に調節する。水層を酢酸エチルで三回抽出し、有機層を合併し、水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することで粗生成物(170 mg, 89%)が得られる。MS:(M+1): 261.0。

40

【0161】



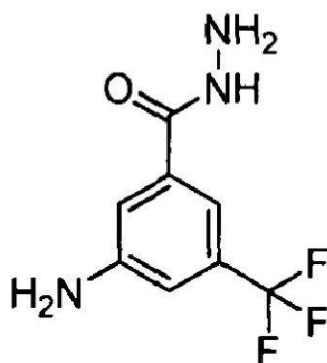
ステップ1：3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルの合成



3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.5 g, 6.4 mmol)のメタノール(20 mL)溶液中に塩化チオニル(2 mL)を滴下し、5時間還流する。TLC(PE: EtOAc = 1:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮することで粗生成物(1.8 g, 100%)が得られ、さらに精製せずに次のステップに用いられる。

【0162】

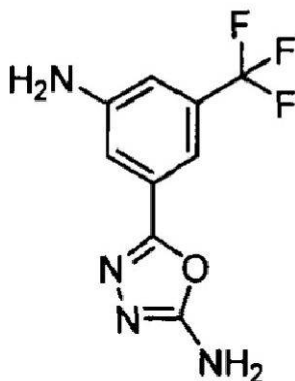
ステップ2：3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジドの合成



3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(1.8 g, 12 mmol)、エタノール(6 mL)と80% (w/w) ヒドラジン(10 mL)を混合し、一晩還流する。混合液を濃縮し、得られた残留物を酢酸エチル層と水層に分け、有機層を集めて炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することで粗生成物(1.23 g, 77%)が得られ、さらに精製せずに次のステップに用いられる。

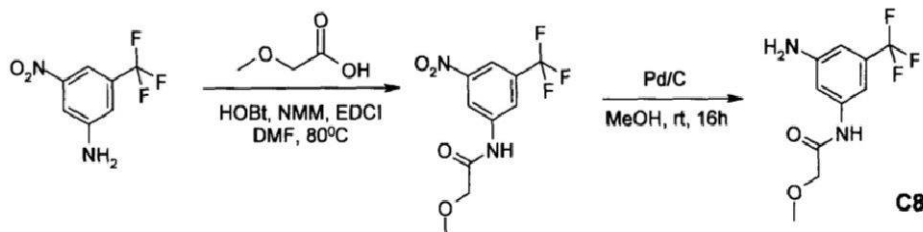
【0163】

ステップ3：5-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミンの合成



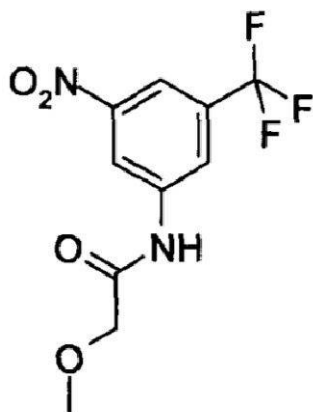
3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド(400 mg, 1.6 mmol)のエタノール(5 mL)溶液中に炭酸水素ナトリウム(270 mg, 3.21 mmol)と臭化シアン(187 mg, 1.76 mmol)を加え、5時間還流する。TLC(PE: EtOAc= 1:1)は反応が終了することを示す。混合液を濃縮し、EtOAc層と水層に分け、有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することで粗生成物が得られる。酢酸エチルにおける結晶化により純生成物(280 mg, 63%)が得られる。

【0164】



ステップ1：2-メトキシ-N-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミドの合成

10



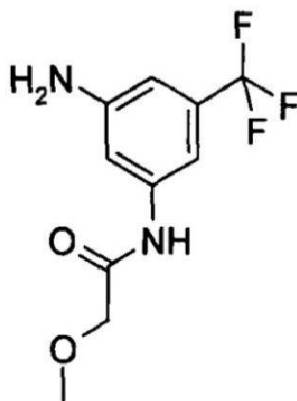
20

80℃において、3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(500 mg, 2.4 mmol)、2-メトキシ酢酸(220 mg, 2.4 mmol)、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBT, 324 mg, 2.4 mmol)、N-メチルモルホリン(NMM, 480 mg, 4.8 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI・HCl, 920 mg, 4.8 mmol)をDMF(8 mL)の中で16時間攪拌する。反応混合液を室温まで冷却し、水(100 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出し、有機層を集めて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1 5:85)による精製により、目的化合物が得られる(260 mg, 39%)。

30

【0165】

ステップ2：N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシアセトアミドの合成



40

2-メトキシ-N-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(100 mg, 0.36 mmol)のメタノール(6 mL)溶液にPd/C(10%, 30 mg)を加え、混合物を水素雰囲気下で室温において16時間攪拌する。固体をろ去し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物(89 mg, 100%)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

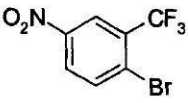
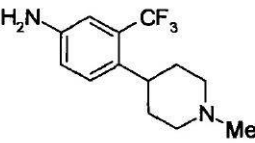
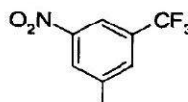
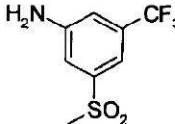
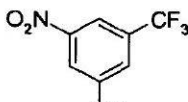
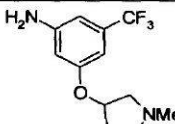
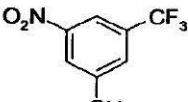
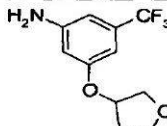
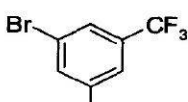
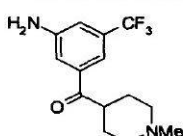
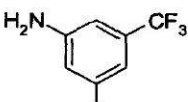
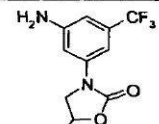
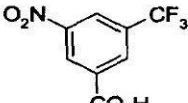
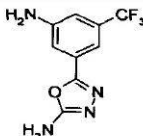
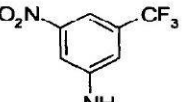
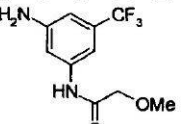
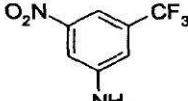
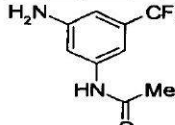
【0166】

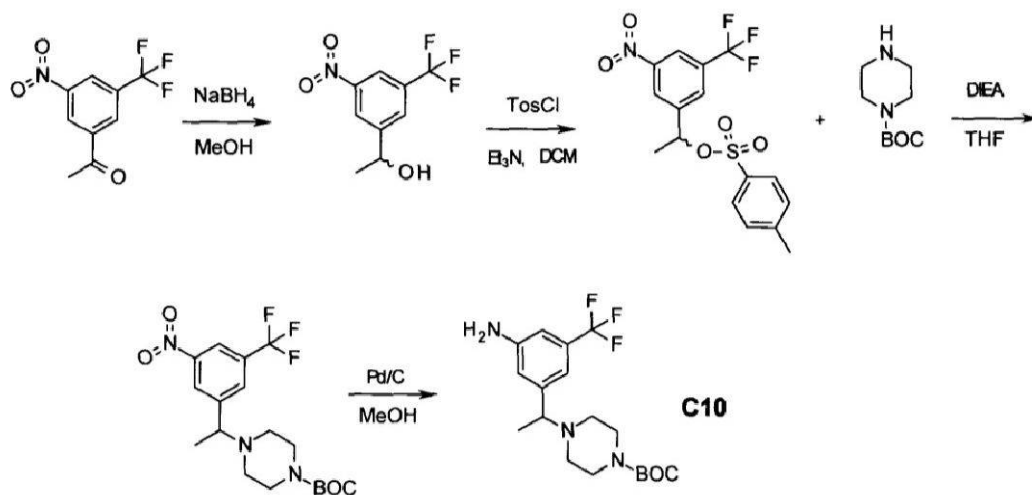
中間体C9は類似する方法により合成できる(表C1)。

50

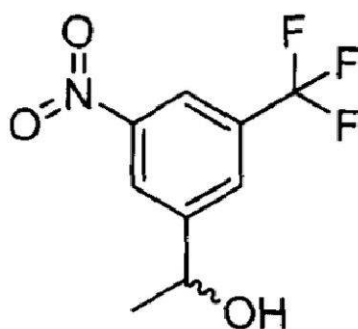
【 0 1 6 7 】

表C1. 中間体C1-C9

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
C1			259.2
C2			[M+23] 262.0
C3			261.1
C4			248.1
C5			287.1
C6			NA
C7			NA
C8			249.1
C9			219.1



ステップ1：1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノールの合成

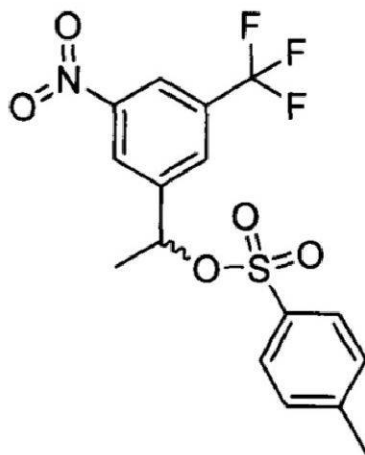


1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール(570 mg, 2.44 mmol)のメタノール(5 mL)溶液中に水素化ホウ素ナトリウム(95 mg, 2.44 mmol)を加え、周囲温度において15分間攪拌する。反応を水で急冷させ、1N 塩酸でpH=7に調節し、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出し、有機層を合併して食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:10)による精製により、標題化合物が得られる(520 mg, 91.2%)。

30

【0168】

ステップ2：4-メチルベンゼンスルホン酸 [1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)]エチルの合成



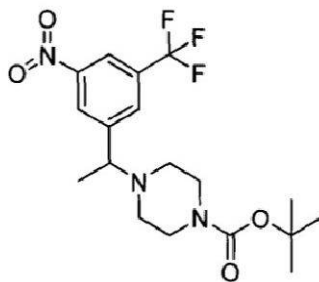
1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノール(520 mg, 2.23 mmol)とトリエチルアミン(1.4 g, 13.4 mmol)のジクロロメタン(20 mL)の混合液中に、p-トルエンスルホニルクロリド(1.7 g, 8.9 mmol)を滴下し、得られた混合液を周囲温度下で12時間攪拌する。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE

50

= 1:10) による精製により、標題化合物(700 mg, 80.6%)が得られる。

【0169】

ステップ3: tert-ブチル4-(1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成



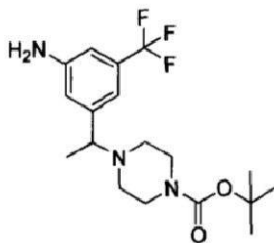
10

80℃において、4-メチルベンゼンスルホン酸 [1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)]エチル(350 mg, 0.90 mmol)、1-ピペラジンカルボン酸-tert-ブチルエステル(335 mg, 1.8 mmol)とジイソプロピルエチルアミン(232 mg, 1.8 mmol)の混合物をTHF(10 mL)の中で12時間攪拌する。反応混合液を濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:10)による精製により、標題化合物(280 mg, 77.1%)が得られる。MS:(M+1): 404.2。

【0170】

ステップ4: tert-ブチル4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

20



tert-ブチル4-(1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(280 mg, 0.69 mmol)のメタノール(20 mL)溶液中に、Pd/C(10%, 75 mg)を加え、得られた混合液を水素雰囲気下で室温において2時間攪拌する。ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(165 mg, 63.7%)が得られる。MS:(M+1): 374.1。

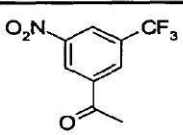
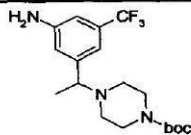
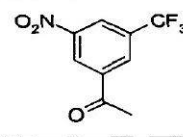
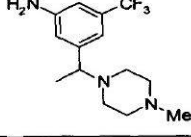
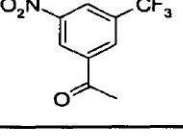
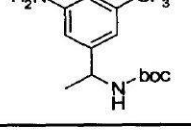
30

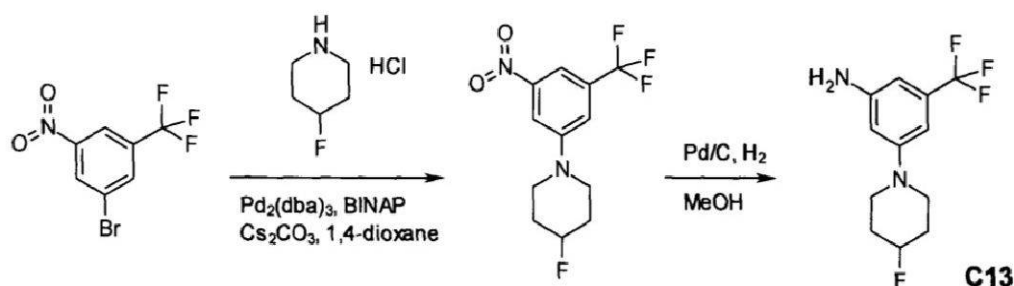
【0171】

中間体C11-C12は類似する方法により合成できる(表C2)。

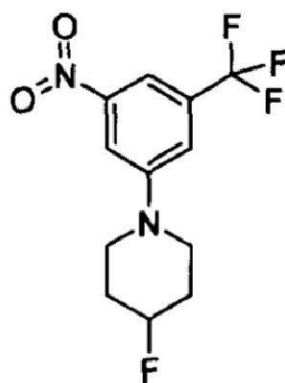
【0172】

表C2. 中間体C10-C12

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
C10			374.2
C11			288.2
C12			NA



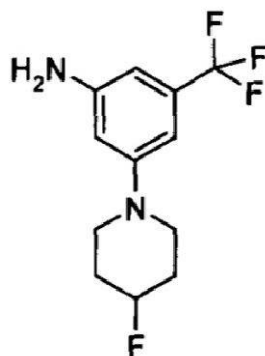
ステップ1：4-フルオロ-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジンの合成



1-ブロモ-3-ニトロ5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(700 mg, 2.59 mmol)、4-フルオロピペリジン塩酸塩(544 mg, 3.89 mmol)、炭酸セシウム(2.5 g, 7.77 mmol)、(±)2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 48 mg, 0.077 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 47 mg, 0.052 mmol]をジオキサン(10 mL)の中で混合する。混合液を100℃において窒素雰囲気下で16時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(10 mL×2)で抽出し、有機層を合併し、食塩水で(15 mL)洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。ろ液を濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、100%PE)による精製により、標題化合物(480 mg, 63%)が得られる。

【0173】

ステップ2：3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成



10

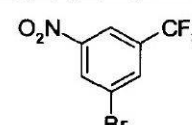
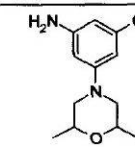
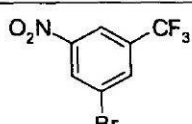
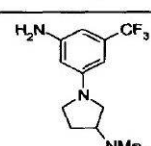
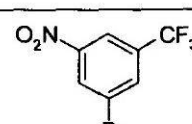
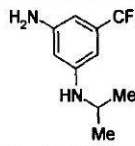
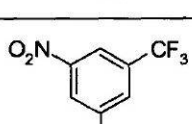
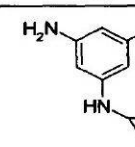
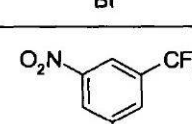
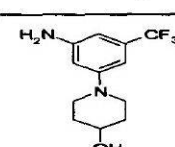
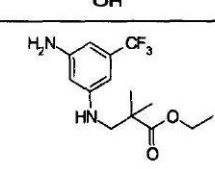
4-フルオロ-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン(300 mg, 1.0 mmol)のメタノール(10 mL)溶液中に、Pd/C(10%, 70 mg)を加え、混合物を室温において水素雰囲気下で16時間攪拌する。ろ過し、ろ液を減圧濃縮して粗生成物(270 mg, 100%)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

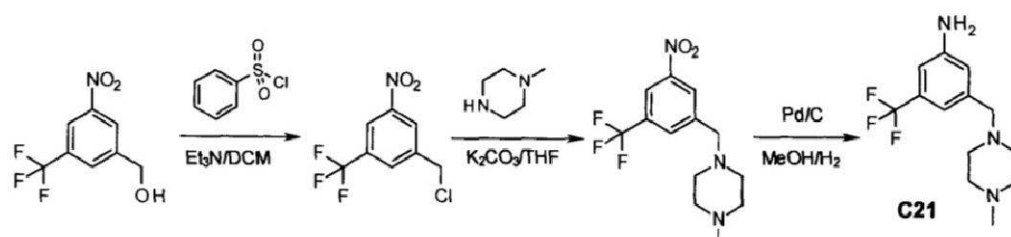
【0174】

中間体C14-20は類似する方法により合成できる(表C3)。

【0175】

表C3. 中間体C13-C20

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
C13			263.1
C14			[M+23] 382.2
C15			275.2
C16			274.2
C17			219.2
C18			NA
C19			NA
C20			NA



ステップ1：1-(クロロメチル)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンの合成

10

20

30

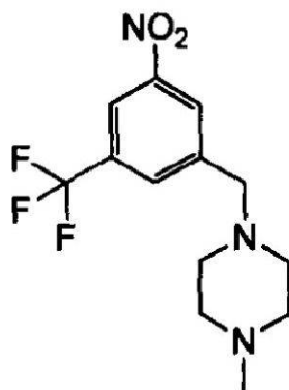
40



0℃において、(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(1.1 g, 5.18 mmol)とトリエチルアミン(1.62 mL)のジクロロメタン(20 mL)溶液中に、塩化トシル(1.1 g, 6.02 mmol)を徐々に加え、得られた混合液を室温において15時間攪拌する。混合液を濃縮して粗生成物が得られ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc: PE = 1: 15)による精製により、標題化合物(655 mg, 55%)が得られる。

【0176】

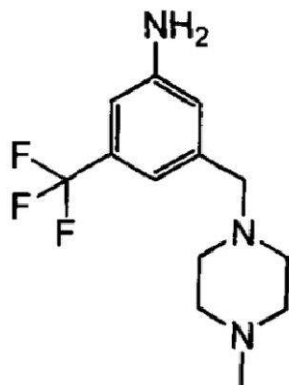
ステップ2: 1-メチル-4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジンの調製



60℃において、1-(クロロメチル)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(640 mg, 2.68 mmol)とN-メチルピペラジン(536 mg, 5.36 mmol)をTHF(8 mL)の中で2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。反応液を減圧濃縮して粗生成物(812 mg, 100%)が得られる。MS:(M+1): 303.1。

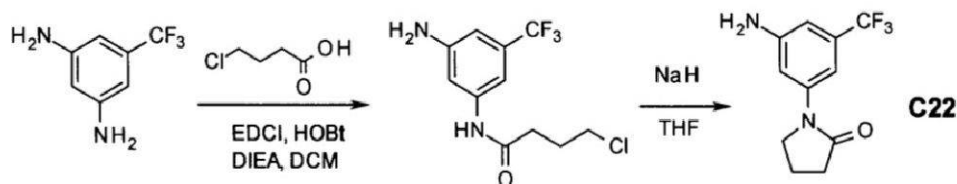
【0177】

ステップ3: 3-((4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの調製

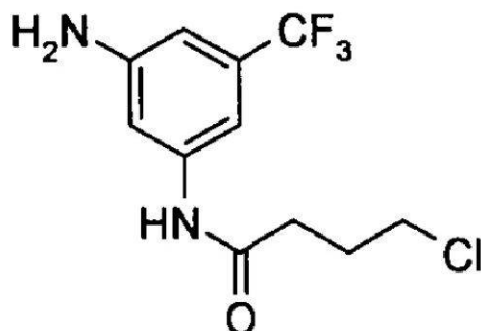


1-メチル-4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン(812 mg, 2.68 mmol)のメタノール(15 mL)溶液中にPd/C(10%, 200 mg)を加え、水素で置換し、水素雰囲気下で室温において16時間攪拌する。ろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物(732 mg, 100%)が得られる。MS:(M+1): 273.0。

【0178】



ステップ1：N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-クロロブタンアミドの合成



10

5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,3-ジアミン(300 mg, 1.70 mmol)、4-クロロブタン酸(230 mg, 1.87 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI・HCl, 650 mg, 3.40 mmol)、1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール(HOBT, 230 mg, 1.70 mmol)とジイソプロピルエチルアミン(450 mg, 3.40 mmol)をジクロロメタン(10 mL)溶液の中で混合し、室温下で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮して粗生成物が得られ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 1:10)による精製により、生成物(250 mg, 52%)が得られる。MS:(M+1): 281.2。

20

【0179】

ステップ2：1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2-オンの合成

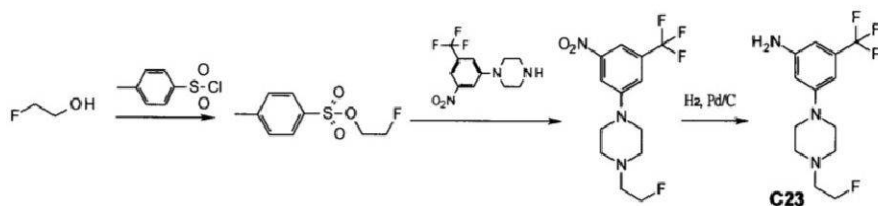


30

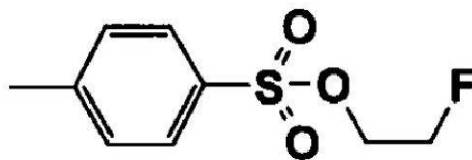
N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-クロロブタンアミド(230 mg, 0.82 mmol)のTHF(5 mL)溶液中に、NaH(60%, 65 mg, 1.64 mmol)を少しずつ加え、得られた混合液を周囲温度において2時間攪拌する。水で急冷させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して茶色がかった油状物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1)による精製により、標題化合物として白い固体(180 mg, 90%)が得られる。MS:(M+1): 245.1。

40

【0180】



ステップ1：4-メチルベンゼンスルホン酸2-フルオロエチルの合成

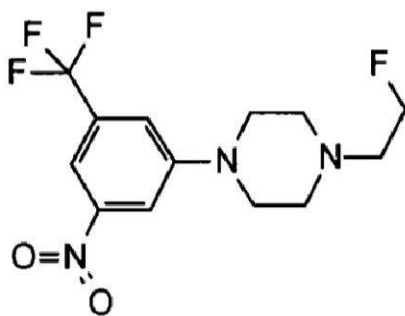


0-5℃において、2-フルオロエタノール(500 mg, 7.8 mmol)とトリエチルアミン(1.6 g, 15.6 mmol)のジクロロメタンDCM(30 mL)における混合液中に、トルエンスルホンクロリド(1.8 g, 9.4 mmol)を加える。周囲温度において反応を5時間攪拌し、揮発性物質を減圧除去して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE:EtOAc = 2:1）による精製により、標題化合物として白い固体(1.3 g, 77%)が得られる。

10

【0181】

ステップ2：1-(2-フルオロエチル)-4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジンの合成



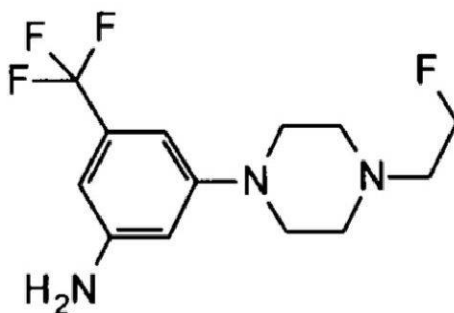
20

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(200 mg, 0.73 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸2-フルオロエチル(320 mg, 1.46 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(50 mg, 0.37 mmol)をTHF(15 mL)の中で混合し、90℃において一晩攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮により残留物が得られ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、PE:EtOAc = 1:1）による精製により、標題化合物として白い固体(120 mg, 51%)が得られる。

【0182】

ステップ3：3-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

30



40

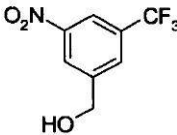
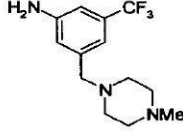
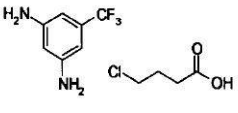
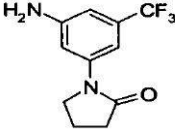
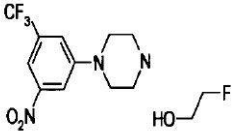
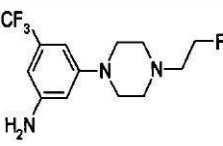
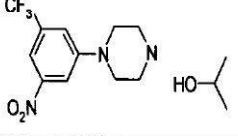
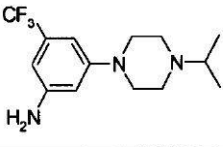
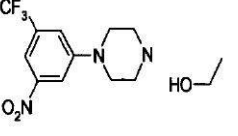
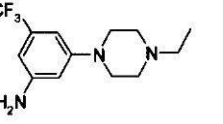
室温において、1-(2-フルオロエチル)-4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペラジン(120 mg, 0.50 mmol)とPd/C(10%, 30 mg)の混合物をメタノール(5 mL)の中で水素雰囲気下で2時間攪拌する。ろ過してろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物として白い固体(90 mg, 84%)が得られる。

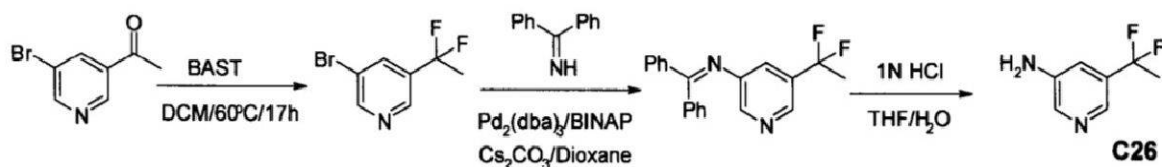
【0183】

中間体C24-C25は類似する方法により合成できる（表C4）。

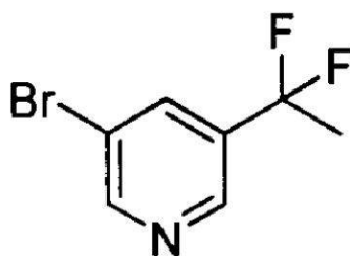
【0184】

表C4. 中間体C21-C25

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
C21			274.2
C22			245.1
C23			NA
C24			NA
C25			NA



ステップ1：3-ブromo-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジンの合成



密封管の中で、1-(5-ブromoピリジン-3-イル)エタノール(500 mg, 2.5 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド (BAST, 2.2 g, 10 mmol) の混合物をジクロロメタン(8 mL)の中で60°Cにおいて一晩加熱する。TLC(PE: EtOAc =1:1)は反応が終了することを示す。混合液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、PE:EtOAc=1:1) による精製により標題化合物(200 mg, 36%)が得られる。MS:(M+1): 222/224。

【0185】

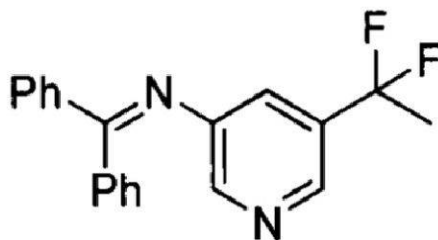
ステップ2：5-(1,1-ジフルオロエチル)-N-(ジフェニルメチレン)ピリジン-3-アミンの合成

10

20

30

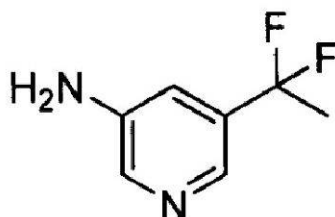
40



3-ブromo-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン(200 mg, 0.9 mmol)のジオキサン(10 mL)溶液中に、ベンゾフェノンイミン(215 mg, 1.19 mmol)、炭酸セシウム(640mg, 1.96 mmol)、(±)2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 98 mg, 0.16 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム[Pd₂(dba)₃, 90 mg, 0.098 mmol]を加え、得られた混合物を窒素雰囲気下で100℃において16時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、固体をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 2:1)による精製により、標題化合物(296 mg, 92%)が得られる。MS:(M+1): 323。

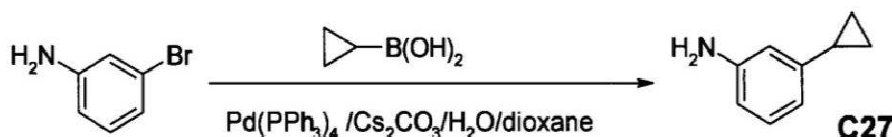
【0186】

ステップ3: 5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-アミンの合成



5-(1,1-ジフルオロエチル)-N-(ジフェニルメチレン)ピリジン-3-アミン(296 mg, 0.92 mmol)、水(1 mL)、と塩酸(1N, 4mL)をTHF(10 mL)に加え、室温において3時間攪拌する。TLC(PE:EtOAc=2:1)は反応が終了することを示す。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(140 mg, 96.5%)が得られる。MS:(M+1): 159.2。

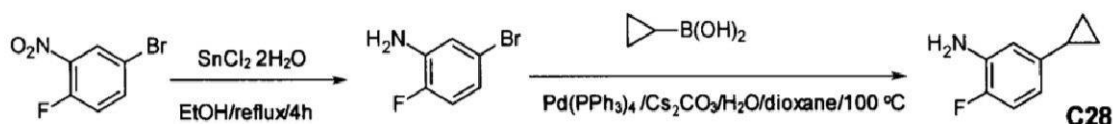
【0187】



3-シクロプロピルアニリンの合成

100℃において、3-ブromoアニリン(400 mg, 2.35 mmol)、シクロプロピルボロン酸(240 mg, 2.79 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(140 mg, 0.12 mmol)、炭酸セシウム(1.5 g, 4.60 mmol)の混合物をジオキサン(5 mL)と水(0.3 mL)の中で窒素雰囲気下17時間攪拌する。反応を室温に冷却し、ろ過してろ液を減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=3:7)による精製により、標題化合物(120 mg, 38.8%)が得られる。MS:(M+1): 134.0。

【0188】



10

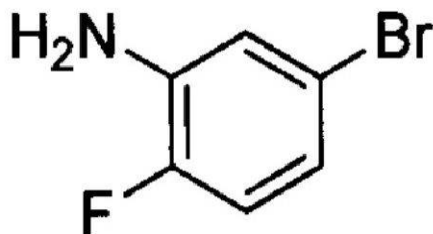
20

30

40

50

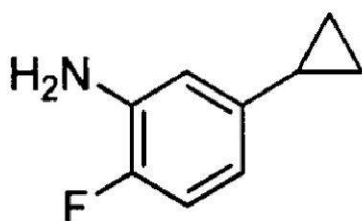
ステップ1：5-ブロモ-2-フルオロアニリンの合成



4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2 g, 9.17 mmol)と塩化第1スズ2水和物(8 g, 35 mmol)をエタノール(20 mL)の中で混合し、混合物を加熱して4時間還流させる。反応液室温まで冷却し、水で希釈して水酸化ナトリウム溶液でpH=12まで調節し、固体をろ去する。ろ液を水層とジクロロメタン層に分け、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(800 mg, 46.5%)が得られる。MS:(M+1): 190/192。

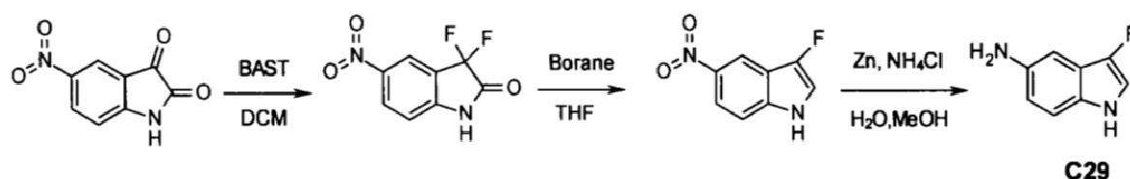
【0189】

ステップ2：5-シクロプロピル-2-フルオロアニリンの合成

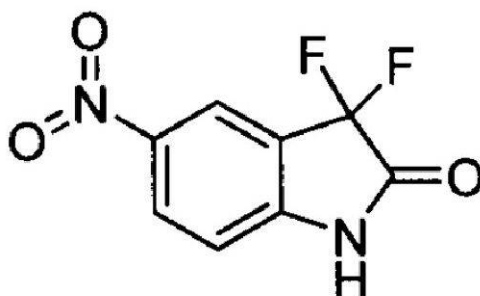


100℃において、5-ブロモ-2-フルオロアニリン(800 mg, 4.26 mmol)、シクロプロピルボロン酸(434 mg, 5.05 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(242 mg, 0.21 mmol)と炭酸セシウム(2.7 g, 8.28 mmol)をジオキサン(5 mL)と水(0.3 mL)の中で窒素雰囲気下で17時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:3)は反応が終了することを示す。固体をろ去してろ液を濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 3:7)による精製により、標題化合物(350 mg, 55%)が得られる。MS:(M+1): 152.1。

【0190】



ステップ1：3,3-ジフルオロ-5-ニトロインドリン-2-オンの合成

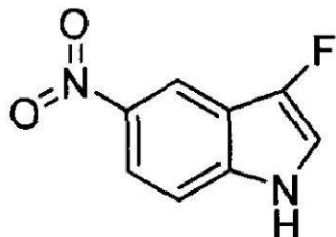


5-ニトロ-インドリン-2,3-ジオン(5 g, 15.7 mmol)とビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(20 mL)をジクロロメタン(100 mL)に加え、室温において12時間攪拌する。メタノール(10 mL)で急冷させ、混合物を氷水中(50 mL)に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を合併し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製によ

り、標題化合物 (3.5 g, 62.8%) が得られる。

【0191】

ステップ2：3-フルオロ-5-ニトロ-1H-インドールの合成

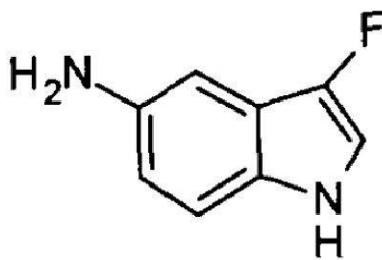


10

0℃において、3,3-ジフルオロ-5-ニトロインドリン-2-オン (650 mg, 3 mmol) の THF (10 mL) 溶液中に、ボランテトラヒドロフラン錯体 (1M, 15 mL) を滴下する。加えた後に、反応物を 70℃ において 5 時間攪拌する。減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、そして食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物を得られる。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3) による精製により、標題化合物が得られる (500 mg, 91.5%)。

【0192】

ステップ3：3-フルオロ-1H-インドール-5-アミンの合成

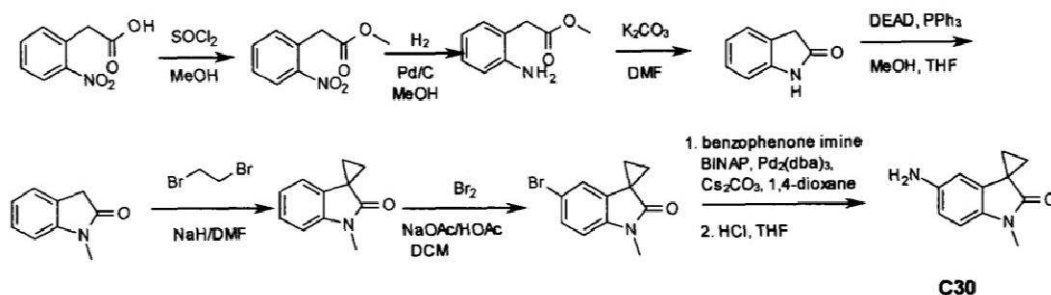


20

3-フルオロ-5-ニトロ-1H-インドール (360 mg, 2 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液中に、亜鉛粉末 (387 mg, 5 mmol) を少しずつ加える。そして 15.5% のアンモニウムクロリド溶液 (10 mL, 20 mmol) を滴下し、反応物を周囲温度において 5 時間攪拌する。ろ過し、ろ液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物を得られる。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3) による精製により、標題化合物 (150 mg, 50%) が得られる。MS: (M+1): 151.2。

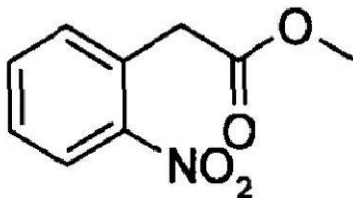
30

【0193】



40

ステップ1：2-(2-ニトロフェニル)酢酸メチルの合成

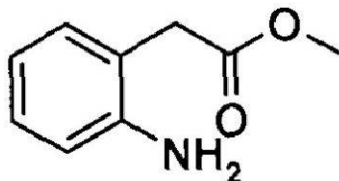


50

0℃において、2-ニトロフェニル酢酸(7.0 g, 38.6 mmol)のメタノール(20 mL)溶液中に、スルホニルクロリド(3 mL)を滴下し、反応混合物を一晩還流する。TLC(PE:EtOAc = 3:1)は反応が終了することを示す。混合物を減圧濃縮して、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合併した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(7.5 g, 94.7%)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 196.1。

【0194】

ステップ2: 2-(2-アミノフェニル)酢酸メチルの合成

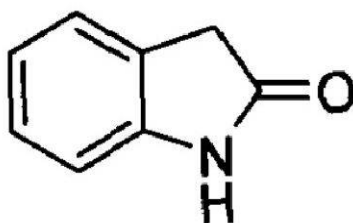


10

窒素雰囲気下で、2-(2-ニトロフェニル)酢酸メチル(7.5 g, 38.5 mmol)のメタノール(50 mL)溶液中にPd/C(10%, 800 mg)を加え、そして水素で置換し、水素雰囲気下で反応を室温において一晩攪拌する。水素を抜き、固体をろ去し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物(4.8 g, 76.2%)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1):166。

【0195】

ステップ3: インドリン-2-オンの合成



20

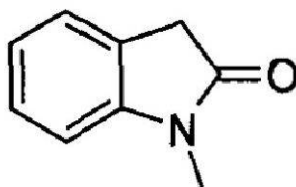
室温において、2-(2-ニトロフェニル)酢酸メチル(4.8 g, 29.1 mmol)と炭酸カリウム(8.0 g, 58.2 mmol)の混合物をDMF(15 mL)の中で一晩攪拌する。TLC(PE:EtOAc = 2:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:2)による精製により、標題化合物(4.0 g, 95.0%)が得られる。MS

30

:(M+1): 134.2。

【0196】

ステップ4: 1-メチルインドリン-2-オンの合成

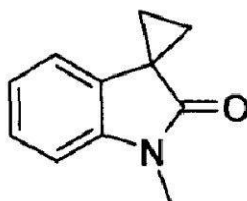


0℃において、インドリン-2-オン(4.0 g, 30.0 mmol)、メタノール(1.4 g, 44.9 mmol)とトリフェニルホスフィン(12.0 g, 44.9 mmol)のTHF(40 mL)溶液中にアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD, 8.0 g, 44.9 mmol)を滴下し、室温において一晩攪拌する。減圧濃縮して、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物が得られる(2.6 g, 59.1%)が得られる。MS:(M+1): 148.2。

40

【0197】

ステップ5: 1'-メチル-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オンの合成

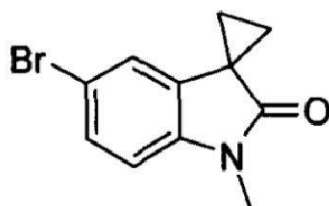


0℃において、1-メチルインドリン-2-オン(2.6 g, 17.7 mmol)のDMF(10 mL)溶液中に、NaH(60%, 1.4 g, 35.4 mmol)を少しずつ加え、30 min攪拌する。そして混合物に1,2-ジブ
ロモエタン(3.31 g, 17.7 mmol)を加え、得られた混合物を室温において一晩攪拌する。
反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出し、合併した有機層を食塩水
で(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物をクロマ
トグラフィー(EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物が得られる(1.5 g, 50.0
%)が得られる。MS:(M+1): 174。

10

【0198】

ステップ6: 5'-ブromo-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オンの
合成



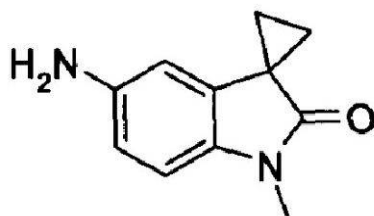
20

0℃において、1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(1.5 g, 8.
7 mmol)、酢酸ナトリウム(0.7 g, 8.7 mmol)と酢酸(0.52 g, 8.7 mmol)のジクロロメタン
(15 mL)混合液中に、臭素(1.4 g, 8.7 mmol)を滴下する。加えた後に、得られた混合物を
室温において一晩攪拌する。反応混合物を冷たいチオ硫酸ナトリウム溶液中に注ぎ、酢酸
エチル(100 mL×2)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られ、フラッシュクロマトグラフィー(Et
OAc:PE = 1:5)による精製により、標題化合物(1.0 g, 47.6%)が得られる。MS:(M+1): 25
4。

30

【0199】

ステップ7: 5'-アミノ-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン
の合成



40

5'-ブromo-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン(1.0 g, 4.0 m
mol)、ベンゾフェノンイミン(1.4 g, 8.0 mmol)、炭酸セシウム(3.2 g, 10.0 mmol)、(±
)2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(BINAP, 500 mg, 0.80 mmol)、ト
リス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)[Pd₂(dba)₃, 500mg, 0.55 mmol]をジオ
キサン(20 mL)に加え、反応物を窒素雰囲気下で110℃一晩攪拌する。室温まで冷却し、固
体をろ去し、ろ液を減圧濃縮することにより残留物が得られる。塩酸(1N, 2 mL)とTHF(15
mL)を残留物に加え、混合物を室温において30分間攪拌する。TLC(PE:EtOAc = 1:1)は反
応が大体に終了することを示す。減圧濃縮して粗生成物が得られ、フラッシュクロマトグ

50

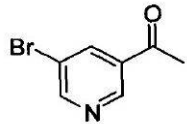
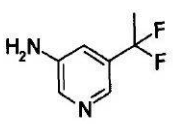
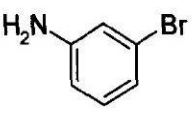
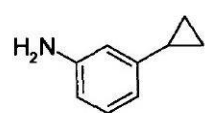
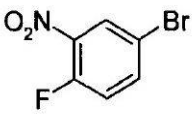
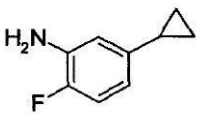
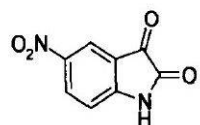
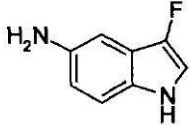
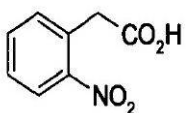
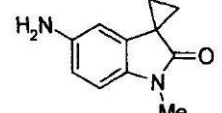
ラフィー（シリカゲル、EtOAc：PE = 1:1）による精製により、黄色固体として標題化合物 (0.7 g, 93.3%) が得られる。MS: (M+1): 189.1。

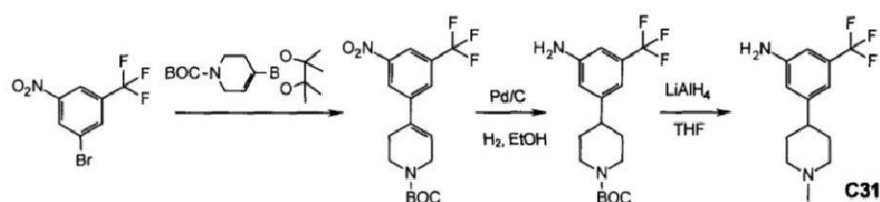
【0200】

中間体C26-30のデータを表C5にまとめる。

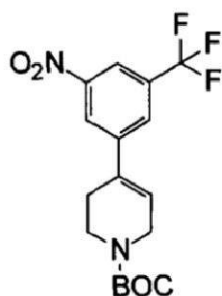
【0201】

表C5. 中間体C26-C30

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
C26			159.1
C27			134.1
C28			152.1
C29			151.1
C30			189.1



ステップ1: tert-ブチル 4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート の合成

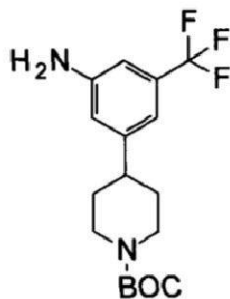


1-ブromo-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (200 mg, 0.65 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (175 mg, 0.65 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パ

ラジウム(0)(35 mg, 0.03 mmol)をジオキササンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3:1, 10 mL)の中で混合し、混合液を120℃において1.5時間攪拌する。室温まで冷却し、減圧濃縮して粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 20:1)による精製により、黄色固体として生成物(310 mg, 82.8%)が得られる。MS:(M+23): 395.2。

【0202】

ステップ2: tert-ブチル 4-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-ピペリジン-1-カルボキシレート(BOC)の合成



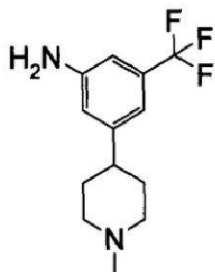
10

tert-ブチル 4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(300 mg, 1.87 mmol)とPd/C(10%, 50 mg)をエタノール(10 mL)に加え、水素で置換し、室温において、水素雰囲気下で48時間攪拌し、ろ過してろ液を濃縮することにより白い固体(220 mg, 73.9%)が得られる。MS:(M+23): 367。

20

【0203】

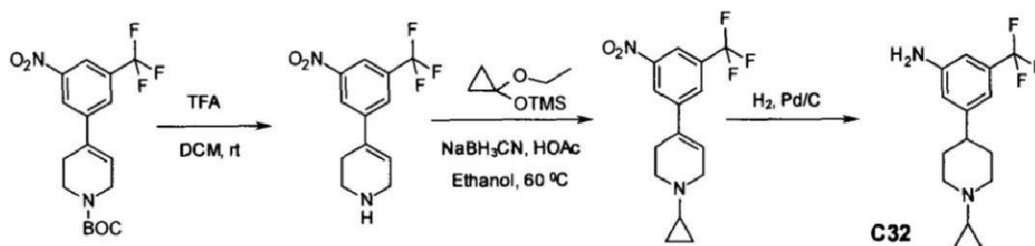
ステップ3: 3-(1-メチル-4-ピペリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成



30

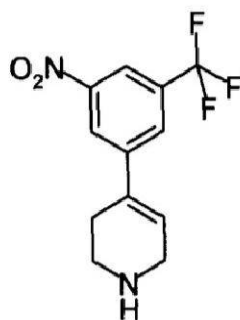
ステップ2で調製した化合物(220 mg, 0.64 mmol)のTHF(20 mL)溶液中に、水素化リチウムアルミニウム(120 mg, 3.2 mmol)を加え、混合物を90℃において12時間攪拌する。TLC(MeOH:DCM = 1:1)は反応が終了することを示す。水(2 mL)で反応を急冷させ、酢酸エチル(20 mL)で抽出し、有機層を水と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:DCM = 1:10)による精製により、黄色油状物として生成物(110 mg, 48.3%)が得られる。

【0204】



40

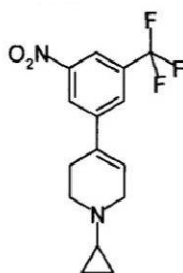
ステップ1: 4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの合成



4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(300 mg, 0.81 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3 mL)を加え、室温において一晩攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=8に調節し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を水と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により黄色オイル(220 mg, 100%)が得られ、直接次のステップに用いられる。

【0205】

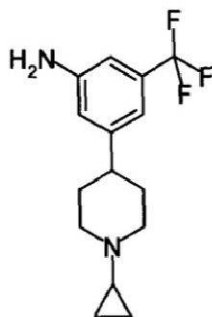
ステップ2: 1-シクロプロピル-4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの合成



4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(150 mg, 0.55 mmol)、1-(エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(700 mg, 2.4 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(200 mg, 3.3 mmol)と酢酸(240 mg, 4.0 mmol)の混合物をエタノール(10 mL)の中で60℃において一晩攪拌する。混合物を濃縮して残留物が得られ、EtOAc層と水層に分け、有機層を分取し、水と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して黄色固体として生成物(135 mg, 79%)が得られる。MS:(M+1): 313.1。

【0206】

ステップ3: 3-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成



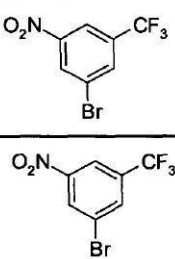
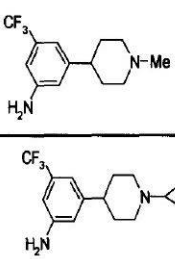
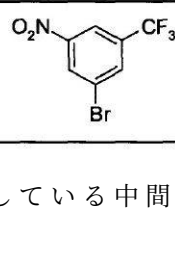
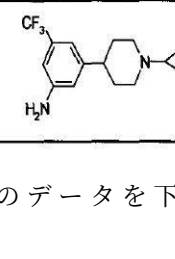
室温において、Pd/C(10%, 30 mg)と1-シクロプロピル-4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(120 mg, 0.32 mmol)の混合物をMeOH(10 mL)の中で水素雰囲気下で18時間攪拌する。水素雰囲気を除去し、固体をろ去し、ろ液を濃縮することにより白い固体として生成物(85 mg, 94%)が得られる。MS:(M+1): 285.1。

【0207】

中間体C31-32のデータを下記の表C6にまとめる。

【0208】

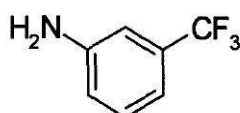
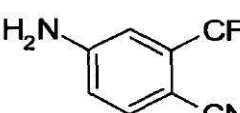
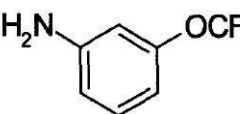
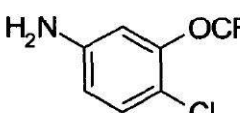
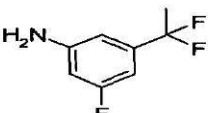
表C6. 中間体C31-32

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
C31			NA
C32			285.2

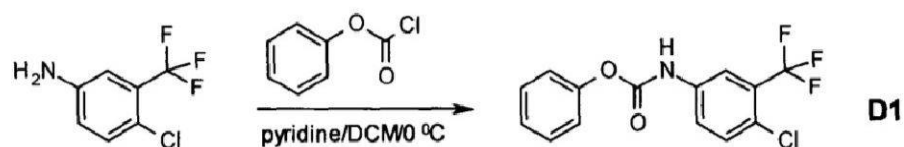
その他の市販している中間体C33-37のデータを下記の表C7にまとめる。

【0209】

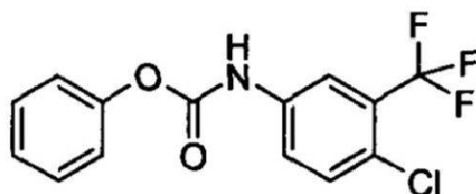
表C7. その他の中間体C33-C37

番号	中間体	MS [M+1] ⁺
C33		NA
C34		NA
C35		NA
C36		NA
C37		176.1

中間体Dの調製



ステップ1：フェニルN-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カーバメートの合成



4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(1.0 g, 5.1 mmol)とピリジン(1.0 g, 12.8 mmol)をDCM(10 mL)に加え、よく攪拌して0℃まで冷やす。0℃において、クロロギ酸フェニル(1.04 g, 6.6 mmol)を加える。加えた後に、反応物を室温において1時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:2)は反応が終了することを示す。有機層を1 MのHCl溶液(20 mL)と食塩水(20 mL)でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して標題化合物(1.16 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 316.1。

10

【0 2 1 0】

中間体D2-D16は類似する方法により合成できる(表D1)。

【0 2 1 1】

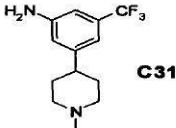
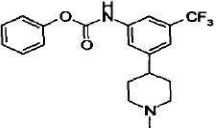
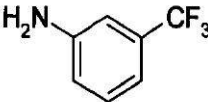
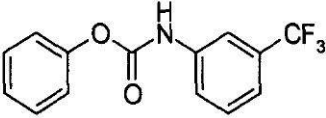
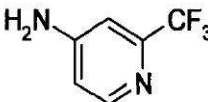
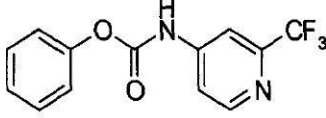
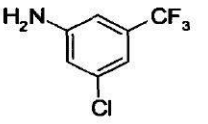
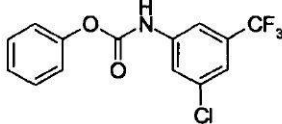
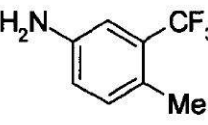
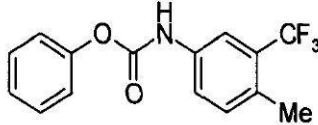
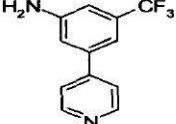
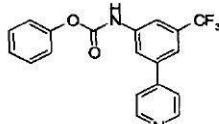
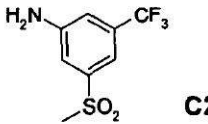
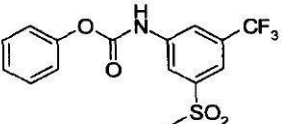
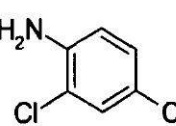
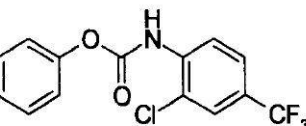
表D1. 中間体D1-D16

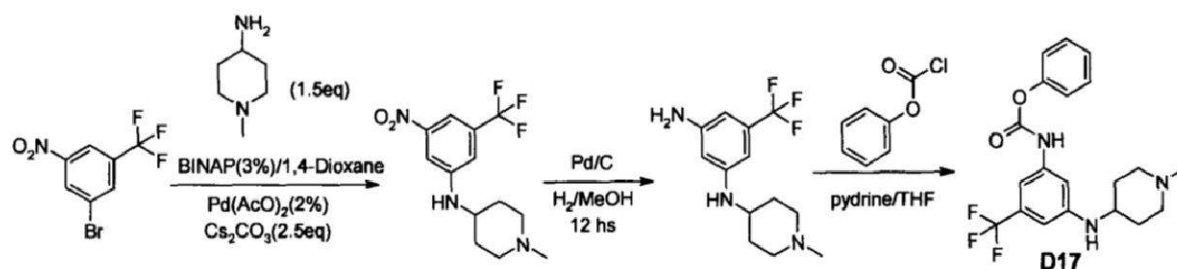
番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D1			316.1
D2			300.1
D3			NA
D4			296.1
D5			NA
D6			NA
D7			NA
D8			NA

10

20

30

D9			NA
D10			282.1
D11			283.2
D12			316.1
D13			296.2
D14			359.1
D15			360.1
D16			NA



ステップ1：1-メチル-N-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-アミンの合成

10

20

30

40



10

1-ブロモ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(3 g, 11.11 mmol)、 Cs_2CO_3 (9.5 g, 27.78 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン(1.9 g, 16.67 mmol)を1,4-ジオキサン(25 mL)に加え、そして窒素雰囲気下で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (50 mg, 0.22 mmol)とBINAP(207 mg, 0.33 mmol)を加える。120℃において反応を窒素雰囲気下で一晩攪拌する。TLC(DCM:MeOH=10:1)は反応が終了することを示す。室温まで冷却して固体をろ去する。ろ液を濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH=10:1)による精製により、標題化合物(3.44 g, 99%)が得られる。MS:(M+1): 304。

【0212】

ステップ2: N1-(1-メチル-4-ピペリジル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,3-ジアミンの合成

20

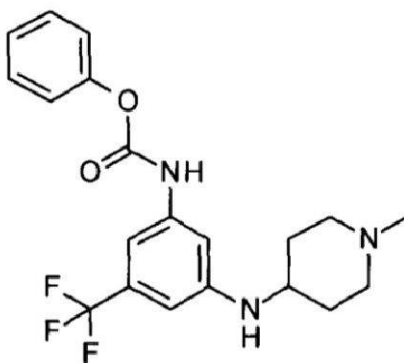


30

上記のステップで得られた化合物(3.44 g, 11.3 mmol)をMeOH(30 mL)に溶解し、Pd/C(10%, 0.6 g)を加え、水素で置換する。30℃において、反応物を水素雰囲気下で一晩攪拌する。TLC(DCM:MeOH = 10:1)は反応が終了することを示す。ろ過し、ろ液を濃縮することにより粗生成物(2.9 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 294.1。

【0213】

ステップ3: フェニルN-[3-[(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カーバメートの合成



40

ステップ2で得られた化合物(2.9 g, 10.61 mmol)をTHF(30 mL)に溶解し、-30℃まで冷却し、そしてピリジン(1.68 g, 21.22 mmol)とクロロギ酸フェニル(1.83 g, 11.67 mmol)

50

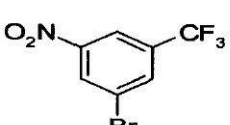
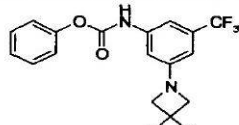
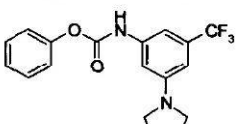
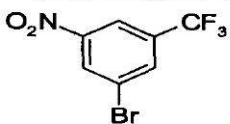
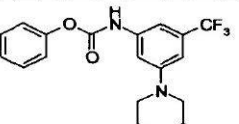
を加える。室温において3時間攪拌する。TLC(DCM:MeOH = 10:1)は反応が終了することを示す。その溶液をEtOAcと水の混合液中に注ぎ、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(4.3 g)が得られる。MS:(M+1): 394.1。

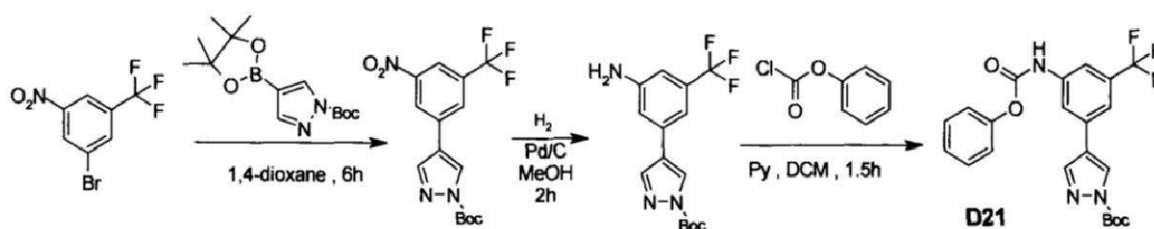
【0214】

中間体D18-D20は類似する方法により合成できる(表D2)。

【0215】

表D2. 中間体D17-D20

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D17			394.1
D18			373.1
D19			NA
D20			381.1



ステップ1: tert-ブチル 4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾール-1-カルボキシレート の合成

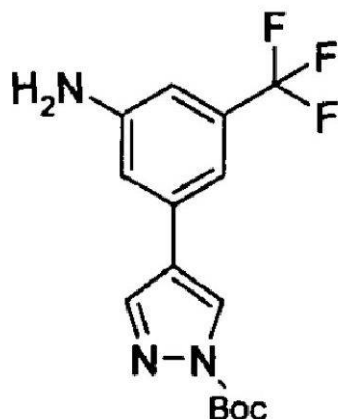


1-ブromo-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.165 g, 0.61 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-カ

ルボキシレート (0.18 g, 0.61 mmol)、酢酸ナトリウム(0.1 g, 1.2 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(22 mg, 0.03 mmol)を1,4-ジオキサン(15 mL)と水(2 mL)に加える。100℃において、混合物を窒素雰囲気下で6時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(0.17 g, 80.9%)が得られる。MS:(M+1): 358.2。

【0216】

ステップ2: tert-ブチル 4-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾール-1-カルボキシレートの合成



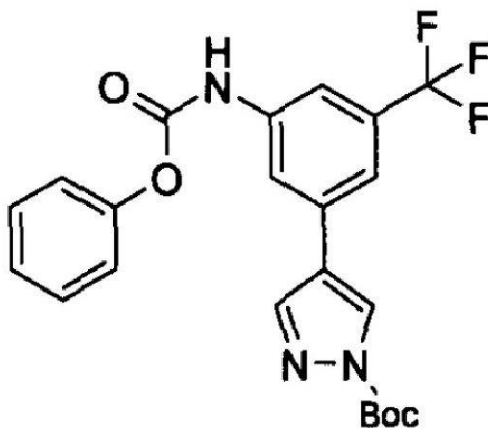
10

20

ステップ1で得られた化合物(0.17 g, 0.48 mmol)をMeOH(15 mL)に加え、窒素雰囲気下でPd/C(10%)を加え、水素で置換し、室温において、反応物を水素雰囲気下で2時間攪拌する。固体をろ去し、ろ液を濃縮することにより粗生成物(0.08 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 328.1。

【0217】

ステップ3: tert-ブチル 4-(3-フェノキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾール-1-カルボキシレートの合成



30

40

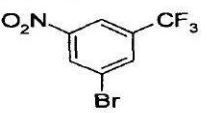
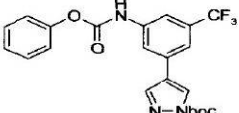
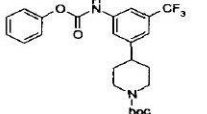
0℃において、ステップ2で得られた化合物(0.08 g, 0.24 mmol)、ピリジン(0.018 g, 0.24 mmol)、とDCM(5 mL)を混合し、クロロギ酸フェニル(0.042 g, 0.26 mmol)を徐々に加える。室温において反応を1時間攪拌する。減圧下で溶媒を除去し粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(65 mg, 78.3%)が得られる。

【0218】

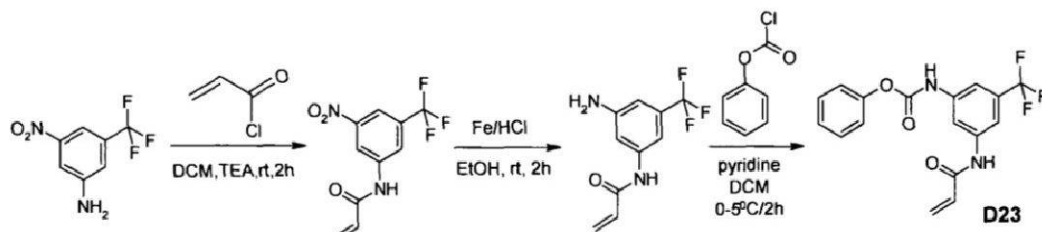
中間体D22は類似する方法により合成できる(表D3)。

【0219】

表D3. 中間体D21-D22

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D21			NA
D22			[M+23] 487.2

10



20

ステップ1：N-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロプ-2-エンアミドの合成



30

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(150 mg, 0.73 mmol)、トリエチルアミン(20 mg, 2.18 mmol)をDCM(8 mL)に溶解し、氷浴の中で0℃まで冷却し、塩化アクリル(198 mg, 2.18 mmol)を徐々に加える。加えた後に、室温において反応物を2時間攪拌する。反応混合液を水(30 mL)に注ぎ、EtOAc(10 mL×3)で抽出し、有機層を合併する。食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することにより粗生成物(190 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0220】

ステップ2：N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロプ-2-エンアミドの合成

40



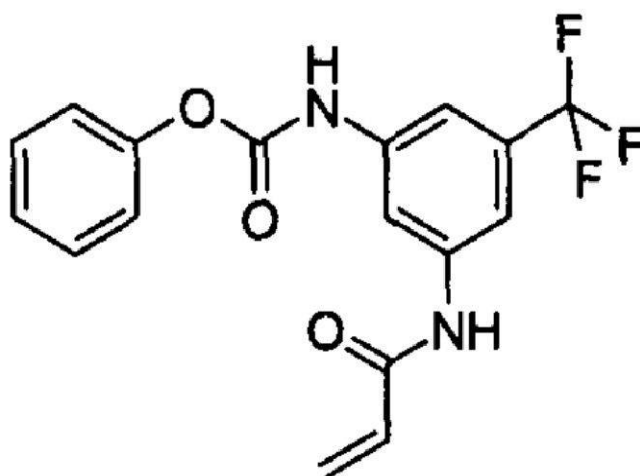
10

ステップ1で得られた生成物(190 mg, 0.73 mmol)をエタノール(8 mL)に溶解し、鉄粉(204 mg, 3.65 mmol)、濃縮された塩酸(0.43 mL)を加える。室温において、反応物を2時間攪拌する。反応終了後に、水酸化ナトリウム溶液でpHを中性に調節する。固体をろ去し、ろ液を氷水(50 mL)と混合し、EtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物(168 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0221】

ステップ3：フェニルN-[3-(プロパ-2-エノイルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カーバメートの合成

20



30

ステップ2で得られた生成物(168 mg, 0.73 mmol)をDCM(6 mL)に溶解し、ピリジン(115 mg, 1.46 mmol)を加えて氷浴の中で0℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(125 mg, 0.8 mmol)を徐々に加え、0-5℃において2時間攪拌する。混合液を水(50 mL)に注ぎ、1Mの塩酸でpHを中性に調節してEtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することにより粗生成物(240 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0222】

中間体D24は類似する方法により合成できる(表D4)。

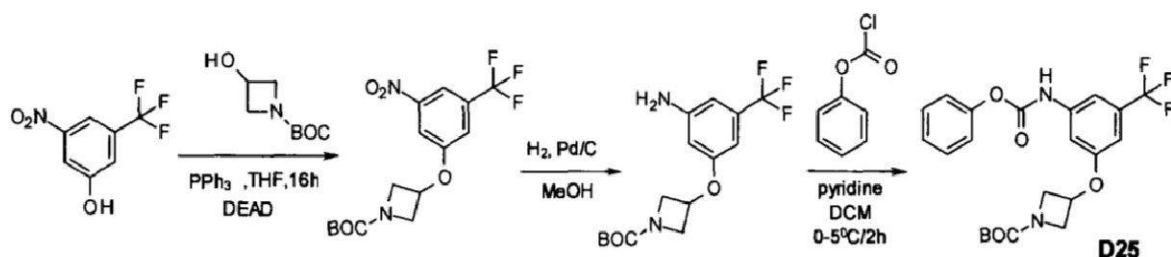
40

【0223】

表D4. 中間体D23-D24

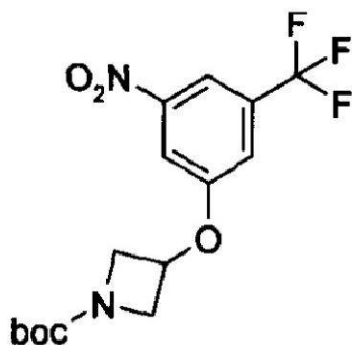
番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D23			351.1
D24			[M+23] 487.2

10



20

ステップ1: tert-ブチル 3-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成



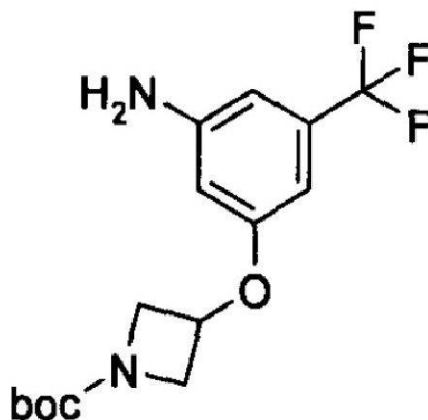
30

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール(500 mg, 2.4 mmol)、tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(500 mg, 2.9 mmol)、PPh₃(9.5 g, 3.6 mmol)をTHF(8 mL)に溶解し、氷浴の中で0°Cまで冷却する。アゾジカルボン酸ジエチル(630 mg, 3.6 mmol)を徐々に加え、混合物を35°Cにおいて16時間攪拌する。混合液を水(50 mL)に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpHを中性に調節する。EtOAc(15 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 15:85)による精製により、標題化合物(760 mg, 87%)が得られる。

40

【0224】

ステップ2: tert-ブチル 3-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成



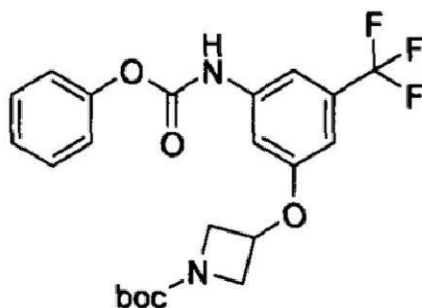
10

ステップ1で得られた化合物(250 mg, 0.69 mmol)をMeOH(10 mL)に溶解し、濡れたPd/C(10%, 70 mg)を加え、システムを水素で置換して水素雰囲気下で反応を室温において16時間攪拌する。反応終了後、H₂を除き、N₂で置換してろ過を行い、ろ液を濃縮により粗生成物を得られる(230 mg, 100%), さらに精製せずに用いられる。

【0225】

ステップ3: tert-ブチル 3-(3-(フェノキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

20



ステップ2で得られた生成物(230 mg, 0.69 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、ピリジン(230 mg, 0.69 mmol)を加えて氷浴の中で0℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(118 mg, 0.76 mmol)を徐々に加え、反応を0-5℃において30 min攪拌する。反応混合液を水(50 mL)に注ぎ、1MのHCl溶液でpHを中性に調節する。EtOAc(15 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物(312 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

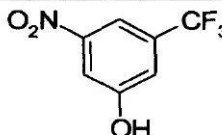
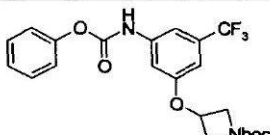
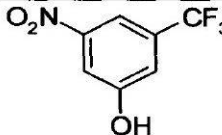
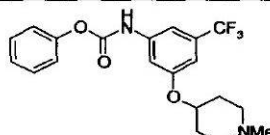
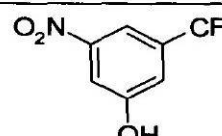
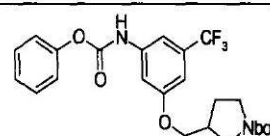
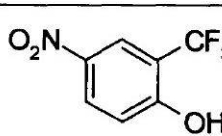
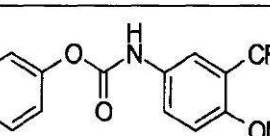
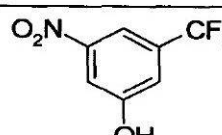
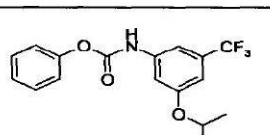
30

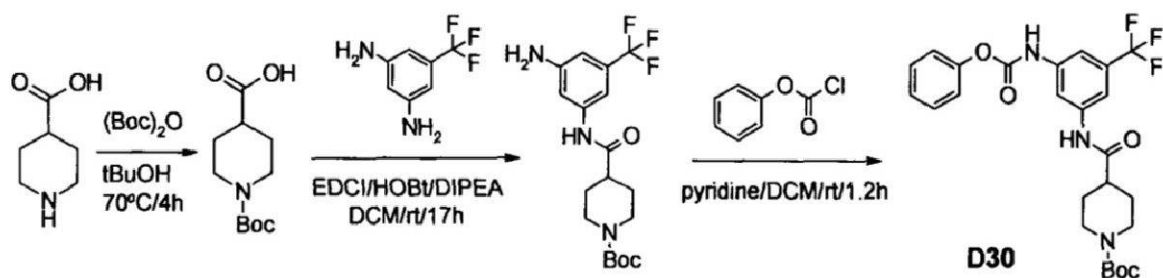
【0226】

中間体D26-D29は類似する方法により合成できる(表D5)。

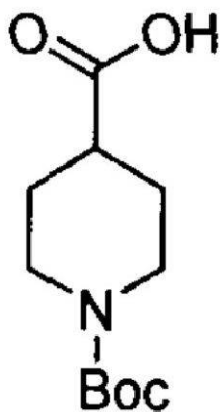
【0227】

表D5. 中間体D25-D29

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D25			[M+23] 475.2
D26			395.2
D27			NA
D28			312.1
D29			NA



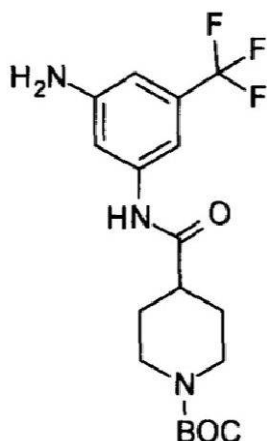
ステップ1：1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸の合成



ピペリジン-4-カルボン酸 (0.5 g, 3.9 mmol) と Boc₂O (1 g, 4.6 mmol) を t-BuOH (10 mL) の中で混合し、70℃において4時間攪拌する。TLC (PE : EtOAc = 1:1) は反応が終了することを示す。減圧濃縮することにより揮発物を除き、粗生成物として白色固体 (1.1 g) が得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0228】

ステップ2: tert-ブチル 4-((3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート



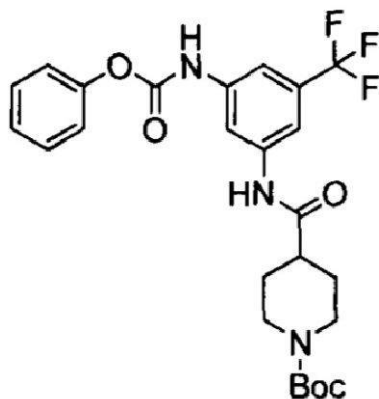
10

ステップ1で得られた化合物(1.1 g, 粗生成物)、HOBT(1.6 g, 12 mmol)、5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,3-ジアミン(845 mg, 4.8 mmol)をDCM(16 mL)の中で混合し、ジイソプロピルエチルアミン(1.55 g, 12 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.3 g, 12 mmol)を加えて室温において17時間攪拌する。TLC(PE: EtOAc =1:1)は反応が終了することを示す。減圧下で揮発物を除去し、残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=4:6)による精製により、標題化合物(600 mg, 40%両ステップの収率)。

20

【0229】

ステップ3: tert-ブチル 4-(3-(フェノキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成



30

ステップ2で得られた化合物(600 mg, 1.55 mmol)、ピリジン(306 mg, 3.9 mmol)をDCM(10 mL)の中で混合し0-5℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(315 mg, 2 mmol)のDCM(1 mL)溶液を加える。反応物を室温において1.5時間攪拌する。TLC(PE: EtOAc =1:1)は反応が終了することを示す。水(5 mL)で反応を急冷させ、有機層を1NのHCl溶液、飽和NaHCO₃溶液と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=1:1)による精製により、標題化合物(400 mg, 51%)が得られる。MS:(M+1): 508.1。

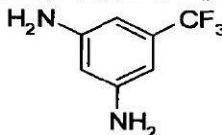
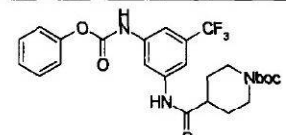
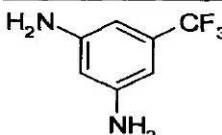
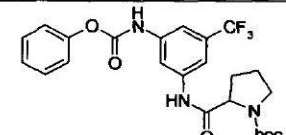
40

【0230】

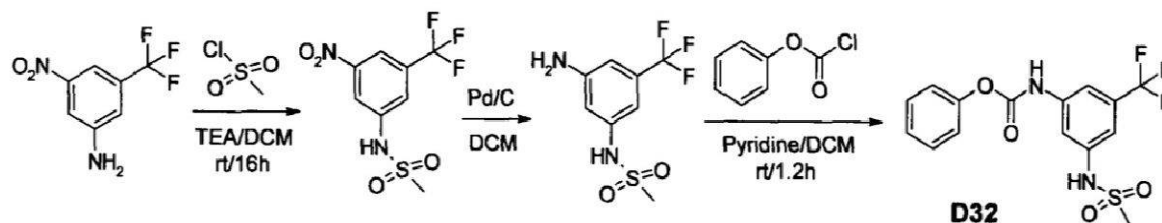
中間体D31は類似する方法により合成できる(表D6)。

【0231】

表D6. 中間体D30-D31

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D30			[M+23] 530.2
D31			NA

10



20

ステップ1：N-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-メタンスルホンアミドの合成

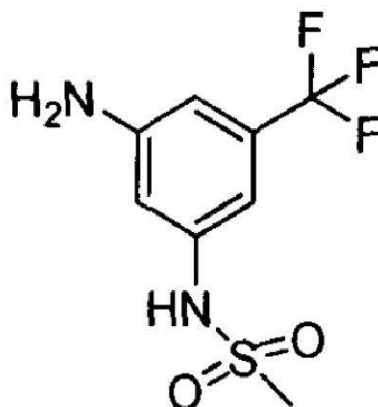


30

3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(300 mg, 1.45 mmol)をDCM(5 mL)の中で溶解し、トリエチルアミン(294 mg, 2.9 mmol)、そしてメチルスルホニルクロリド(182 mg, 1.6 mmol)を加える。反応物を室温において17時間攪拌する。TLC (EtOAc:PE=1:3) は反応物が終了することを示す。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE=3:7) による精製により、標題化合物 (150 mg, 36%) が得られる。

【0232】

ステップ2：N-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミドの合成



40

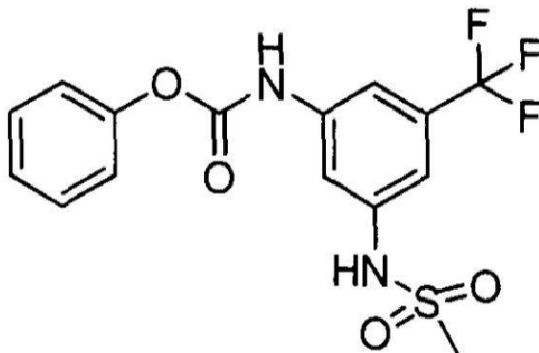
ステップ1で得られた化合物(150 mg)をDCM(5 mL)に溶解し、Pd/C(20%, 50 mg)を加える

50

。反応システムを水素で置換してから水素雰囲気下で室温において2時間攪拌する。TLC (EtOAc:PE=1:2) は反応が終了することを示す。水素を抜き、ろ過してろ液を濃縮することにより生成物 (110 mg, 82%) が得られる。MS: (M+1): 255.1。

【0233】

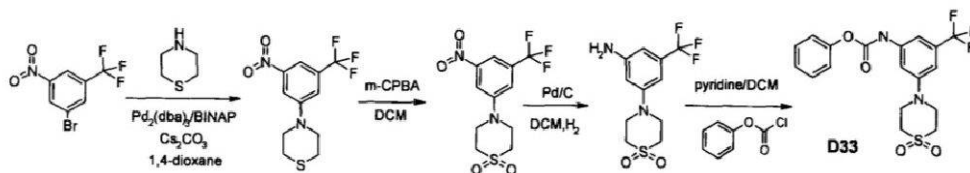
ステップ3: フェニルN-(3-(メタンスルホンアミド)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カーバメートの合成



10

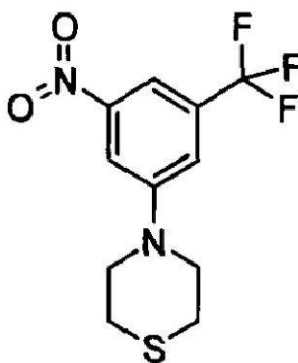
D1の調製に類似するプロセスを用いる。

【0234】



20

ステップ1: 4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)チオモルホリンの合成



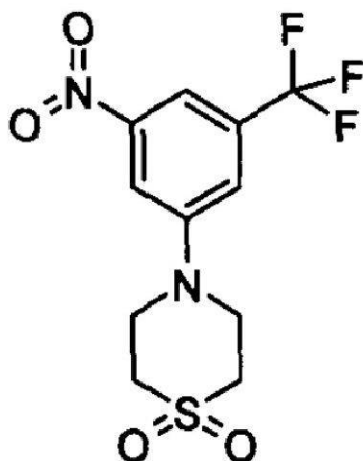
30

1-ブロモ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500 mg, 2.9 mmol)、チオモルホリン (455 mg, 4.4 mmol)、炭酸セシウム (2.86 g, 8.8 mmol)、BINAP (55 mg, 0.09 mmol) と $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54 mg, 0.06 mmol) を窒素雰囲気下で1,4-ジオキサン (10 mL) に加え、窒素雰囲気下で反応物を100℃において16時間攪拌する。TLC (100%PE) は反応が終了することを示す。反応を室温まで冷却し、ろ過してろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、100%PE) による精製により、標題化合物 (475 mg, 55%) が得られる。MS: (M+1): 293.1。

40

【0235】

ステップ2: 4-[3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-チアジナン-1,1-ジオキシドの合成



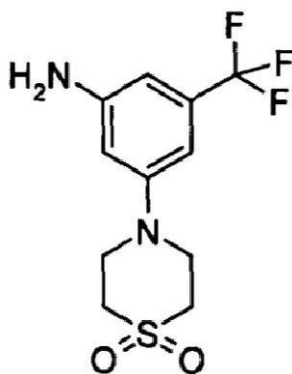
10

ステップ1で得られた化合物(370 mg, 1.3 mmol)をDCM(30 mL)に溶解し、mCPBA(655 mg, 3.8 mmol)を加え、混合物を室温において1時間攪拌する。水(20 mL)を加え、DCM(20 mL × 2)で抽出し、有機層を合併し、飽和Na₂SO₃溶液(50 mL)、飽和NaHCO₃溶液、食塩水(50 mL)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(400 mg, 97.5%)が得られる。MS:(M+1): 325.2。

【0236】

20

ステップ3: 3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの合成

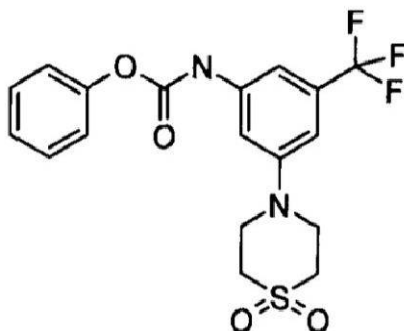


30

ステップ2で得られた化合物(510 mg, 1.57 mmol)をDCM(30 mL)に溶解し、窒素雰囲気下でPd/C(10%, 100 mg)を加え、そしてシステムを水素で置換して反応物を水素雰囲気下で室温において15時間攪拌する。水素を抜き、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物(390 mg)が得られ、さらに精製せずに直接用いられる。MS:(M+1): 295.1。

【0237】

ステップ4: フェニルN-[3-(1,1-ジオキソ-(1,4-チアジナン-4-イル))-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カーバメートの合成



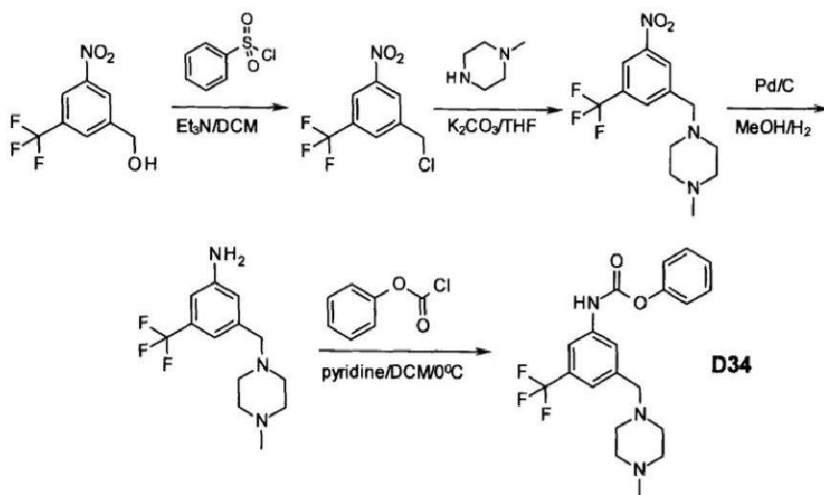
40

ステップ3で得られた化合物(390 mg, 1.33 mmol)とピリジン(262 mg, 3.31 mmol)をDCM(10 mL)の中で混合し、0℃まで冷却し、クロロギ酸フェニル(270 mg, 1.72 mmol)を徐々

50

に加える。加えた後に、反応物を室温において1時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:1)は反応が終了することを示す。反応混合液を順に1MのHCl溶液(20 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して標題化合物(600 mg)が得られ、さらに精製せずに直接用いられる。MS:(M+1): 415.1。

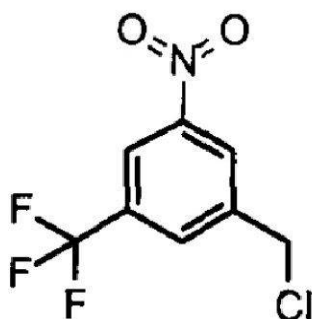
【0238】



10

ステップ1：1-(クロロメチル)-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンの合成

20

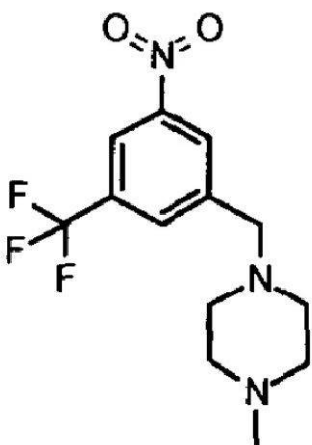


(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(1.1 g, 5.18 mmol)とトリエチルアミン(1.62 mL)をDCM(20 mL)に溶解し、0℃まで冷却し、p-トルエンスルホニルクロリド(1.1 g, 6.02 mmol)を徐々に加える。加えた後に、反応物を室温において15時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:15)は反応が終了することを示す。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:15)による精製により、標題化合物(655 mg, 55%)が得られる。

30

【0239】

ステップ2：1-メチル-4-((3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)ピペラジンの調製



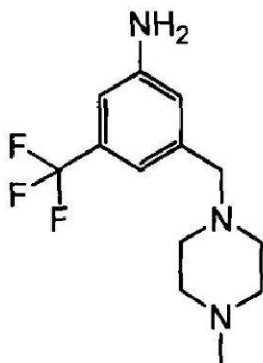
40

50

ステップ1で得られた化合物(640 mg, 2.68 mmol)と1-メチルピペラジン(536 mg, 5.36 mmol)をTHF(8 mL)の中で混合する。反応物を60℃において2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:10)は反応が終了することを示す。減圧濃縮して標題化合物(812 mg, 100%)が得られる。MS:(M+1): 303.1。

【0240】

ステップ3: 3-((4-メチルピペラジン-1-)メチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンの調製



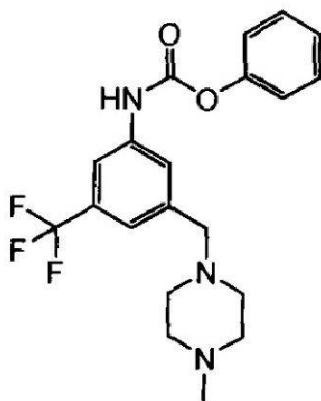
10

ステップ2で得られた化合物(812 mg, 2.68 mmol)をメタノール(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下でPd/C(10%, 200 mg)を加える。システムを水素で置換して水素雰囲気下で室温において16時間攪拌する。水素を抜き、固体をろ去し、ろ液を濃縮して粗生成物(732 mg, 100%)が得られる。MS:(M+1): 273.1。

20

【0241】

ステップ4: フェニルN-[3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カーバメートの調製

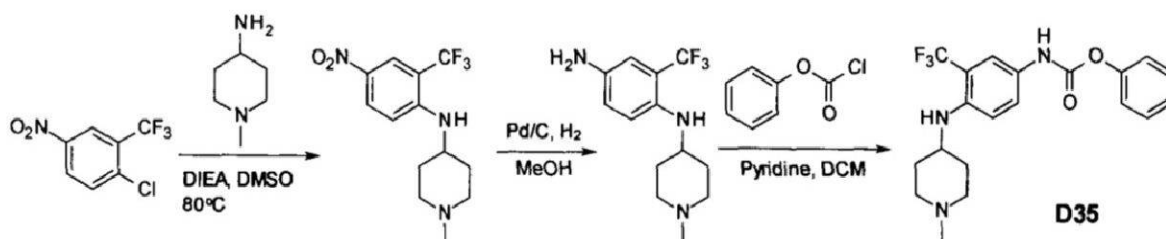


30

ステップ3で得られたアミン(732 mg, 2.68 mmol)とピリジン(423 mg, 3.52 mmol)をDCM(10 mL)に溶解し、0℃まで冷却してクロロギ酸フェニル(460 mg, 2.9 mmol)を徐々に加える。加えた後に、反応物を室温において2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 4:1)は反応が終了することを示す。水を加え、有機層を分離し、水層をDCMで抽出する。有機層を合併し、1 MのHCl溶液、食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 4:1)により精製により、標題化合物(380 mg, 36%)が得られる。MS:(M+1): 393。

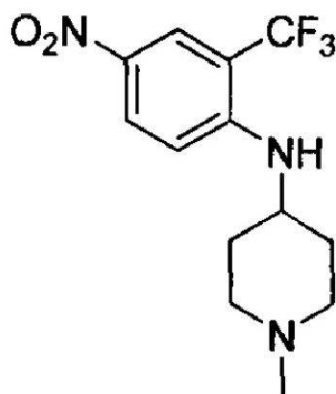
40

【0242】



50

ステップ1：1-メチル-N-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-アミンの合成



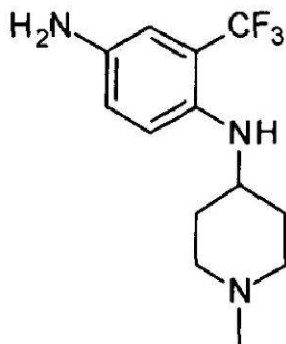
10

1-クロロ-4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)-ベンゼン(1.0 g, 4.44 mmol)をDMSO(5 mL)に溶解し、1-メチルピペリジン-4-アミン(0.56 g, 4.89 mmol)とDIEA(1.72 g, 13.3 mmol)を加えて、反応物を80℃において一晩攪拌する。TLC(DCM:MeOH = 10:1) は反応が終了することを示す。水を加え、EtOAc(10 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、水と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:DCM = 1:15)による精製により、標題化合物(587 mg, 44%)が得られる。MS:(M+1): 304.2。

20

【0243】

ステップ2：N1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,4-ジアミンの合成



30

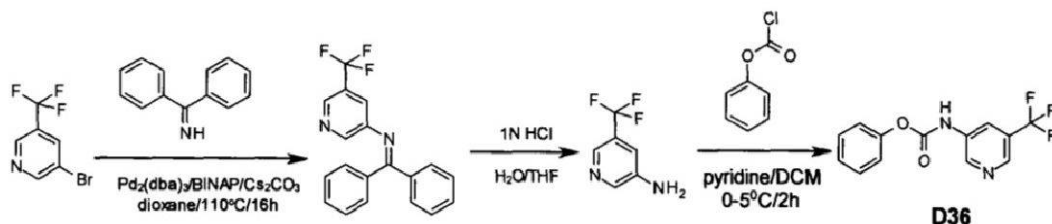
ステップ1で得られた化合物(587 mg, 1.94 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、Pd/C(10%, 176 mg)を加える。システムを水素で置換する。水素雰囲気下で反応を室温において一晩攪拌する。TLC(DCM:MeOH = 5:1)は反応が終了することを示す。固体をろ去し、ろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:DCM = 1:10)による精製により、標題化合物(300 mg, 57%)が得られる。MS:(M+1) 274.2。

【0244】

40

ステップ3：D1と同様なプロセスによって生成物を得る：MS:(M+1): 394.2。

【0245】

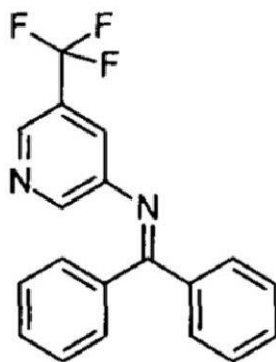


D36

ステップ1：1,1-ジフェニル-N-(5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル)メタンイミンの

50

合成



10

3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(600 mg, 2.67 mmol)、ベンゾフェノンイミン(701 mg, 4 mmol)、炭酸セシウム(2.17 g, 6.68 mmol)、BINAP(25 mg, 0.040 mmol)、Pd₂(dba)₃(24 mg, 0.027 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に加え、110℃において16時間攪拌する。室温まで冷却し、水(100 mL)を加え、EtOAc(15 mL×3)で抽出し、合併した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 6:94)による精製により、標題化合物(850 mg, 98%)が得られる。

20

【0246】

ステップ2: 5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンの合成

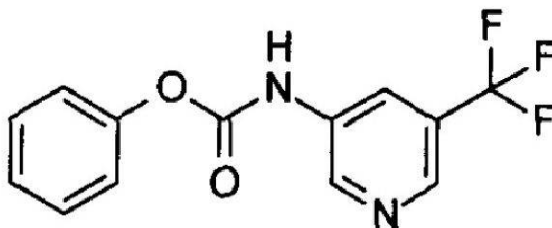


30

ステップ1で得られたイミン(850 mg, 2.6 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、水(2 mL)、1NのHCl溶液(5 mL)を加え、反応物を室温において2時間攪拌する。反応終了後に、EtOAcで抽出し、有機層を飽和NaHCO₃溶液と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られる、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(380 mg, 90%)が得られる。

【0247】

ステップ3: フェニル N-[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]カーバメートの合成



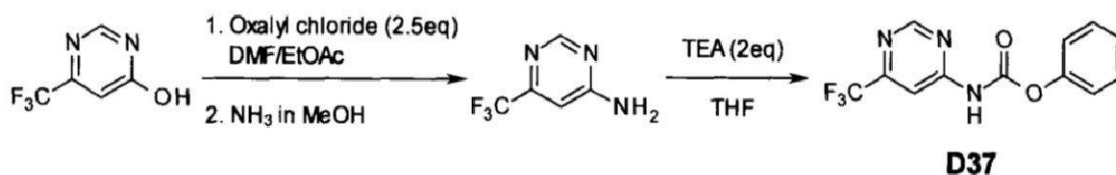
40

ステップ2で得られたアミン(380 mg, 2.35 mmol)、ピリジン(371 mg, 4.7 mmol)、をDCM(8 mL)に溶解し、氷浴の中で0℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(403 mg, 2.35 mmol)を徐々に加える。加えた後に、反応物を0-5℃において2時間攪拌する。混合液を水(50 mL)に注ぎ、1MのHCl溶液でpHを中性に調節し、EtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮により粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 15:85)による精製により

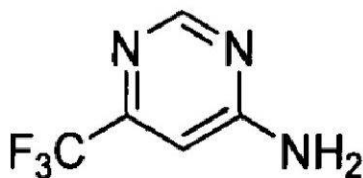
50

、標題化合物 (390 mg, 59%) が得られる。

【 0 2 4 8 】



ステップ1：6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミン の合成



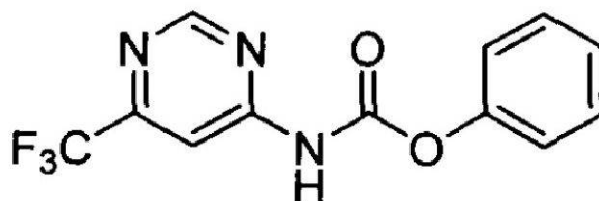
10

6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-オール (1.5 g, 9.15 mmol) と塩化オキサリル (2.3 mL, 22.9 mmol) を EtOAc (15 mL) に加え、そして DMF を 5 滴入れる。混合物を加熱して 2 時間還流させる。反応終了後に、EtOAc 層と食塩水層に分け、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。有機溶液を密封管に移し、NH₃ のメタノール溶液 (7M, 10 mL) を加え、試験管を密封し、70℃ において 15 時間加熱する。室温まで冷却し、減圧濃縮して粗生成物を得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE=2:1) による精製により、

20

【 0 2 4 9 】

ステップ2：フェニル N-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) カーバメートの合成



30

ステップ1で得られたアミン (550 mg, 3.37 mmol)、Et₃N (680 mg, 6.74 mmol) を THF (10 mL) に加え、氷浴の中で 0℃ まで冷却する。クロロギ酸フェニル (789 mg, 5.06 mmol) の溶液を THF に加える。加えた後に、反応を氷浴の中で 20 時間攪拌する。減圧下で揮発物を除去する。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE=1:3) による精製により、標題化合物 (160 mg, 17%) が得られる。MS: (M+1): 284.1。

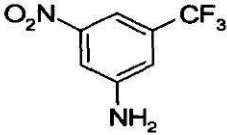
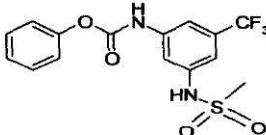
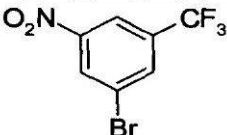
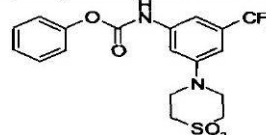
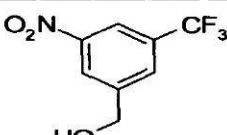
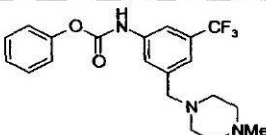
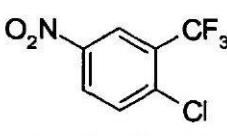
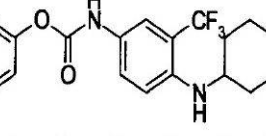
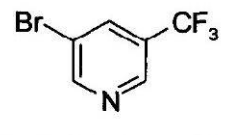
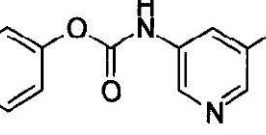
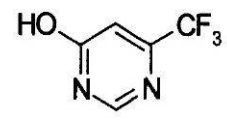
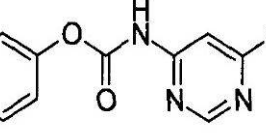
【 0 2 5 0 】

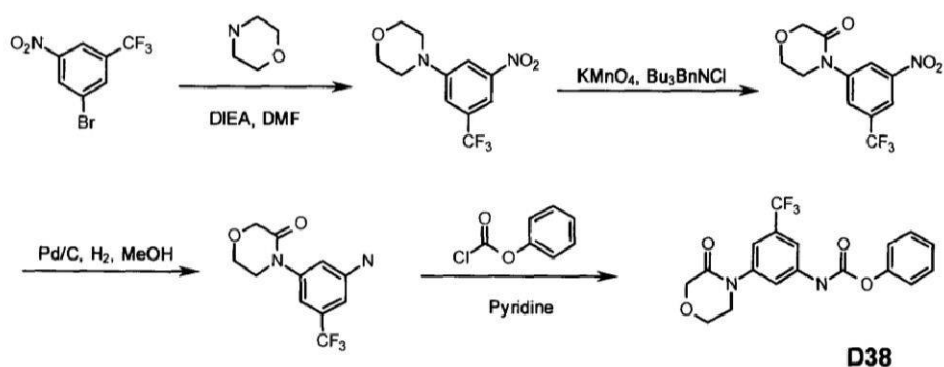
中間体 D32-37 のデータを表 D7 にまとめる。

【 0 2 5 1 】

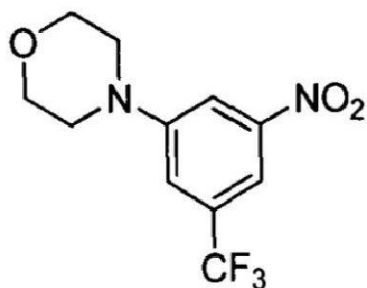
表 D7. 中間体 D31-D37

40

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D32			NA
D33			415.1
D34			394.2
D35			394.2
D36			283.1
D37			284.1



ステップ1：4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリンの合成

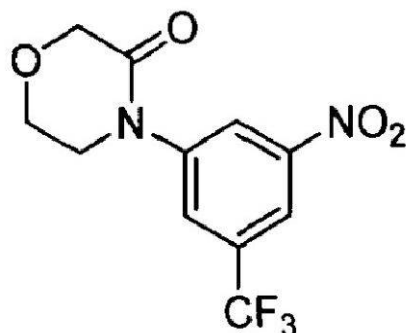


1-ブロモ-3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(270 mg, 1 mmol)とDIEA(258 mg, 2 mmol)をDMF(5 mL)に溶解し、モルホリン(174 mg, 2 mmol)を加える。反応物を120℃

において一晩攪拌する。室温まで冷却し、減圧下で揮発物を除去する。クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:5）による精製により、生成物(138 mg, 50%)が得られる。

【0252】

ステップ2：4-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-3-オンの合成

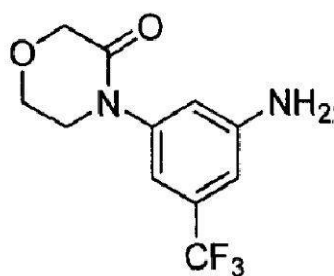


10

ステップ1で得られたニトロ化合物(276 mg, 1 mmol)とBu₃BnNCl(1.67g, 6mmol)をDCM (20 mL)に溶解する。KMnO₄(948 mg, 6 mmol)を少しずつ加える。混合物を70℃において一晩攪拌する。室温まで冷却し、減圧下で揮発物を除去する。クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:5）による精製により、生成物(64 mg, 22%)が得られる。

【0253】

ステップ3：4-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)モルホリン-3-オンの合成



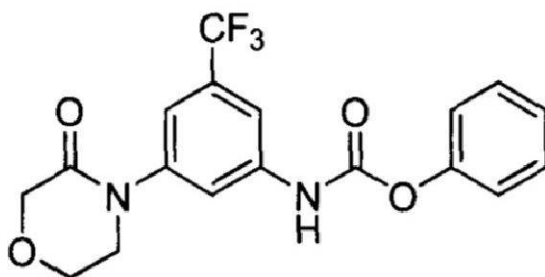
20

ステップ2で得られたニトロ化合物(290 mg, 1 mmol)をメタノール(5 mL)に溶解し、Pd/C(10%, 29 mg)を加え、水素で置換し、そして室温、1atm、水素雰囲気下で12時間攪拌する。加えた後に、水素を抜き、固体をろ去してろ液を濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3）による精製により、生成物(21 mg, 85%)が得られる。MS:(M+1): 261。

30

【0254】

ステップ4：フェニルN-(3-(3-オキシモルホリン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カーバメートの合成

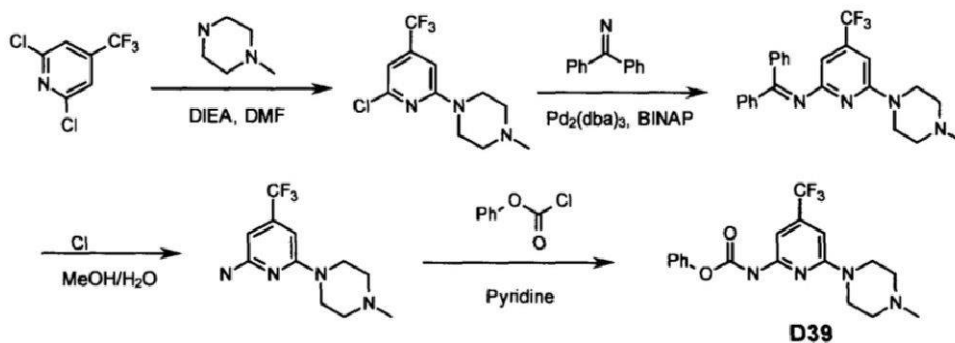


40

ステップ3で得られたアミン(260 mg, 1 mmol)とピリジン(79 mg, 1 mmol)をDCM(2 mL)に溶解し、0℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(156 mg, 1 mmol)を加え、そして室温において2時間攪拌する。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー（シリカゲル、EtOAc:PE = 1:5）による精製により、生成物(300 mg, 79%)が得られる。MS:(M+1): 381.1。

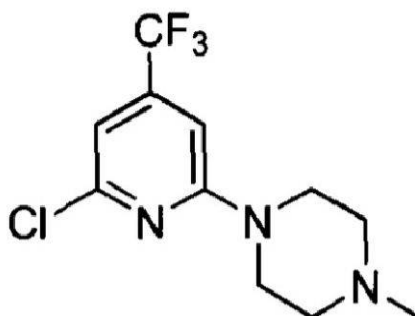
50

【0255】



10

ステップ1：1-(6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル)-4-メチル-ピペラジンの合成



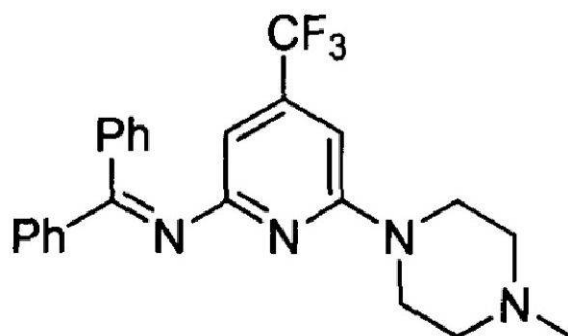
20

2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(215 mg, 1 mmol)とDIEA(129 mg, 1 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、1-メチルピペラジン(100 mg, 1 mmol)を加える。反応物を120℃において一晩攪拌する。室温まで冷却し、減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:DCM = 1:10)による精製により、生成物(253 mg, 91%)が得られる。MS:(M+1): 280。

【0256】

ステップ2：N-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-1,1-ジフェニル-メタンイミンの合成

30

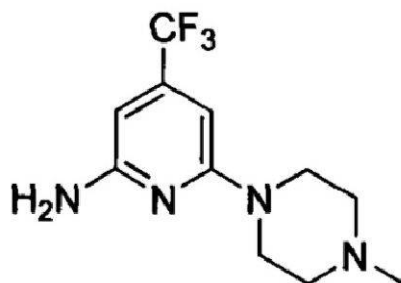


40

ステップ1で得られた化合物(279 mg, 1 mmol)を1,4-ジオキササン(4 mL)に溶解し、ベンゾフェノンイミン(181 mg, 1 mmol)、DIEA(181 mg, 1 mmol)、Cs₂CO₃(650 mg, 2 mmol)、Pd₂(dba)₃(18 mg, 0.02 mmol)とBINAP(18 mg, 0.03 mmol)を加える。反応物を100℃において一晩攪拌する。室温まで冷却し、固体をろ去してろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH:DCM = 1:10)による精製により、生成物(200 mg, 91%)が得られる。MS:(M+1): 425。

【0257】

ステップ3：6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成

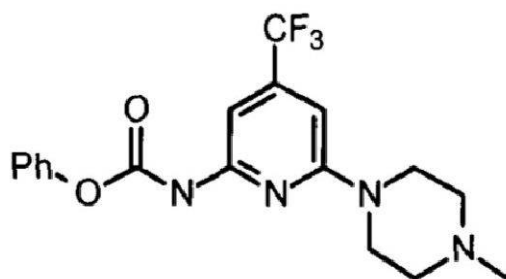


ステップ2で得られたイミン(424 mg, 1 mmol)をメタノールと水(1:1, 2 mL)に懸濁させ、塩酸水溶液(1N, 2 mL)を加え、反応物を室温において1時間攪拌する。反応後に、EtOAcで抽出し、有機層を捨てる。水層をNaOH溶液でpH=10に調節し、EtOAcで抽出し、有機層を捨てる。NaOH溶液で水層をpH=10に調節し、EtOAcで抽出し、有機層を水、食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して生成物(200 mg, 77%)が得られる。MS:(M+1): 261。

10

【0258】

ステップ4: フェニル N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル) カーバメートの合成



20

ステップ3で得られたアミン(260 mg, 1 mmol)とピリジン(79 mg, 1 mmol)をDCM(2 mL)に溶解し、0°Cまで冷却してクロロギ酸フェニル(156 mg, 1 mmol)を滴下する。その後、反応物を室温において2時間攪拌する。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、生成物(300 mg, 79%)が得られる。MS:(M+1): 381。

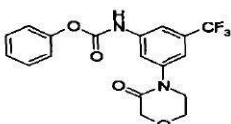
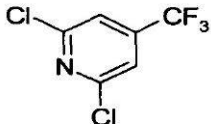
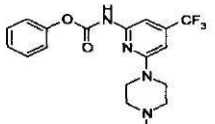
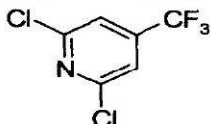
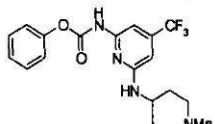
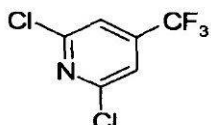
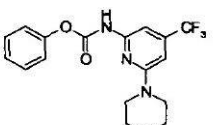
30

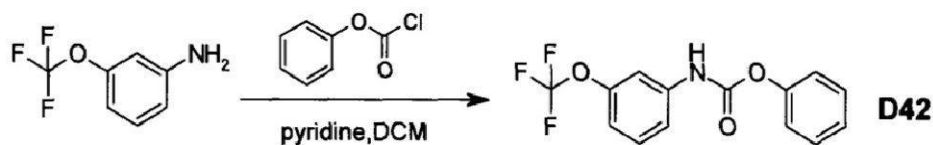
【0259】

中間体D38-D41は類似する方法により合成できる(表D8)。

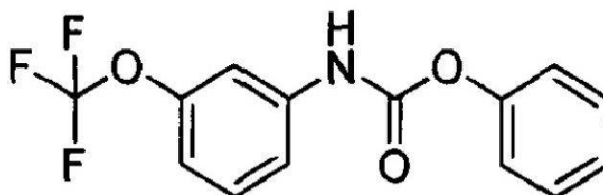
【0260】

表D8. 中間体D38-D41

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D38			381.1
D39			381
D40			395.1
D41			368.1



ステップ1：フェニルN-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カーバメートの合成



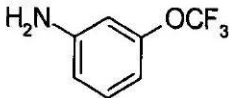
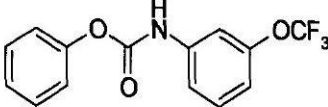
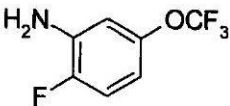
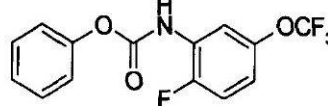
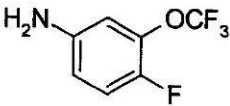
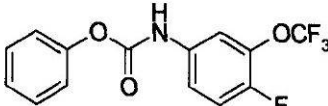
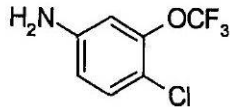
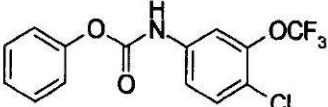
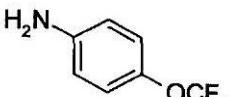
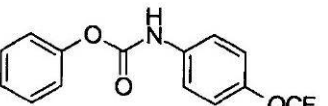
3-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1.0 g, 5.65 mmol)、ピリジン(0.89 g, 11.3 mmol)をDCM(20 mL)に加えて0℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(1.15 g, 7.34 mmol)を滴下する。その後、1時間攪拌する。TLC(PE:EtOAc =3:1)は反応が終了することを示す。水を混合液に加え、DCM抽出(10 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、1NのHCl溶液、食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して生成物(1.50 g, 89%)が得られる。

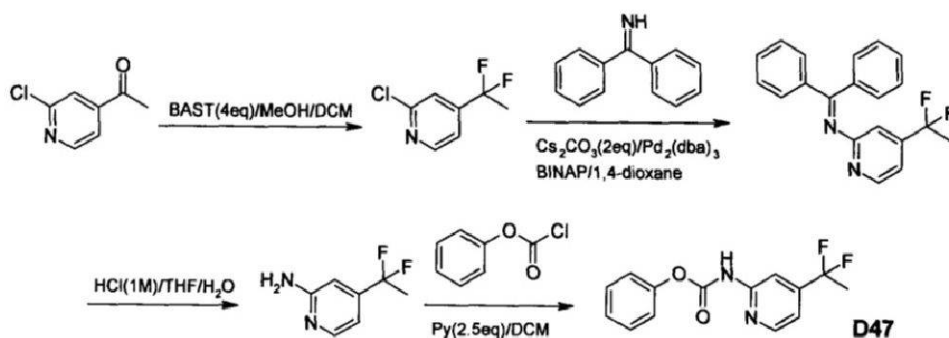
【0261】

中間体D42-D46は類似する方法により合成できる(表D9)。

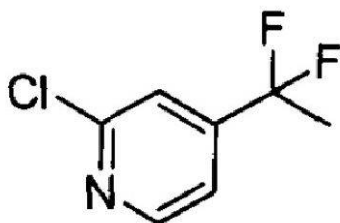
【0262】

表D9. 中間体D42-D46

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D42			298.1
D43			316.1
D44			NA
D45			332.1
D46			NA



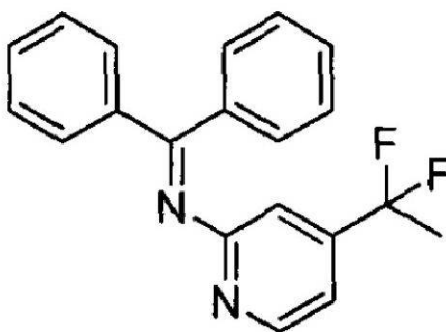
ステップ1：2-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジンの合成



1-(2-クロロ-4-ピリジル)エタノン(2 g, 12.90 mmol)、DCM(2 mL)とビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(BAST, 11.7 g, 51.6 mmol)を非密封管の中で混合し、1滴のメタノールを加える。試験管を密封して60℃下において15時間加熱する。室温まで冷却し、DCMを加えて混合液を希釈し、NaOH溶液で塩基化し、水(100 mL)を注ぎ、DCM(100 mL×2)で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=1:3)によつ精製により、標題化合物(1.5 g, 65.7%)が得られる。

【0263】

ステップ2：N-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-ピリジル)-1, 1-ジフェニル-メタンイミンの合成



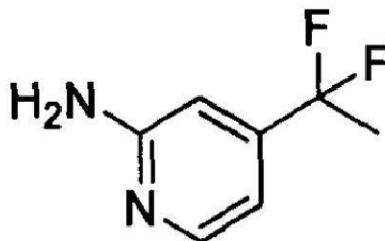
10

ステップ1で得られた化合物(1.21 g, 6.81 mmol)、ベンゾフェノンイミン(1.83 g, 10.22 mmol)、炭酸セシウム(4.43 g, 13.6 mmol)を1, 4-ジオキサン(15 mL)に加え、そして窒素雰囲気下で、BINAP(635 mg, 1.02 mmol)、Pd₂(dba)₃(623 mg, 0.68 mmol)を加え、反応物を120℃において窒素雰囲気下で15時間攪拌する。室温まで冷却し、固体をろ去してろ液を減圧濃縮することにより粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=1:3)による精製により、標題化合物(1.68 g, 76.3%)が得られる。MS:(M+1): 323.2。

【0264】

20

ステップ3：4-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-アミンの合成

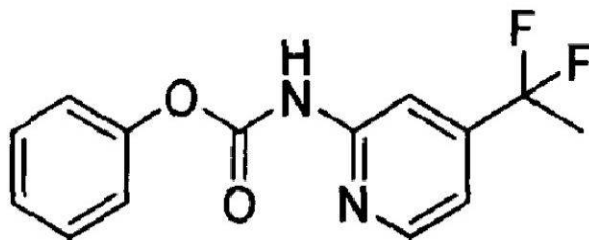


ステップ2で得られたイミン(1.68 g, 5.22 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、1M塩酸溶液(10 mL)を加え、反応物を室温において1時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH>7に調節する。EtOAc(50 mL×2)で抽出し、有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=1:3)による精製により、標題化合物(624 mg, 75.7%)が得られる。MS:(M+1): 159.1。

30

【0265】

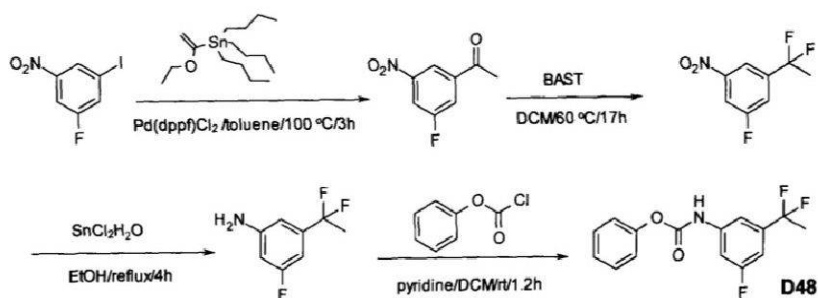
ステップ4：フェニル N-(4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-ピリジル)-カーバメートの合成



40

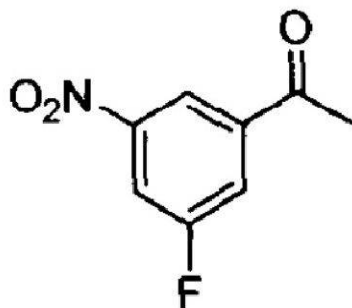
ステップ3で得られたアミン(624 mg, 3.95 mmol)、ピリジン(780 mg, 9.85 mmol)をDCM(15 mL)に溶解し、氷浴の中で0℃まで冷却する。クロロギ酸フェニル(678 mg, 4.34 mmol)のDCM溶液を徐々に加える。その後、氷浴の中で1時間攪拌する。混合物を濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=1:3)による精製により、標題化合物(780 mg, 71.0%)が得られる。MS:(M+1): 279.1。

【0266】



ステップ1：1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)エタノンの合成

10

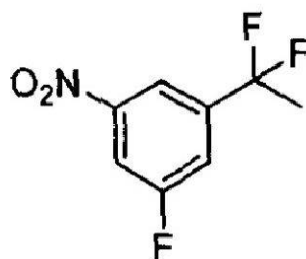


1-フルオロ-3-ヨード-5ニトロベンゼン(1 g, 3.75 mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン(1.5 g, 4.15 mmol)とPd(dppf)Cl₂(78 mg, 0.1 mmol)を窒素雰囲気下でトルエン(5 mL)に混合する。100℃において窒素雰囲気下で3時間攪拌する。室温まで冷却し、1NのHCl溶液(5 mL)を加えて20分間攪拌する。直接シリカゲルカラムにかけ、クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE=3:7)による精製により、標題化合物(660 mg, 96%)が得られる。

20

【0267】

ステップ2：1-(1,1-ジフルオロエチル)-3-フルオロ-5-ニトロベンゼンの合成



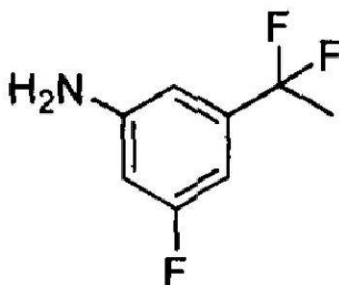
30

非密封管の中で、ステップ1で得られた化合物(660 mg, 3.6 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(BAST, 3.2 g, 14.5 mmol)とDCM(8 mL)を加え、試験管を密封し、60℃において加熱しながら一晩攪拌する。混合液を冷却し、クロマトグラフィー(シリカゲル、100%PE)による精製により、標題化合物(500 mg, 67.6%)が得られる。

40

【0268】

ステップ3：3-(1,1-ジフルオロエチル)-5-フルオロアニリンの合成

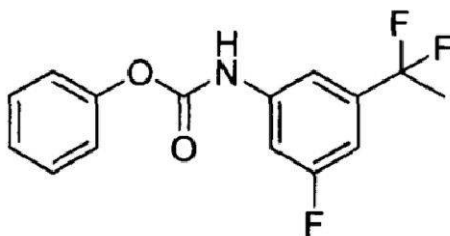


50

ステップ2で得られたニトロ化合物(500 mg, 2.44 mmol)と $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2.6 g, 11.5 mmol)をエタノール(20 mL)に加え、加熱して4時間還流させる。TLC(100%PE)は反応が終了することを示す。室温まで冷却し、水酸化ナトリウム溶液でpH=10-12に塩基化することで懸濁液が得られる。固体をろ去し、ろ液をDCM層と水層に分ける。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc=70:30)による精製により、標題化合物(350 mg, 82%)が得られる。MS:(M+1): 176。

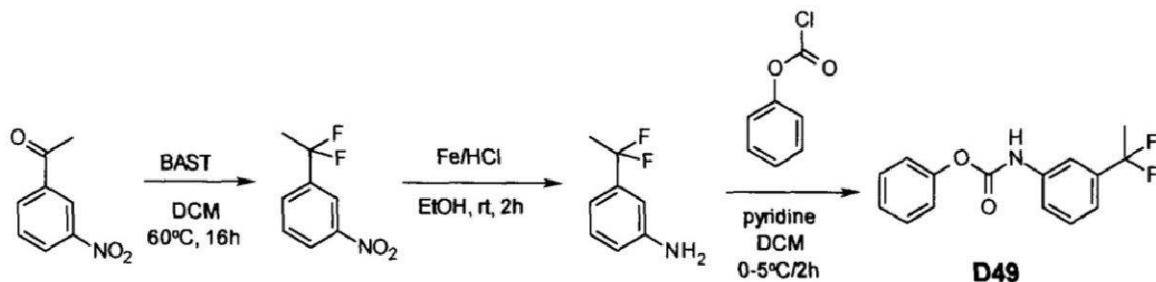
【0269】

ステップ4: フェニル N-(3-(1,1-ジフルオロエチル)-5-フルオロフェニル) カーバメートの合成



ステップ3で得られたアミン化合物(350 mg, 2.0 mmol)をDCM(8 mL)に溶解し、ピリジン(395 mg, 5 mmol)を加え、氷浴の中で0-5°Cまで冷却する。クロロギ酸フェニル(406.7 mg, 2.6 mmol)のDCM(1 mL)溶液を滴下する。室温において反応を1.5時間攪拌する。水(5 mL)で反応を急冷させ、有機層を分取し、有機層を1NのHCl溶液、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液と食塩水で順に洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(400 mg、純度80%)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 296。

【0270】



ステップ1: 1-(1,1-ジフルオロエチル)-3-ニトロベンゼンの合成



非密封管において、1-(3-ニトロフェニル)エタノン(1 g, 6.1 mmol)をDCM(10 mL)に溶解し、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(BASF, 5.4 g, 24.2 mmol)と一滴のメタノールを加え、試験管を密封して60°Cにおいて16時間加熱する。室温まで冷却し、混合液を氷水(50 mL)の中に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和する。EtOAc(15 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水で(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、PE:EtOAc = 99:1)による精製により、標題化合物(970 mg, 85%)が得られる。

【0271】

ステップ2: 3-(1,1-ジフルオロエチル)アニリンの合成

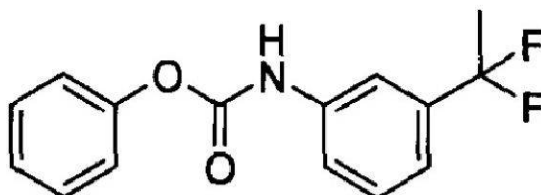


ステップ1で得られたニトロ化合物(870 mg, 4.8 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、鉄粉(1.3 g, 23.3 mmol)、濃縮されたHCl(37%, 2.7 mL)を加え、反応を室温において2時間攪拌する。反応終了後に、水酸化ナトリウム溶液で注意深く混合液を中和する。固体をろ去し、ろ液を氷水(50 mL)に注ぎ、EtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(760 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

10

【0272】

ステップ3：フェニル N-(3-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)カーバメートの合成



20

ステップ2で得られたアミン(760 mg, 4.8 mmol)とピリジン(765 mg, 9.7 mmol)をDCM(15 mL)に溶解して氷浴の中で0-5℃に冷却する。クロロギ酸フェニル(831 mg, 5.3 mmol)を滴下する。その後、混合物を0-5℃において2時間攪拌する。混合液を水(50 mL)に注ぎ、1 MのHClでpHを中性まで調節する。EtOAc(15 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(1.15 g)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

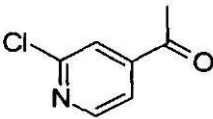
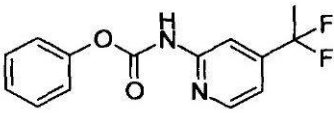
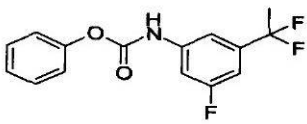
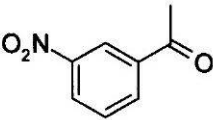
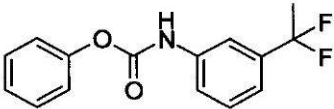
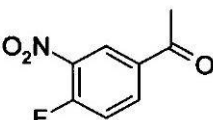
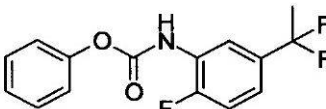
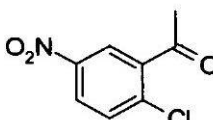
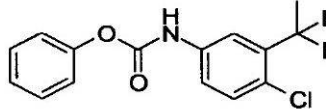
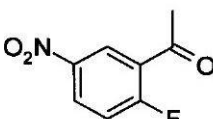
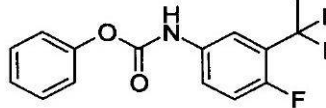
【0273】

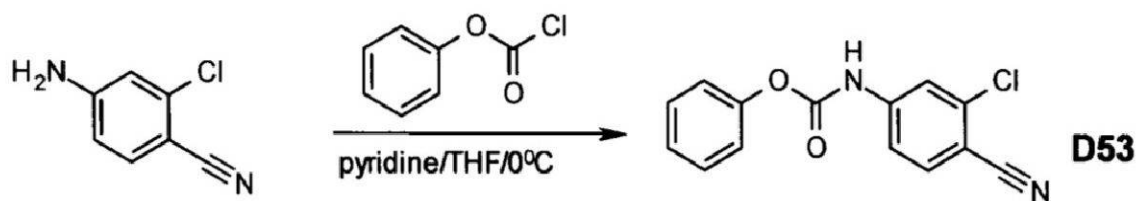
中間体D50-D52は類似する方法により合成できる(表D10)。

30

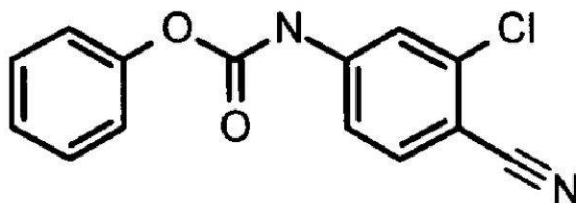
【0274】

表D10. 中間体D47-D52

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D47			279.1
D48			296.2
D49			278.1
D50			296.1
D51			312.1
D52			296.1



ステップ1：フェニル N-(3-クロロ-4-シアノフェニル) カーバメートの合成

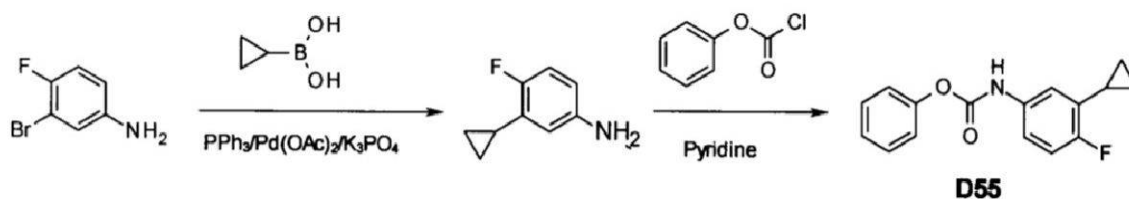


4-アミノ-2-クロロベンズニトリル(500 mg, 3.3 mmol)とピリジン(518 mg, 6.6 mmol)をTHF(5 mL)に溶解し、0℃まで冷却してからクロロギ酸フェニル(616 mg, 3.9 mmol)を徐々に加える。その後、反応物を室温において2時間攪拌する。TLC(EtOAc:PE = 1:3)は反応が終了することを示す。水を加え、DCMで抽出し、有機層を分離する。有機層を1 MのHCl、食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して標題化合物(820 mg, 91.7%)が得られる。MS:(M+1): 273。

【0275】

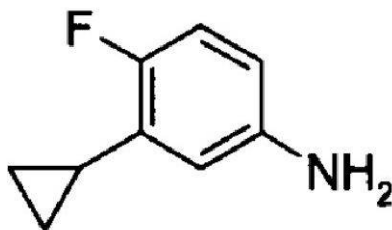
中間体D54は類似する方法により合成できる（表D11）。

【0276】



ステップ1：3-シクロプロピル-4-フルオロアニリンの調製

10

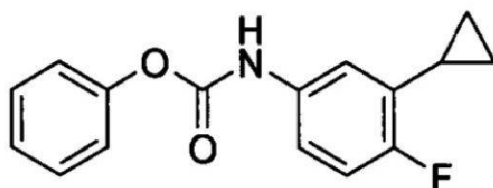


3-ブロモ-4-フルオロ-アニリン(415 mg, 2.18 mmol)、シクロプロピルボロン酸(244 mg, 2.84 mmol)、 K_3PO_4 (1.62 g, 7.64 mmol)、トリフェニルホスフィン(61 mg, 0.22 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 0.11 mmol)、トルエン(12 mL)と水(1 mL)を窒素雰囲気下で混合し、100℃において16時間攪拌する。反応を25℃まで冷却し、水(10 mL)を加え、EtOAc(10 mL×2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー（シリカゲル、PE:EtOAc = 2:1）による精製により、標題化合物(200 mg, 61%)が得られる。

20

【0277】

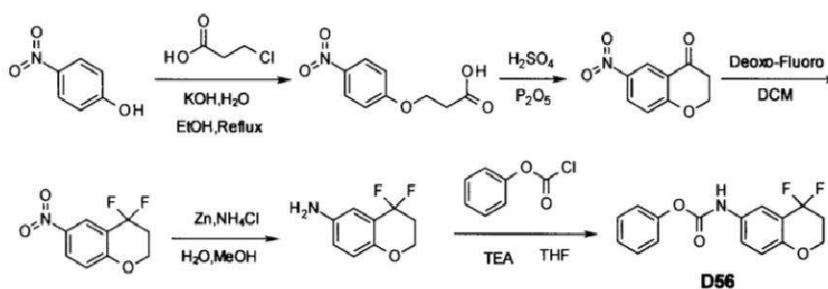
ステップ2：フェニル N-(3-シクロプロピル-4-フルオロフェニル)カーバメートの調製



30

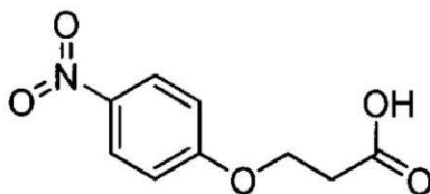
3-シクロプロピル-4-フルオロアニリン(600 mg, 3.97 mmol)、クロロギ酸フェニル(620 mg, 3.97 mmol)とピリジン(314 mg, 3.97 mmol)をDCM(30 mL)に加え、室温(25℃)において4時間攪拌する。反応終了後に、水(15 mL)を加え、EtOAc(15 mL×2)で抽出し、有機層を合併して1 MのHCl(15 mL)溶液と食塩水(15 mL)で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(350 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。

【0278】



40

ステップ1：3-(4-ニトロフェノキシ)プロピオン酸の合成

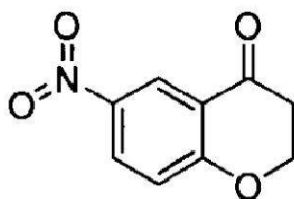


p-ニトロフェノール(11 g, 100 mmol)、3-クロロプロピオン酸(14 g, 100 mmol)をエタノール(100 mL)と20%のKOH水溶液(100 mL)の混合液に溶解する。加熱して2時間還流してから、pH=1-3に調節し、EtOAc(300 mL×3)で抽出し、有機層を合併して食塩水(300 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:4)による精製により、標題化合物(7.5 g, 14.9%)が得られる。MS:(M+1): 212.1。

10

【0279】

ステップ2: 6-ニトロクロマン-4-オンの合成

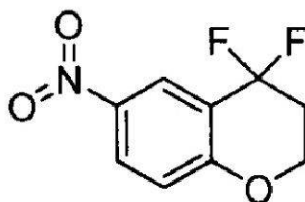


20

3-(4-ニトロフェノキシ)プロピオン酸(6.5 g, 30 mmol)と濃縮された水素SO₄(30 mL)を混合する。溶解すると、P₂O₅を加え、65℃において3時間攪拌する。室温まで冷却し、反応液をゆっくり氷水(50 mL)に注ぎ、15分間攪拌し、EtOAc(100 mL×3)で抽出する。有機層を合併して食塩水(100 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(4.6 g, 77.8%)が得られる。MS:(M-1): 192.2。

【0280】

ステップ3: 4,4-ジフルオロ-6-ニトロクロマンの合成



30

6-ニトロクロマン-4-オン(3 g, 15.7 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(Deoxo-Fluor(登録商標), BAST, 14 g, 62.8 mmol)、乾燥なDCM(10 mL)を試験管に加えて、試験管を密封して50℃において12時間加熱する。室温まで冷却し、メタノール(5 mL)を滴下し、混合液を氷水(50 mL)に注ぎ、DCM(100 mL×3)で抽出し、有機層を合併し、食塩水(100 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:9)による精製により、標題化合物(2.6 g, 77.2%)が得られる。

40

【0281】

ステップ4: 4,4-ジフルオロクロマン-6-アミンの合成



4,4-ジフルオロ-6-ニトロクロマン(2.5 g, 11.6 mmol)をMeOH(100 mL)に溶解し、亜鉛粉末(2.5 g, 34.8 mmol)を加え、15.5%の塩化アンモニウム水溶液(40 mL, 139 mmol)を滴

50

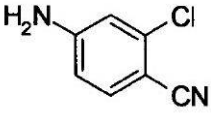
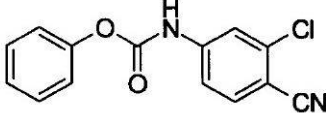
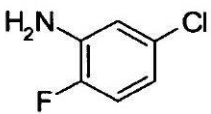
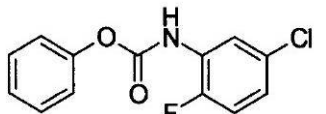
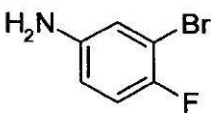
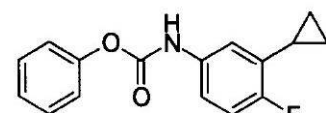
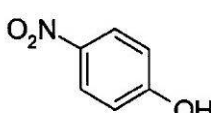
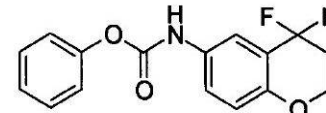
下し、室温において5時間攪拌する。固体をろ去し、水(50 mL)をろ液に加え、EtOAc(50 mL×2)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:3)による精製により、標題化合物(1.8 g, 83.7%)が得られる。MS:(M+1): 186.2。

【0282】

中間体D53-56のデータを表D11にまとめる。

【0283】

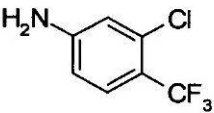
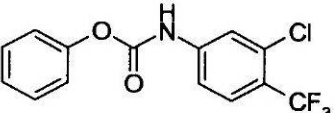
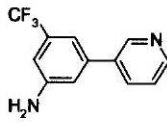
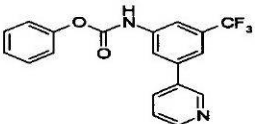
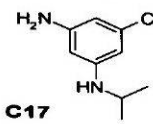
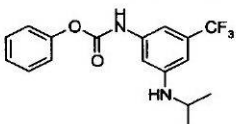
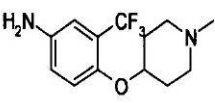
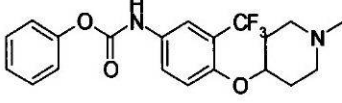
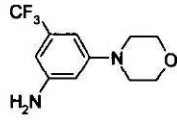
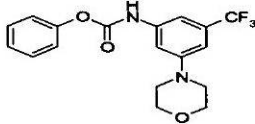
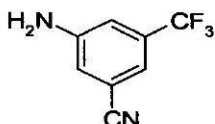
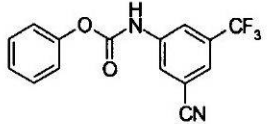
表D11. 中間体D53-D56

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D53			273.1
D54			266.1
D55			272.2
D56			306.2

中間体D57-62は類似する方法により合成できる(表D12)。

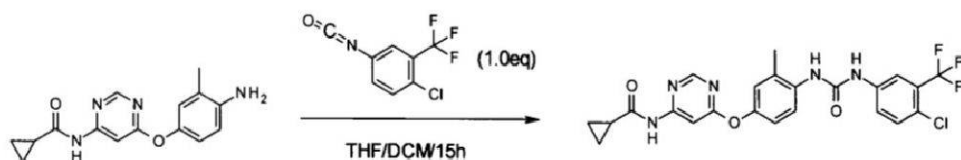
【0284】

表D12. 中間体D57-D62

番号	出発原料	中間体	MS [M+1] ⁺
D57			316.1
D58			359.1
D59			NA
D60			395.2
D61			NA
D62			NA

実施例

実施例1: N-(6-(4-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)-3-メチル-フェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



N-(6-(4-アミノ-3-メチル-フェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(1.8 g, 6.3 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)とジクロロメタン(50 mL)に溶解し、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(1.4 g, 6.3 mmol)を徐々に加え、反応物を室温において15時間攪拌する。ろ過することで形成した白い固体(2.0 g)を集め、母液からさらに1.0 g回収する(計3.0 g, 収率93.7%)。MS:(M+1): 506.2。

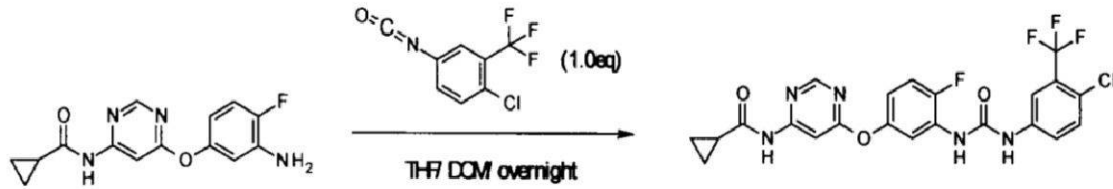
【0285】

粗生成物に少量の不純物が含まれる場合、生成物はエタノール/テトラヒドロフランにおける再結晶により精製できる。再結晶ステップは、250mLのフラスコにおいて、粗生成物(8.2 g)をエタノール(120 mL)に加え、加熱して還流させる。テトラヒドロフラン(約50 mL)を徐々に加えて固体を溶解させる。そしてゆっくり冷却し、ろ過して白い固体を集めて純生成物(6.2 g, 回収率75.6%)が得られる。

【0286】

実施例2: N-(6-(3-((4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイル-アミノ

)-4-フルオロ-フェノキシ)-ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



N-(6-(3-アミノ-4-フルオロ-フェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド(400 mg, 1.4 mmol)をTHF(4 mL)とDCM(10 mL)に溶解し、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(1.4 g, 6.3 mmol)を加える。反応物を室温において一晩攪拌する。ろ過して固体を集めて標題化合物(545 mg, 77%)が得られる。MS:(M+1): 510.2。

【0287】

実施例1-31は類似する方法により合成される(表1)。

【0288】

番号	構造式	MS [M+1] ⁺
実施例 1		506.2
実施例 2		510.2
実施例 3		524.2
実施例 4		502.3

实施例 5		510.2
实施例 6		517.2
实施例 7		492.2
实施例 8		510.1
实施例 9		510.2
实施例 10		506.2
实施例 11		507.2
实施例 12		492.2
实施例 13		510.2
实施例 14		506.2
实施例 15		493.2

10

20

30

40

实施例 16		507.2
实施例 17		506.2
实施例 18		506.2
实施例 19		526.1
实施例 20		492.1
实施例 21		492.1
实施例 22		509.2
实施例 23		505.2
实施例 24		509.1
实施例 25		510.1
实施例 26		516.2

10

20

30

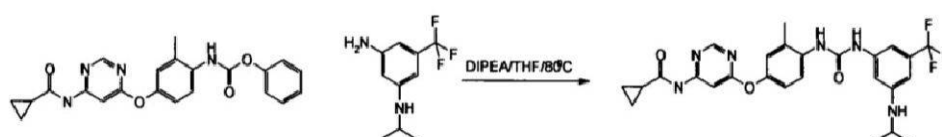
40

実施例 27		508.2
実施例 28		523.3
実施例 29		509.2
実施例 30		505.2
実施例 31		505.3

10

20

実施例32: N-(6-(4-((3-(イソプロピルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)-3-メチル-フェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



30

フェニルN-(4-(6-シクロプロパンカルボニルアミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ-2-メチル-フェニル)カーバメート (343 mg, 1.57 mmol)、N1-イソプロピル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 3-ジアミン(700 mg, 1.73 mmol)とDIEA(608 mg, 4.72 mmol)をTHF(4 mL)に溶解し、反応を80℃において3時間加熱する。反応終了後に、揮発物を減圧下で除去する。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(450 mg, 83%)が得られる。MS:(M+1): 529.3。

【0289】

40

実施例33-66は類似する方法により合成される(表2)。

【0290】

表2. 実施例32-66

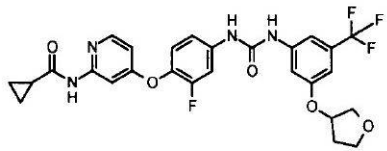
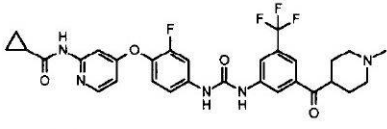
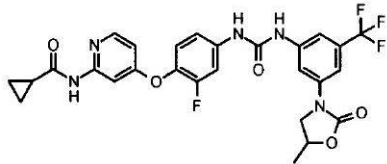
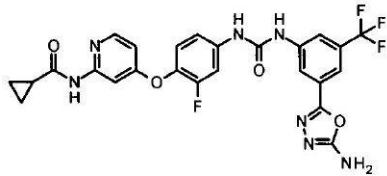
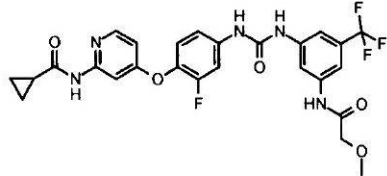
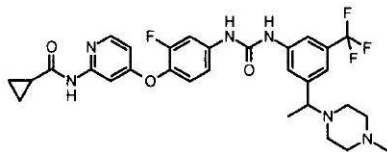
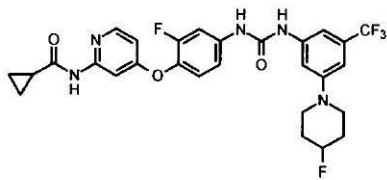
実施例番号	構造式	MS [M+1] ⁺
実施例 32		529.3
実施例 33		472.3
実施例 34		491.3
実施例 35		489.3
実施例 36		572.3
実施例 37		553.2
実施例 38		574.3

10

20

30

40

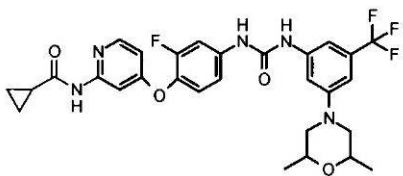
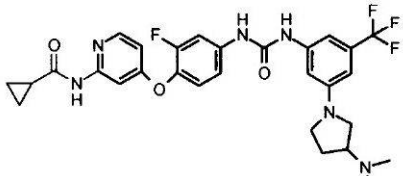
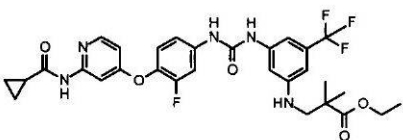
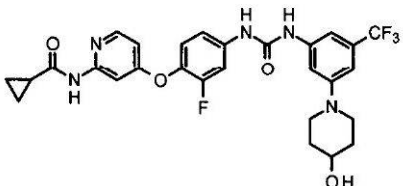
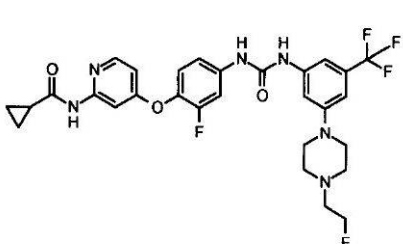
实施例 39		561.2
实施例 40		600.3
实施例 41		574.2
实施例 42		558.2
实施例 43		562.2
实施例 44		532.2
实施例 45		601.3
实施例 46		576.3

10

20

30

40

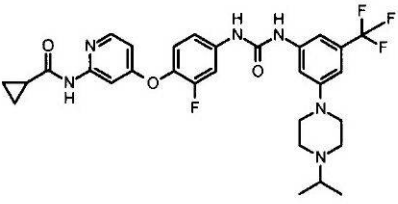
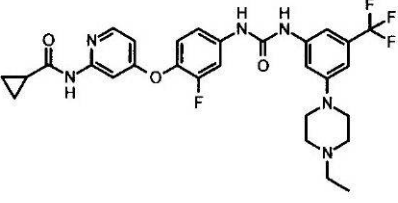
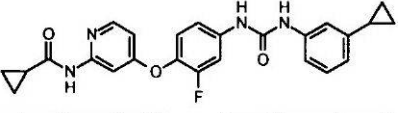
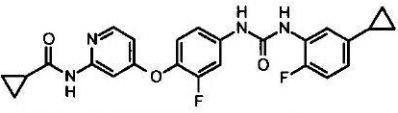
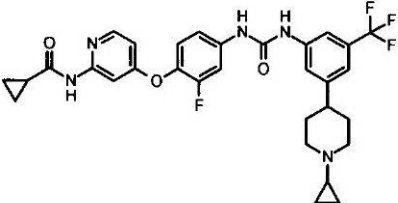
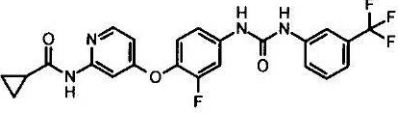
実施例 47		588.3
実施例 48		587.3
実施例 49		530.3
実施例 50		618.3
実施例 51		574.3
実施例 52		558.2
実施例 53		605.3

10

20

30

40

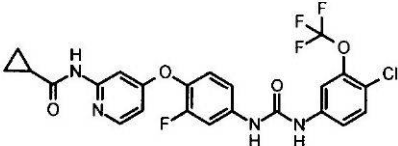
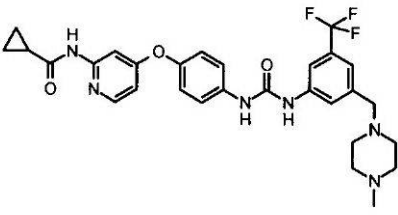
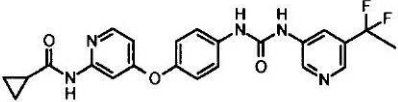
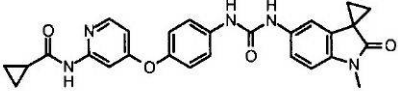
实施例 54		601.3
实施例 55		587.3
实施例 56		472.3
实施例 57		447.2
实施例 58		465.2
实施例 59		464.3
实施例 60		598.3
实施例 61		475.2

10

20

30

40

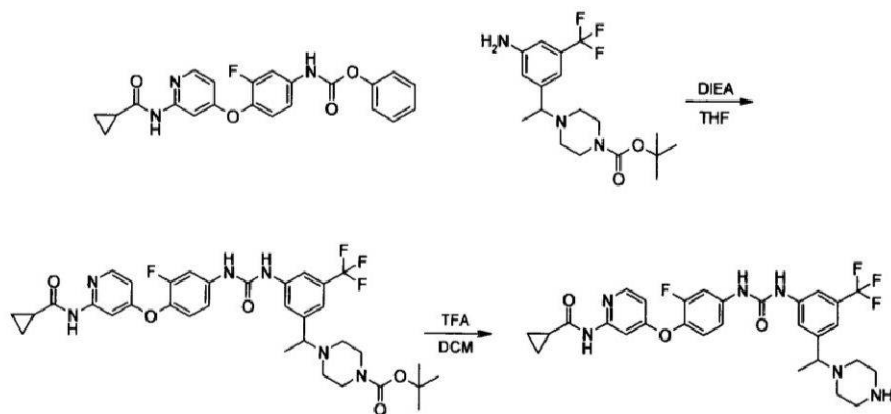
実施例 62		500.2
実施例 63		525.1
実施例 64		569.2
実施例 65		454.3
実施例 66		484.3

10

20

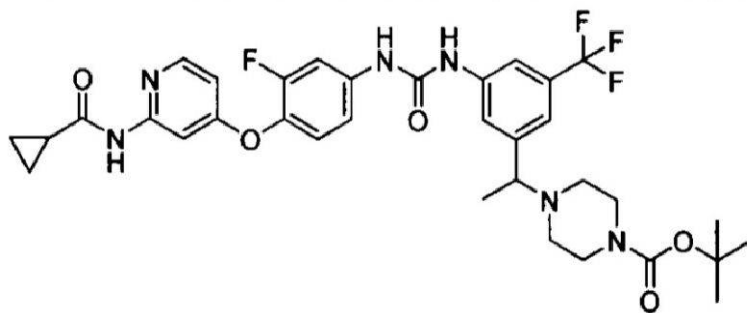
実施例 67: N-(4-(2-フルオロ-4-((3-(1-(ピペラジン-1-イルエチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成

30



40

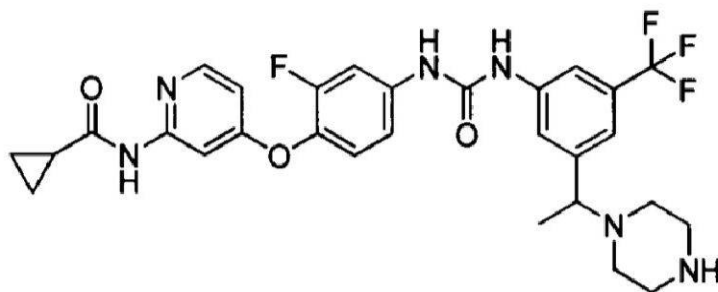
ステップ1: tert-ブチル4-(1-(3-((4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-4-ピリジル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)カルボモイルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成



フェニルN-(4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-4-ピリジル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル) カーバメート (220 mg, 0.53 mmol)、tert-ブチル4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (165 mg, 0.442 mmol) とDIEA(120 mg, 0.88 mmol)をTHF(10 mL)に加え、反応を窒素雰囲気下で80℃において12時間攪拌する。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1) による精製により、標題化合物(230 mg, 75.6 %)が得られる。

【0291】

ステップ2：N-(4-(2-フルオロ-4-((3-(1-(ピペラジン-1-イルエチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



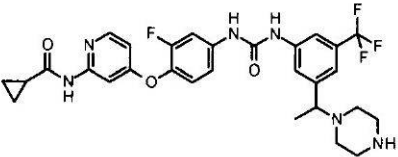
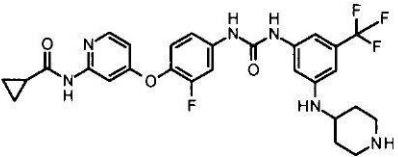
ステップ1で得られた化合物(230 mg, 0.33 mmol)をDCM(15 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(400 mg)を加え、室温において2時間攪拌する。揮発物を除去し、残留物をEtOAc層と飽和NaHCO₃溶液層に分け、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc:PE = 3:1) による精製により、標題化合物(173 mg, 88.3%)が得られる。MS:(M+1): 588。

【0292】

実施例68-69は類似する方法により合成される (表3)。

【0293】

表3. 実施例67-69

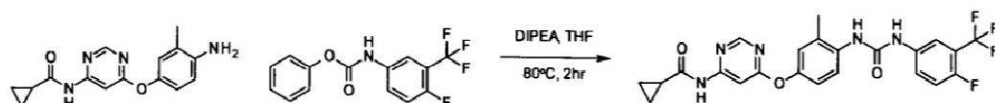
実施例番号	構造式	MS [M+1] ⁺
実施例 67		588
実施例 68		518.2
実施例 69		573.3

10

20

30

実施例70: N-(6-(4-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)-3-メチル-フェノキシ)ピリミジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



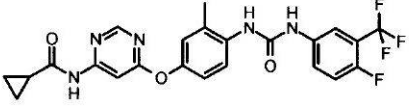
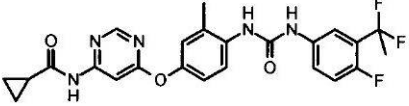
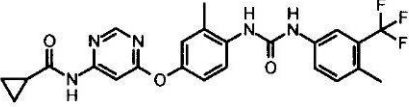
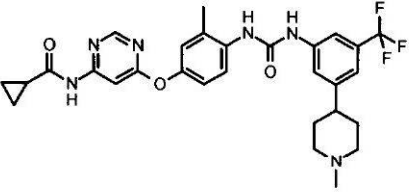
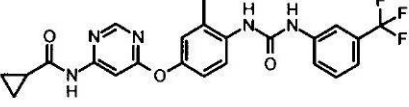
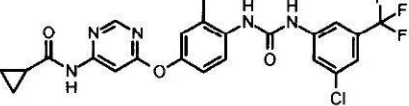
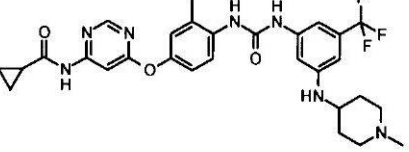
N-[6-(4-アミノ-3-メチル-フェノキシ)ピリミジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド (99 mg, 0.35 mmol)、フェニルN-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カーバメート (100 mg, 0.35 mmol) と DIEA (135 mg, 1.05 mmol) を THF (4 mL) に加え、80℃において2時間攪拌する。揮発物を除去し、残留物をDCMの中で懸濁させ、ろ過して固体を集めて標題化合物 (132 mg, 77%) が得られる。MS: (M+1): 490.3。

【0294】

実施例71-236は類似する方法により合成される (表4)。

【0295】

表4. 実施例70-236

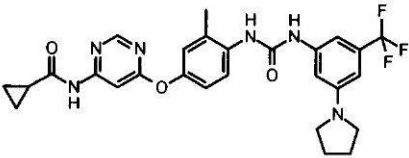
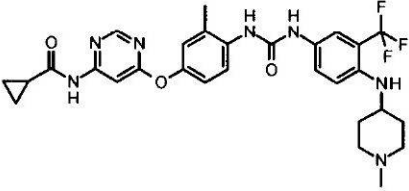
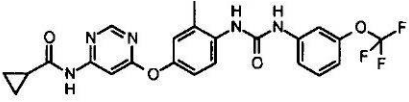
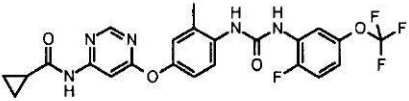
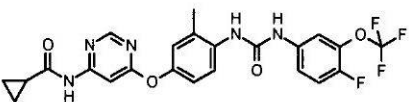
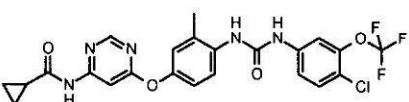
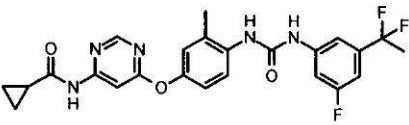
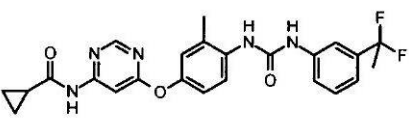
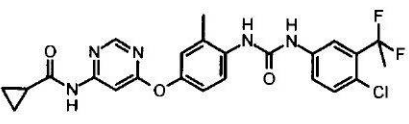
実施例番号	構造式	MS [M+1] ⁺
実施例 70		490.3
実施例 71		486.3
実施例 72		486.3
実施例 73		569.4
実施例 74		472.3
実施例 75		506.2
実施例 76		584.4

10

20

30

40

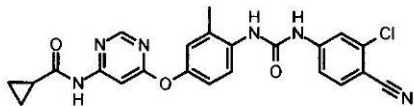
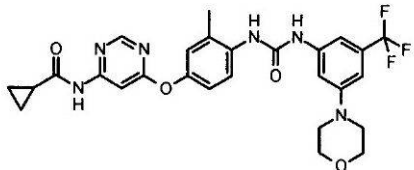
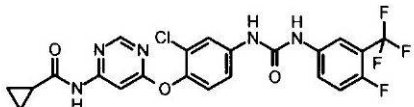
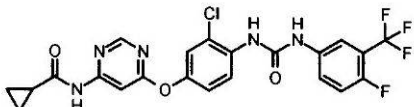
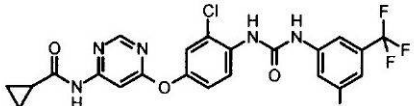
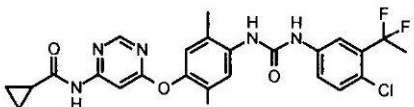
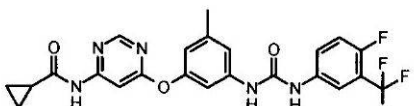
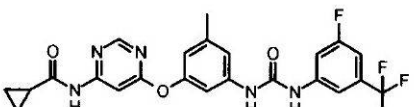
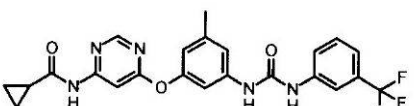
实施例 77		541.3
实施例 78		584.4
实施例 79		488.3
实施例 80		506.2
实施例 81		506.3
实施例 82		522.2
实施例 83		486.3
实施例 84		468.3
实施例 85		502.3

10

20

30

40

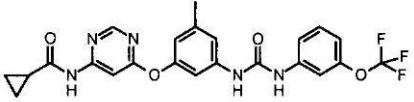
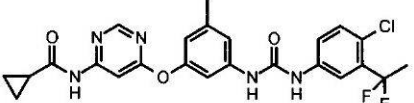
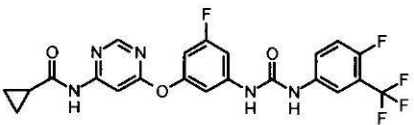
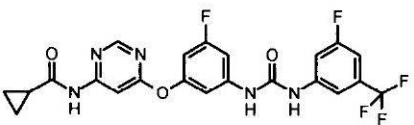
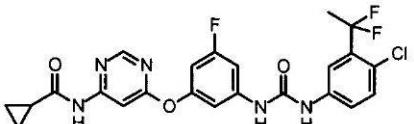
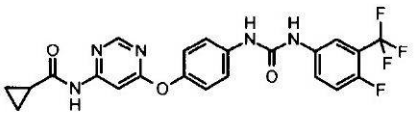
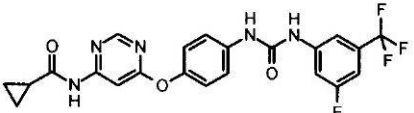
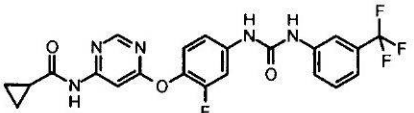
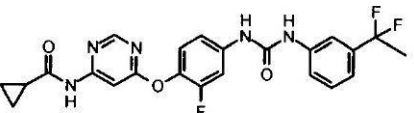
实施例 86		463.2
实施例 87		557.3
实施例 88		510.2
实施例 89		510.2
实施例 90		510.2
实施例 91		520.2
实施例 92		490.3
实施例 93		502.2
实施例 94		472.3

10

20

30

40

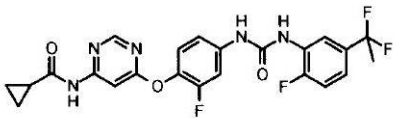
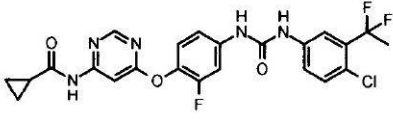
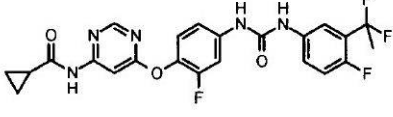
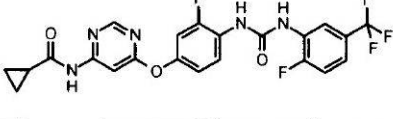
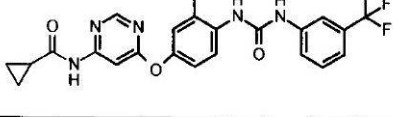
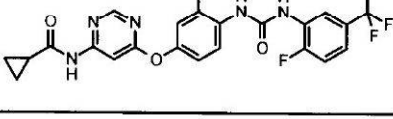
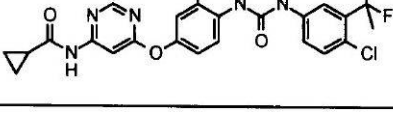
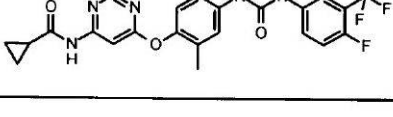
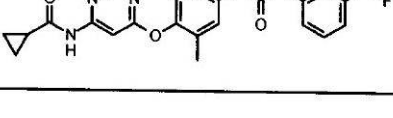
实施例 95		488.3
实施例 96		502.3
实施例 97		494.2
实施例 98		494.2
实施例 99		506.2
实施例 100		476.2
实施例 101		476.2
实施例 102		476.2
实施例 103		472.3

10

20

30

40

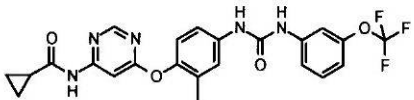
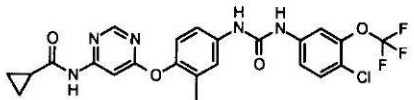
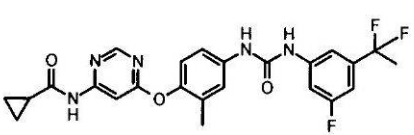
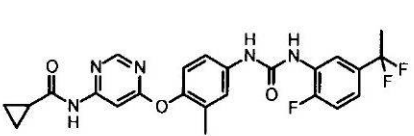
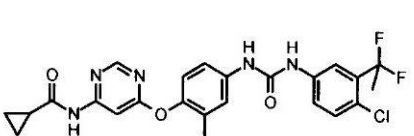
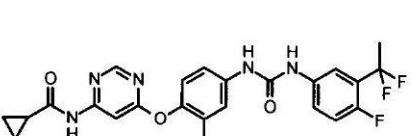
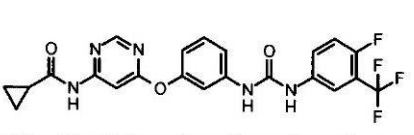
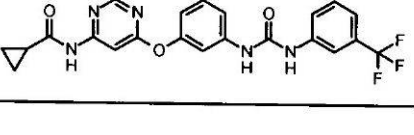
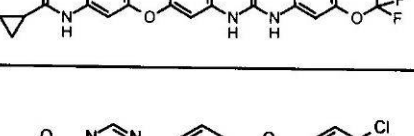
实施例 104		490.3
实施例 105		506.2
实施例 106		490.3
实施例 107		494.2
实施例 108		476.2
实施例 109		490.2
实施例 110		506.2
实施例 111		490.3
实施例 112		472.3

10

20

30

40

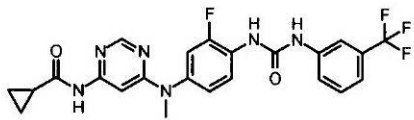
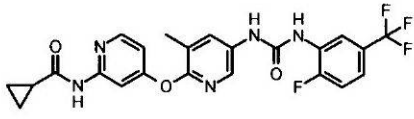
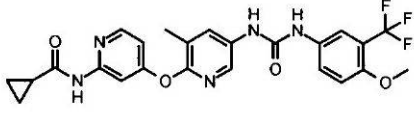
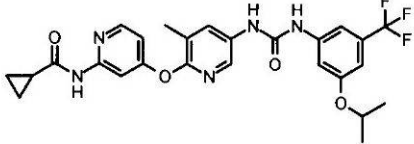
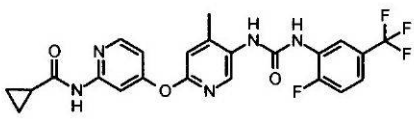
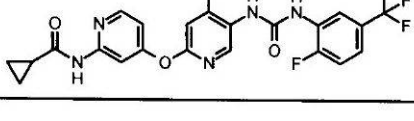
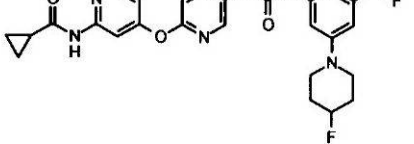
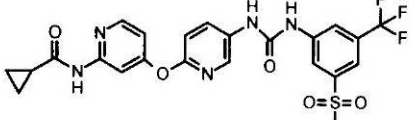
实施例 113		488.2
实施例 114		522.2
实施例 115		486.2
实施例 116		486.3
实施例 117		502.2
实施例 118		486.3
实施例 119		476.2
实施例 120		458.2
实施例 121		474.2
实施例 122		488.2

10

20

30

40

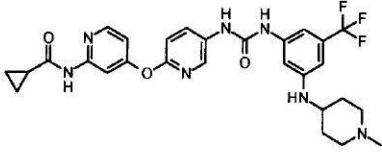
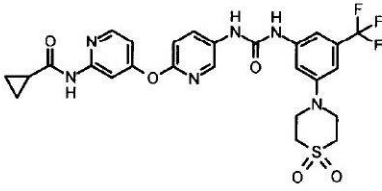
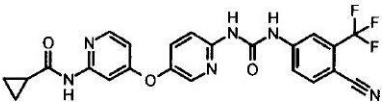
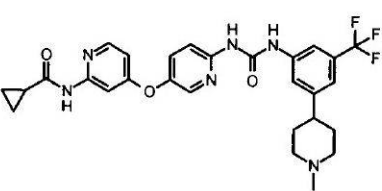
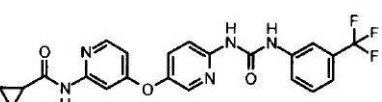
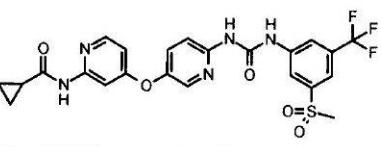
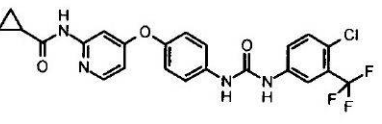
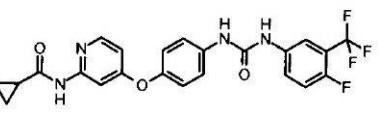
实施例 123		489.3
实施例 124		490.2
实施例 125		502.2
实施例 126		530.3
实施例 127		490.2
实施例 128		486.2
实施例 129		559.3
实施例 130		536.2

10

20

30

40

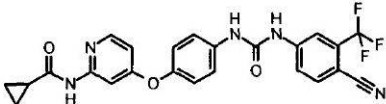
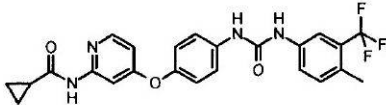
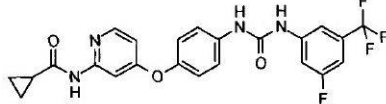
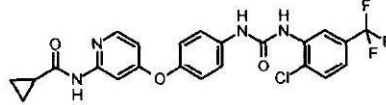
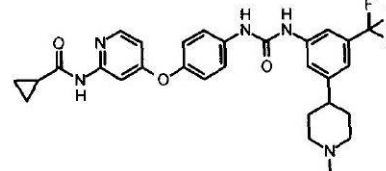
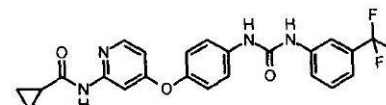
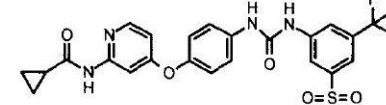
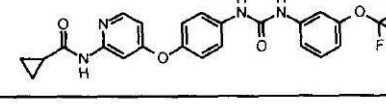
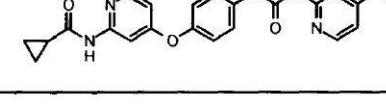
实施例 131		570.3
实施例 132		591.2
实施例 133		483.2
实施例 134		555.3
实施例 135		458.2
实施例 136		536.2
实施例 137		491.2
实施例 138		475.2

10

20

30

40

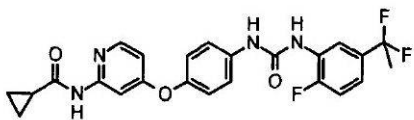
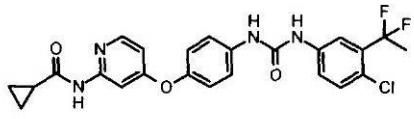
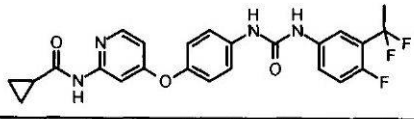
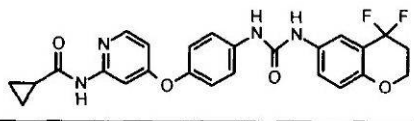
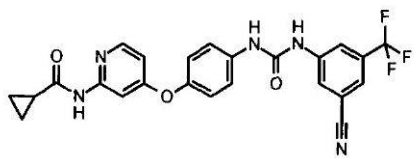
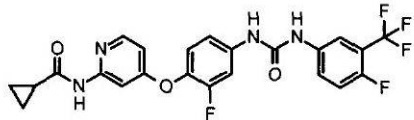
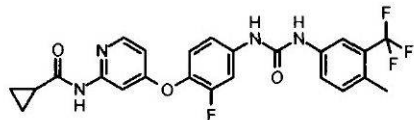
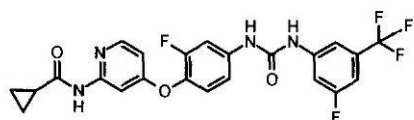
实施例 139		482.2
实施例 140		471.2
实施例 141		475.3
实施例 142		491.2
实施例 143		554.3
实施例 144		457.2
实施例 145		535.2
实施例 146		473.3
实施例 147		454.3

10

20

30

40

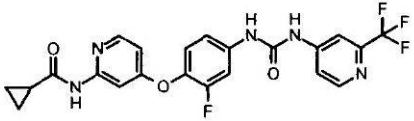
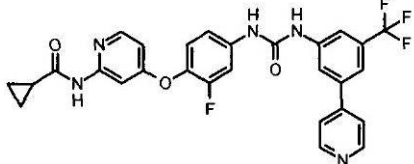
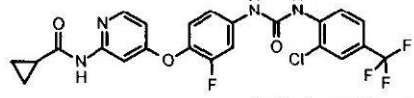
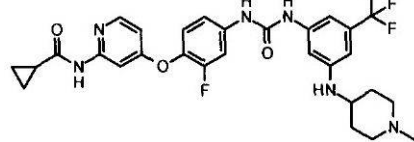
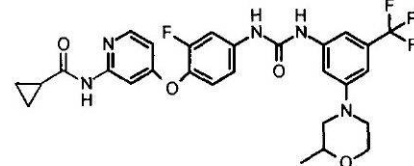
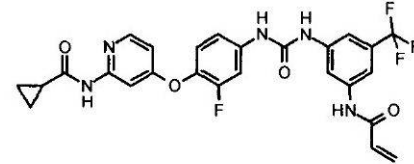
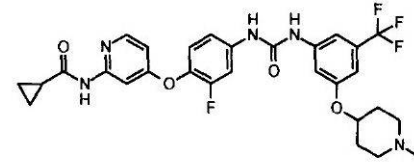
实施例 148		471.3
实施例 149		487.2
实施例 150		471.2
实施例 151		481.3
实施例 152		482.3
实施例 153		493.2
实施例 154		489.2
实施例 155		493.1
实施例 156		493.3

10

20

30

40

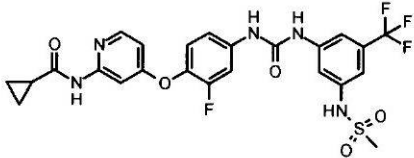
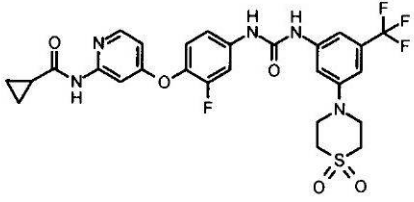
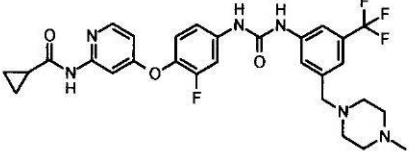
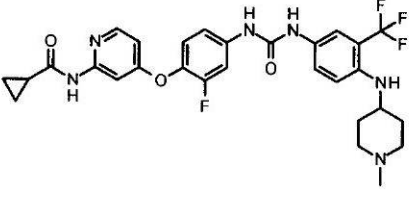
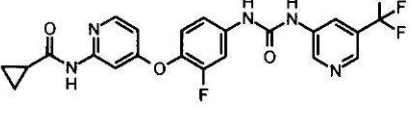
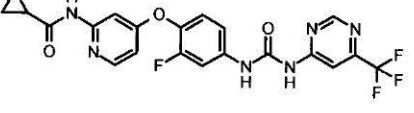
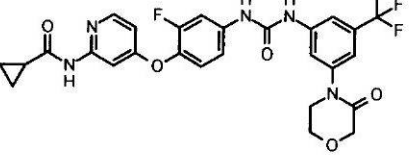
实施例 157		509.2
实施例 158		476.2
实施例 159		552.2
实施例 160		509.2
实施例 161		587.3
实施例 162		574.3
实施例 163		544.2
实施例 164		588.3

10

20

30

40

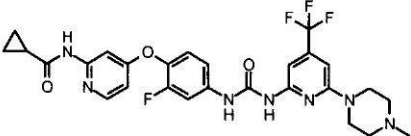
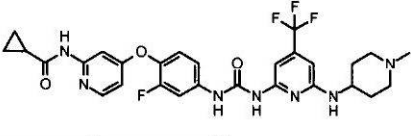
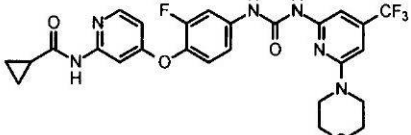
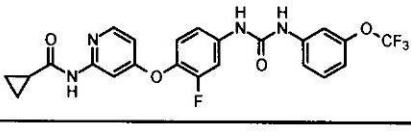
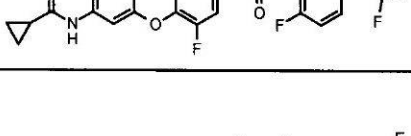
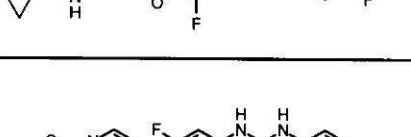
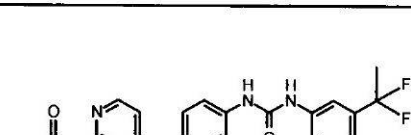
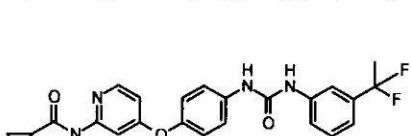
实施例 165		568.2
实施例 166		608.2
实施例 167		587.3
实施例 168		587.3
实施例 169		476.2
实施例 170		477.2
实施例 171		574.2

10

20

30

40

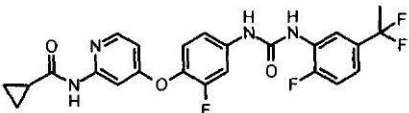
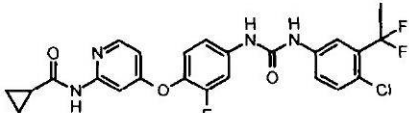
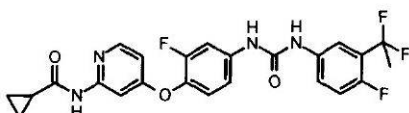
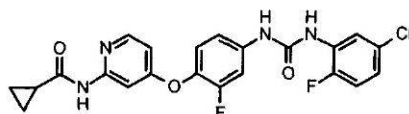
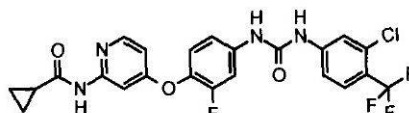
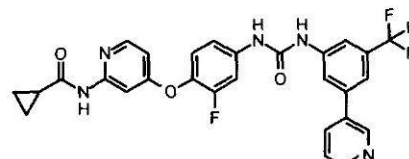
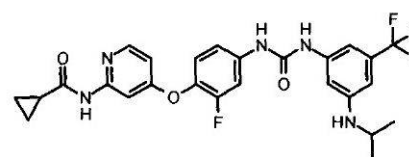
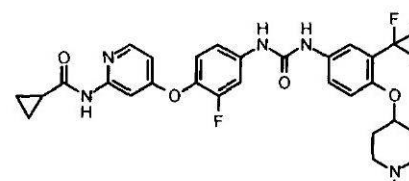
実施例 172		574.3
実施例 173		588.3
実施例 174		561.2
実施例 175		491.2
実施例 176		509.2
実施例 177		509.2
実施例 178		491.2
実施例 179		489.3
実施例 180		471.2

10

20

30

40

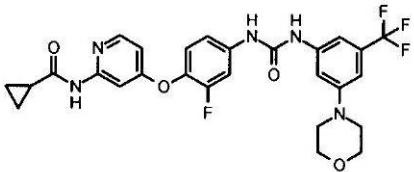
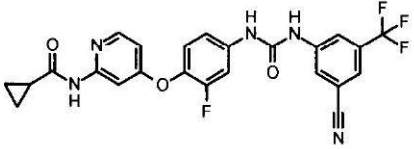
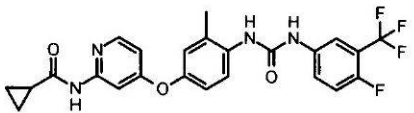
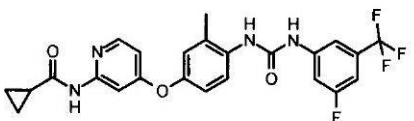
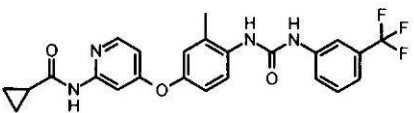
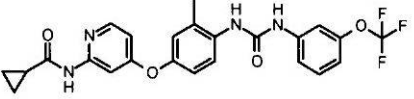
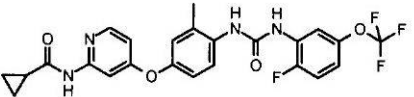
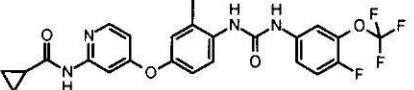
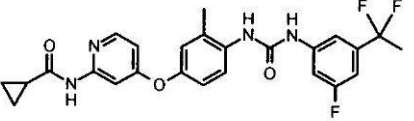
实施例 181		489.3
实施例 182		505.3
实施例 183		489.3
实施例 184		459.1
实施例 185		509.2
实施例 186		552.2
实施例 187		532.2
实施例 188		588.3

10

20

30

40

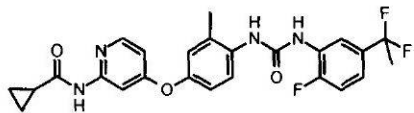
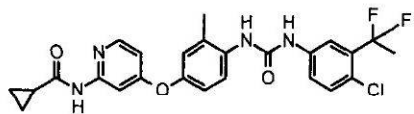
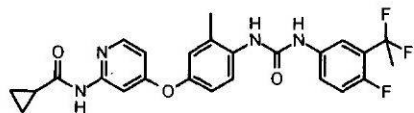
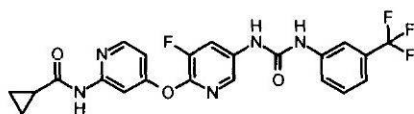
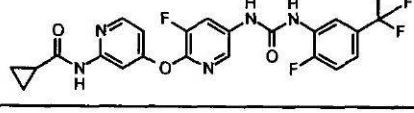
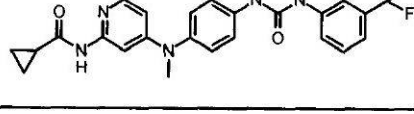
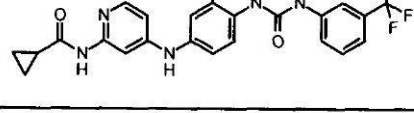
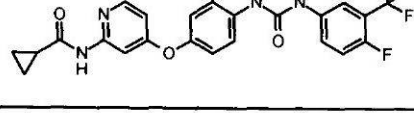
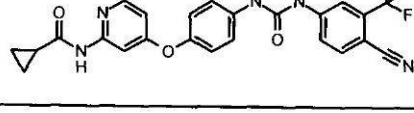
实施例 189		560.3
实施例 190		500.2
实施例 191		489.3
实施例 192		489.3
实施例 193		471.3
实施例 194		487.3
实施例 195		505.3
实施例 196		505.3
实施例 197		485.2

10

20

30

40

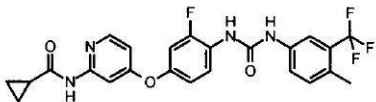
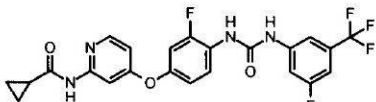
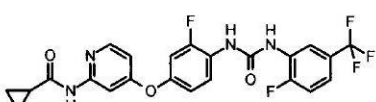
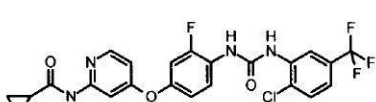
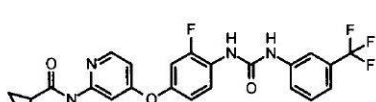
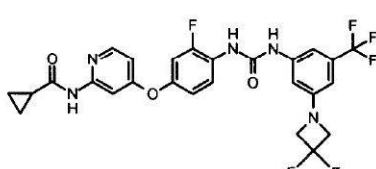
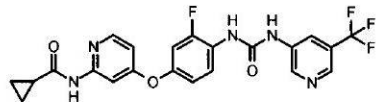
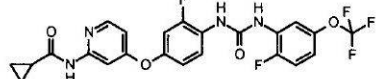
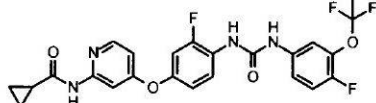
实施例 198		485.3
实施例 199		501.3
实施例 200		485.3
实施例 201		476.1
实施例 202		490.2
实施例 203		488.3
实施例 204		474.3
实施例 205		493.2
实施例 206		500.2

10

20

30

40

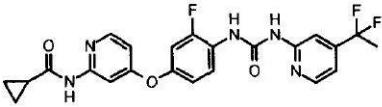
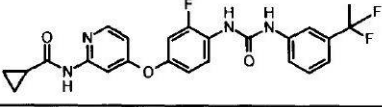
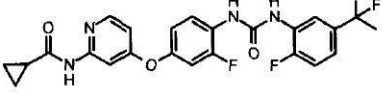
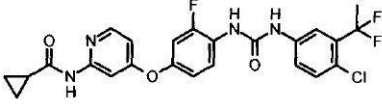
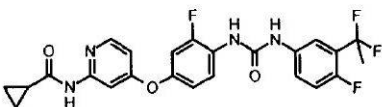
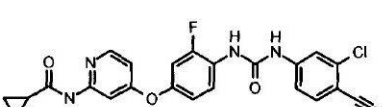
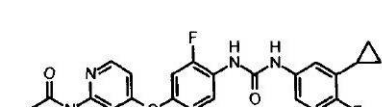
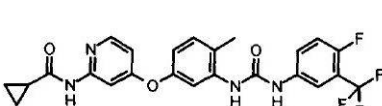
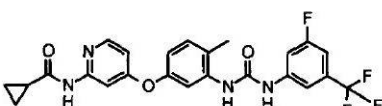
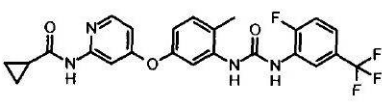
实施例 207		489.2
实施例 208		493.3
实施例 209		493.2
实施例 210		509.2
实施例 211		475.2
实施例 212		566.2
实施例 213		476.2
实施例 214		509.3
实施例 215		509.2

10

20

30

40

实施例 216		472.3
实施例 217		471.2
实施例 218		489.3
实施例 219		505.2
实施例 220		489.2
实施例 221		466.2
实施例 222		465.2
实施例 223		489.3
实施例 224		489.3
实施例 225		489.3

10

20

30

40

实施例 226		471.3
实施例 227		485.3
实施例 228		501.3
实施例 229		485.3
实施例 230		489.3
实施例 231		471.3
实施例 232		487.2
实施例 233		485.2
实施例 234		485.3
实施例 235		501.3

10

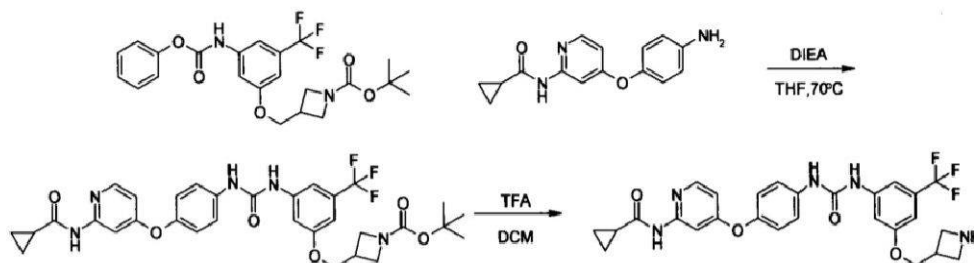
20

30

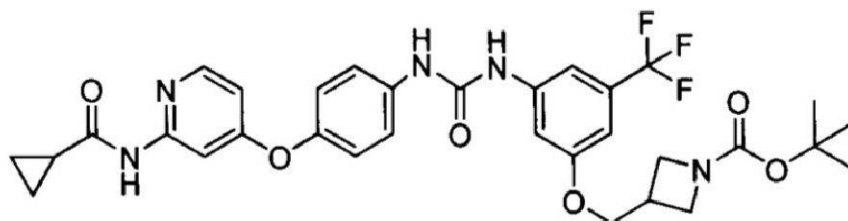
40

実施例 236		485.3
---------	--	-------

実施例237：N-(4-(4-((3-アゼチジン-3-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



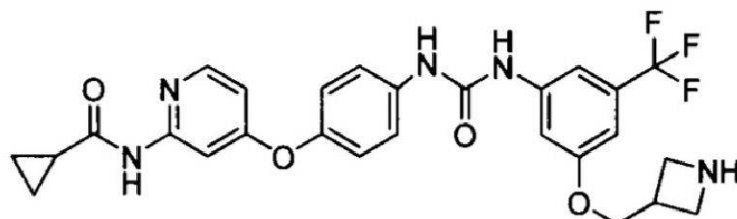
ステップ1：tert-ブチル3-((3-((4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-4-ピリジル)オキシ)フェニル)カルボモイルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成



N-(4-(4-アミノフェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(200 mg, 0.74 mmol)とtert-ブチル3-((3-(フェノキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(415 mg, 0.89 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、DIEA(200 mg, 1.48 mmol)を加え、窒素雰囲気下で70℃において12時間攪拌する。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 2:1)による精製により、標題化合物(250 mg, 52.4%)が得られる。MS:(M+1): 642.3。

【0296】

ステップ2：N-(4-(4-((3-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



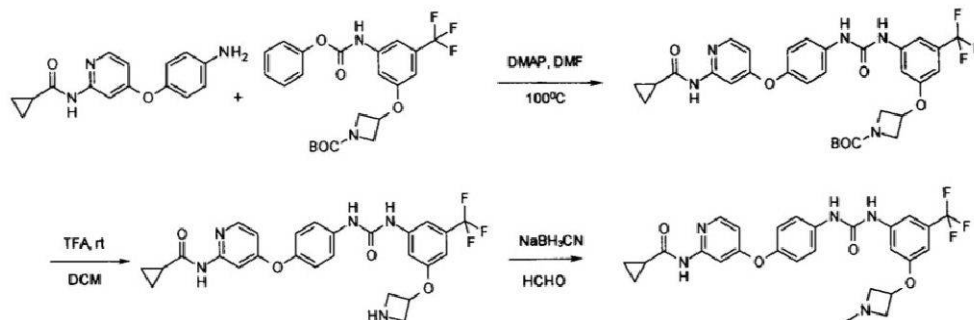
前のステップで得られた化合物(250 mg, 0.39 mmol)をDCM(15 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(6 mL)を加え、室温において2時間攪拌する。揮発物を除去し、EtOAc層と飽和NaHCO₃溶液層に分ける。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 3:1)による精製により、標題化合物(150 mg, 71%)が得られる。MS:(M+1): 542.1。

【0297】

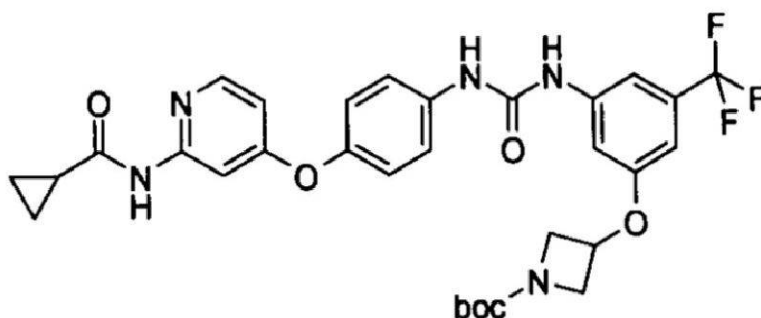
実施例239-240は類似する方法により合成される（表5）。
【0298】

実施例番号	構造式	MS [M+1] ⁺
実施例 237		542.1
実施例 238		541.2
実施例 239		490.2
実施例 240		587.3

実施例241: N-(4-(4-((3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



ステップ1: tert-ブチル3-(3-((4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-4-ピリジル)オキシ)フェニル)カルボモイルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート合成



N-(4-(4-アミノフェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(186 mg, 0.69 mmol)、tert-ブチル3-(3-(フェノキシカルボニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (312 mg, 0.69 mmol)とDMAP(17 mg, 0.14 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、100℃において16時間攪拌する。反応を冷却し、混合液を水(50 mL)に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH=7に調節し、EtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc:PE = 1:1)による精製により、標題化合物(300 mg, 69%)が得られる。MS:(M+1): 628.3。

【0299】

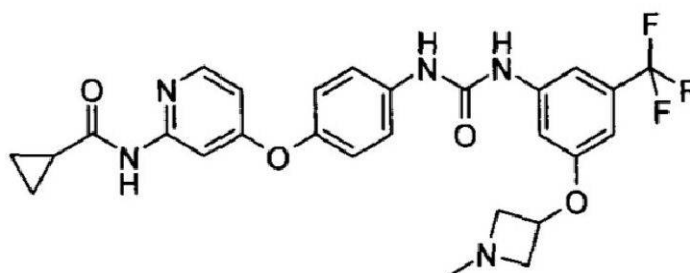
ステップ2: N-(4-(4-((3-(アゼチジン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



tert-ブチル3-(3-((4-((2-(シクロプロパンカルボニルアミノ)-4-ピリジル)オキシ)フェニル)カルボモイルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (300 mg, 0.48 mmol)をDCM(4 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 mL)を徐々に加え、反応を室温において2時間攪拌する。反応終了後に、混合液を水(50 mL)に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH=7に調節し、EtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物(240 mg)が得られ、さらに精製せずに用いられる。MS:(M+1): 528.2。

【0300】

ステップ3: N-(4-(4-((3-(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミドの合成



N-(4-(4-((3-(アゼチジン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルボモイルアミノ)フェノキシ)-2-ピリジル)シクロプロパンカルボキサミド(210 mg, 0.4 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、35%のホルムアルデヒド水溶液(205 mg, 2.39 mmol)を加

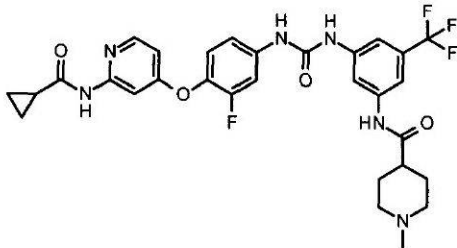
え、1.5時間攪拌する。Na(CN)BH₃(150 mg, 2.39 mmol)を加えて室温において3時間攪拌する。反応終了後に、混合液を水(50 mL)に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH=7に調節し、EtOAc(15 mL×3)で抽出する。有機層を合併し、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧濃縮して粗生成物が得られる。クロマトグラフィー(シリカゲル、DCM:MeOH=20:1)による精製により、標題化合物(16 mg, 7%)が得られる。MS: (M+1): 542.3。

【0301】

実施例242は類似する方法により合成される(表7)。

【0302】

表6. 実施例241-242

表6. 実施例241-242		
実施例番号	構造式	MS [M+1] ⁺
実施例 241		542.3
実施例 242		615.3

生物活性に関する実施例

生物活性の実施例1: 化合物がKDRキナーゼに対する阻害活性

[試験方法]: PerKinElmer社のLance®Ultra Ulight™-TK測定キットを用いて、化合物のKDRキナーゼに対する阻害活性を評価する。

[器具]: PerKinElmer社のENVISIONプレートリーダー。

[材料]: Optiplate-384 ウェルプレート (PerKinElmer)、キナーゼ緩衝液 (50 mM Hepes pH7.5、0.25 mM EGTA、2 mM DTT、0.01% Tween 20、10 mM Mg²⁺、0.5 mM Mn²⁺)、KDRキナーゼ (790-1356AA、Crown Bioscience)、KDRキナーゼ基質 (PerKinElmer、商品番号#TRF0127-M)、Lance®Eu-W1024-抗-ホスホチロシン(PT66) (PerKinElmer、商品番号 #AD0068)、ATP (Invitrogen)、DMSO (Sigma、商品番号 #34869)、精製水 (Millipore、タイプ: Milli-Q)。

[研究条件]: KDRキナーゼ(終濃度20 nM)と化合物(DMSO終濃度0.5%)を30℃において20分間プレインキュベートし、そしてATP(終濃度90 μM)と基質(終濃度50 nM)を加える。30℃において2時間反応する。反応終了後に抗体を加え、30℃において60分間反応する。プレートを読み(615 nm、665 nm)、665nm/615nmの比の値を計算し、データを分析する。

[サンプル]: 実施例における化合物とソラフェニブ(ポジティブコントロール)。

[データ分析]: CBISデータ分析ソフトウェアでIC₅₀値を計算する。

【0303】

生物活性の実施例2:化合物がB-Rafキナーゼに対する阻害活性

[試験方法]: Promega社のADP-GLOTM測定キットを用いて化合物がB-Rafキナーゼに対する阻害活性を評価する。

[器具]: PerKinElmer社のENVISIONプレートリーダー。

[材料]: Optiplate-384ウェルプレート (PerKinElmer)、キナーゼ緩衝液 (50 mM HEPES pH7.5、1 mM EGTA、2 mM DTT、10 mM Mg²⁺、0.05% BSA)、B-Rafキナーゼ (Millipore、商品番号14-530-K)、GST-MEK1基質 (Carna、商品番号07-141-10)、超純ATP (Promega)、ADP-GLOTM測定キット (Promega、商品番号V9102)、DMSO (Sigma、商品番号# 34869)、精製水 (Millipore、タイプ: Milli-Q)。

10

[試験条件]: B-Rafキナーゼ (終濃度5 nM) と化合物 (DMSO終濃度0.25%) を30℃において20分間プレインキュベートし、そしてATP (終濃度6 μM) と反応基質 (終濃度30 nM) を加え、30℃において2時間反応する。反応終了後に、ADP-GLOTM 試薬を加え、室温において40分間反応し、そしてADP-GLOTM 検出剤を加え、室温において30分間反応する。その後、ENVISIONで蛍光発光を測定する。

[サンプル]: 実施例における化合物とソラフェニブ (ポジティブコントロール)。

[データ分析]: CBISデータ分析ソフトウェアでIC₅₀値を計算する。

【0304】

生物活性の実施例3:化合物がpERKに対する阻害活性

[試験方法]: Acumen (TPP社) を用いて細胞内ウェスタンブロッティング結果を測定

20

[器具]: Acumen (TPP)、遠心機 (Thermo Scientific、Sorvall ST16R)

[材料]: MDA-MB-231細胞 (ATCC)、96ウェルプレート (BD、#356640)、DMEM培養液 (Gibco、#11965-092)、PBS (Invitrogen、#10010023)、牛胎児血清 (Gibco、#16000044)、BSA (Sigma、#A7030)、DMSO (Sigma、#D2650)、ホルムアルデヒド (Sinopharm)、メタノール (Sinopharm)、一次抗体 (抗pERK抗体、Cell Signaling、#CST 4307s)、二次抗体 (FITC Donkey anti-rabbit IgG、Biolegend、#406403)、ヨウ化プロピジウム (Invitrogen、#P3566)、精製水 (Millipore、タイプ: Milli-Q)。

[プロトコル]: DMEM培養液 (10% FBS含有) の中でMDA-MB-231細胞を生長させる。細胞が80%培養密度に達したときに、トリプシン処理して800 rpmで3分間遠心することで細胞を収集する。適量の培養液で細胞を懸濁させて細胞数を計算する。細胞濃度を70000 cells/mLに調整し、ウェルごとに100 μlの細胞懸濁液を96ウェルプレートに入れる。プレートを細胞培養器 (37℃、5% CO₂) に移し、一晚培養する。培養液を廃棄し、PBSで一回洗浄し、培養液の中で化合物の階段希釈液を3倍の階段希釈率で計8種の化合物濃度に調製し (最高濃度は30 μMから始まる)。75 μL DMEM培養液 (0.1% BSA含有) と25 μL試験化合物希釈液を対応するウェルに分配し、DMSOの終濃度が0.3%になるようにする。細胞培養器の中で、37℃、5% CO₂において細胞を続けて2時間培養する。細胞培養液を廃棄し、PBSで一回洗浄する。各ウェルに100 μlの4%ホルムアルデヒド溶液を加えて20分間固定する。ホルムアルデヒドを廃棄し、4℃において20分間かけて各ウェルに100 μlの氷冷した100%メタノールを加える。メタノールを廃棄し、PBSで3回洗浄する。各ウェルに100 μlの2%BSA溶液を加え、室温において30分間密封する。BSA溶液を廃棄し、各ウェルに50 μlの一次抗体溶液 (2% BSAで調製し、1:250希釈液) を加え、4℃において一晚培養する。一次抗体を廃棄し、PBSで4回洗浄し、各ウェルに50 μlの二次抗体溶液 (1% BSAで調製し、1:1000希釈液) を加え、室温において1時間培養する。二次抗体を廃棄し、PBSで4回洗浄し、各ウェルに100 μlのPI溶液 (1.5 μM) を加え、室温において30分間培養する。Acumen (TPP) で蛍光発光を測定する。

30

40

[サンプル]: 実施例における化合物とソラフェニブ (ポジティブコントロール)

[データ分析]: CBISデータ分析ソフトウェアでIC₅₀値を計算する

【0305】

生物活性の実施例4:化合物がPLC-PRF-5細胞増殖に対する阻害活性

[試験方法]: PerKinElmer社のATPliteTM Luminescence ATP Detection Assay Systemを

50

用いて化合物がPLC-PRF-5 細胞増殖に対する阻害活性を評価する。

[器具]：ENVISIONプレートリーダー（PerkinElmer社）と遠心機(Thermo Scientific、Sorvall ST16R)

[材料]：PLC-PRF-5細胞（ATCC）、96ウェルプレート（Nunc、#165305）、DMEM培養液（Gibco、#11965-092）、PBS（Invitrogen、#10010023）、牛胎児血清(Gibco、#16000044)、DMSO(Sigma、#D2650)、ATPliteTM Luminescence ATP Detection Assay System(PerkinElmer、#6016949)、精製水（Millipore、タイプ：Milli-Q）。

[プロトコル]：10%FBSで補足されたDMEMでPLC-PRF-5細胞を生長させる。細胞が80%培養密度に達したときに、トリプシン処理して800 rpmで3分間遠心することで細胞を収集する。適量の培養液で細胞を懸濁させて細胞数を計算する。細胞濃度を50000 cells/mLに調整し、ウェルごとに160 μ lの細胞懸濁液を96ウェルプレートに入れる。プレートを細胞培養器（37℃、5% CO₂）に移し、2時間培養する。化合物の階段希釈液を3倍の階段希釈率で計8種の化合物濃度に調製し(最高濃度は30 μ Mから始まる)。40 μ Lの各測定化合物希釈液を対応するウェルに分配し、DMSOの終濃度が0.3%になるようにする。細胞培養器の中で続けて細胞を37℃、5% CO₂において96時間培養する。細胞培養液を廃棄し、細胞をPBSで一回洗浄する。各ウェルに50 μ lの細胞分解液（Cell Lysis Solution）を加えて室温において5分間振とうし、完全の細胞分解を保証する。そして、50 μ lの基質溶液を加えて室温において1分間振とうする。室温においてプレートを5分間培養させ、そして蛍光発光シグナルをENVISIONで記録し、データを分析する。

10

[サンプル]：実施例における化合物とソラフェニブ（ポジティブコントロール）

20

[データ分析]：CBISデータ分析ソフトウェアでIC₅₀値を計算する

【0306】

実施例1-242のインビトロ活性のまとめ（IC₅₀, nM）

実施例番号	KDR	B-RAF	MDA-MB-231 pERK	PLC-PR F-5 細胞増殖
実施例 001	10.9	39	31	6900
実施例 002	5.4		15.5	3400
実施例 003	16.7		87	11500
実施例 004	292		74	21900
実施例 005	27		40.6	6000
実施例 006	25		281	5380
実施例 007	5.7	24.8	46	7240
実施例 008	5.7	24.9	124	4550
実施例 009	8.9	26	20.5	3650
実施例 010	13.7	97	43.1	4350
実施例 011	13.4		261	19500
実施例 012	9.9		71	10300
実施例 013	14.2		50	16100
実施例 014	7		48.5	8700
実施例 015	4.2		94	6500
実施例 016	9.4		55	20100
実施例 017	29.2	15.7	18.8	2820
実施例 018	9.4		4.6	4040
実施例 019	22.3	18.1	172	840
実施例 020	5.8	19.7	290.6	1990
実施例 021	7.5	24.7	10.2	600
実施例 022	4.3	3.6	19.5	1710
実施例 023	10.5	15	6.9	4170
実施例 024	33.8	5.1	19.5	4240
実施例 025	14.9	9.1	71.6	371
実施例 026	18.2		39	900
実施例 027	11.5		66.5	2390
実施例 028	12.7	21	391	2490
実施例 029	3.9	7.3	10.1	790
実施例 030	12.4	18	23.2	2800
実施例 031	14.5	25	33.8	1300
実施例 032	26		115	20000
実施例 033	5.6		5.0	35
実施例 034	10.2	9.4	4.7	219
実施例 035	7.8	8.9	9.3	259
実施例 036	15.6		290	2400
実施例 037	13.5	26	33.9	768
実施例 038	8.2	5.3	23.5	130
実施例 039	14.2		54.4	500
実施例 040	15.2		134	640
実施例 041	4.2	37.5	18.1	358

実施例番号	KDR	B-RAF	MDA-MB-231 ERK pERK	PLC-PRF- 5 細胞増殖
実施例 122	8.7		133	22000
実施例 123	7.4		703	8380
実施例 124	13.8	10.4	19.4	160
実施例 125	8.7	8.6	4.7	1720
実施例 126	30.2	61.4	24.3	2440
実施例 127	11.8	7.2	11.6	642
実施例 128	9.8	6.2	38.0	819
実施例 129	14.2		105	2260
実施例 130	4.6	29.7	725	4990
実施例 131	6.1	12.5	>1000	10500
実施例 132	10	39	341	5910
実施例 133	9.1	25	23.6	1020
実施例 134	7.8		33	199
実施例 135	5.8		208	100
実施例 136	6.6	29	46	470
実施例 137	10.2	11.3	7.8	5960
実施例 138	10.5	26	9.1	1510
実施例 139	10	13	10.9	654
実施例 140	10.0		10.6	230
実施例 141	7.1	125	40.4	642
実施例 142	10.4	39	13.9	642
実施例 143	9.5	5.5	13.4	892
実施例 144	11.4	30	6.0	403
実施例 145	7.6	5.1	20.7	1670
実施例 146	7.8	14	11.4	689
実施例 147	11.1	15	23.8	1160
実施例 148	6.2	16	7.7	240
実施例 149	25.4	38	25.4	800
実施例 150	11.5		20.4	737
実施例 151	4.5	3.3	3.6	608
実施例 152	7.1	72	33	390
実施例 153	15.2	32	23	735
実施例 154	11.3		14.9	130
実施例 155	12.1		195	571
実施例 156	8.3	37	37.7	52
実施例 157	5.9	43	34.7	156
実施例 158	8.3		81.9	1040
実施例 159	8.0	35.4	44.3	642
実施例 160	7.8		186	4100
実施例 161	12.2	7.9	86.9	1340
実施例 162	6.8	22.5	30.6	330

10

20

30

40

実施例 042	11.5		94	3560
実施例 043	18.1		30	604
実施例 044	14.2	13	29.8	752
実施例 045	15.4		40	108
実施例 046	16.6		58.2	640
実施例 047	6.2	73.6	53.3	682
実施例 048	7.3	11.0	25	233
実施例 049	9.9		51.3	642
実施例 050	12.8		110	2230
実施例 051	5.2	23.6	33.9	749
実施例 052	15.5	13	22	360
実施例 053	13		65.1	686
実施例 054	15.3		97.6	340
実施例 055	14.5		284	420
実施例 056	17.5	65	39.7	110
実施例 057	12.0		85	250
実施例 058	13.7	116	30	43
実施例 059	8.2	90	19.4	643
実施例 060	34.3		324	1510
実施例 061	3.73	6.3	26.3	211
実施例 062	7.18	7.0	29.4	3050
実施例 063	5.5	14.9	29.1	2330
実施例 064	11.9	4.6		610
実施例 065	6.5	25	46.5	162
実施例 066	8.0		16	2500
実施例 067	26.6		75.9	235
実施例 068	15.7		8.4	325
実施例 069	17.1		337	10500
実施例 070	11.0	145	63.5	9300
実施例 071	13.3		100	20500
実施例 072	8.9		12	7000
実施例 073	14		14	2970
実施例 074	10.5	146	77.5	6070
実施例 075	13.1		420	20000
実施例 076	12.5		83	5600
実施例 077	14.3		169	16500
実施例 078	13.3		28	879
実施例 079	14		80	6000
実施例 080	8.1		29	3040
実施例 081	13.3		104	16000
実施例 082	6.8		36	22500
実施例 083	14.3		609	20400
実施例 084	12.2		122	5860
実施例 085	10.7	45	19.3	11000
実施例 086	8.3		226	19300

実施例 163	11.6	24	32.9	998
実施例 164	30.7	71.5	198	2950
実施例 165	5.5	6.6	41.0	1070
実施例 166	11.5	27	45.5	1640
実施例 167	16.1	23.8	262	1230
実施例 168	12.0	7.9	11.6	31
実施例 169	14.6		43	340
実施例 170	5.6	96	31.6	230
実施例 171	12.4		30.2	1980
実施例 172	14.8		74	197
実施例 173	22.5		80	254
実施例 174	5.4		60.6	240
実施例 175	4.9	9.8	30.5	270
実施例 176	5.7		40	60
実施例 177	9.5		37	690
実施例 178	5.3	34.7	159	4880
実施例 179	10.5		51.5	206
実施例 180	9.8		31.7	152
実施例 181	7.1	4.8	25.7	23
実施例 182	14.7	32	17.0	752
実施例 183	13.6	56	15.7	230
実施例 184	7.6	73.4	310	610
実施例 185	12.3		46.4	1480
実施例 186	5.0	27.5	53.3	640
実施例 187	6.8	34.3	63.8	638
実施例 188	17.2	19	23.5	34
実施例 189	10.7	29.8	19.3	260
実施例 190	11.9	87	74.3	875
実施例 191	11.8	10	9.4	2530
実施例 192	17.5		20	2910
実施例 193	10.9	6.8	7.4	2300
実施例 194	10.5	8.8	9.5	2320
実施例 195	6.1	13	10.1	790
実施例 196	11.8	13	14.6	2500
実施例 197	5.7		14.2	3290
実施例 198	8.3		5.7	740
実施例 199	14	11.7	11	3700
実施例 200	10		5.5	3180
実施例 201	11.4		326	239
実施例 202	12.7		246	66
実施例 203	16.2		61	539
実施例 204	9.3		72	1850
実施例 205	25.1	13	9.2	1090
実施例 206	14.6		8.2	1650
実施例 207	10.2		8.3	71

10

20

30

40

実施例 087	12.9		36	5050	実施例 208	14.9	37	9.8	640
実施例 088	11.4		106	2050	実施例 209	8.4	9.0	5.9	51
実施例 089	15.2		19	6870	実施例 210	11.8	19	17	636
実施例 090	12.2		42	2800	実施例 211	7.8	6.4	2.3	190
実施例 091	12.8		53	7600	実施例 212	5.5	20.1	21.1	177
実施例 092	192		57	17200	実施例 213	10.7		7.2	79
実施例 093	200		244	17300	実施例 214	9.4		11.5	180
実施例 094	200		163	19000	実施例 215	13.2	19	14.5	618
実施例 095	434		82	19200	実施例 216	10.6	10	11.8	536
実施例 096	624		28	21000	実施例 217	9.9	8.9	2.3	178
実施例 097	62.8		137	9100	実施例 218	9.1	7.8	3.1	21
実施例 098	105		752	8400	実施例 219	11	8.3	8.8	632
実施例 099	41		37	15000	実施例 220	14.9	7.1	4.6	240
実施例 100	9		300	2420	実施例 221	6.7	11	7.8	1270
実施例 101	12.5		682	2600	実施例 222	8.7		17.3	490
実施例 102	15		294	936	実施例 223	6.9		9.0	3430
実施例 103	12.4		300	373	実施例 224	9.5	29	22.4	4700
実施例 104	10.2		252	100	実施例 225	10.7	11	12	5720
実施例 105	11.3	153	85.5	1900	実施例 226	9.1		11	3530
実施例 106	10.4		465	850	実施例 227	17.2	27	34.4	17800
実施例 107	13.4	31	20.2	324	実施例 228	14.7		12	3330
実施例 108	8.6	41	20	1610	実施例 229	13.4		6.9	3170
実施例 109	10.9	32	9.8	274	実施例 230	11.7	20.7	12	830
実施例 110	7.3	24	13.4	1580	実施例 231	11.6	12.5	7.1	310
実施例 111	7		41	2630	実施例 232	11	14	10.9	418
実施例 112	14.5		85	2000	実施例 233	8.1		18.5	559
実施例 113	8.1		54	781	実施例 234	9.9	16	6.8	63
実施例 114	9.8		37	4600	実施例 235	13.4	22	12.2	1290
実施例 115	9.5		300	1310	実施例 236	9.5	21	7.1	404
実施例 116	7.9	111	30.4	125	実施例 237	13.9	3.7	730	14900
実施例 117	12		27	2930	実施例 238	15.6		57.3	2220
実施例 118	7.4	293	55.3	706	実施例 239	9.7	7.0	27.2	930
実施例 119	14.9		184	18800	実施例 240	19.1		27.2	1040
実施例 120	12		617	>30000	実施例 241	17.9	9.1	61.5	1770
実施例 121	11.5		252	>30000	実施例 242	16.7		372	4630

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月18日(2016.8.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

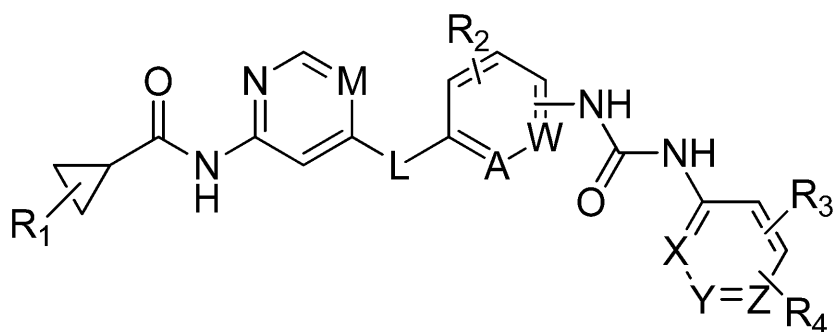
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。



(I)

(式中、

R₁は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、又はシアノ基であり、

MはCH又はNであり、

LはO、NH、又はN(CH₃)であり、

AはCR₅又はNであり、

WはCR₆又はNであり、

R₂、R₅及びR₆はそれぞれ独立に水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、C₃₋₇シクロアルキル基、又はシアノ基であり、

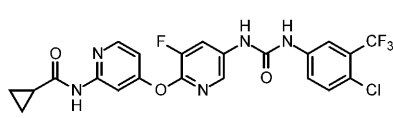
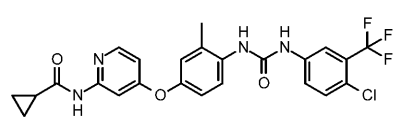
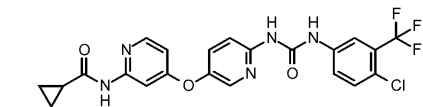
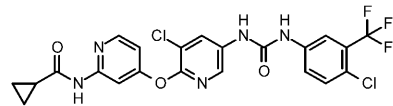
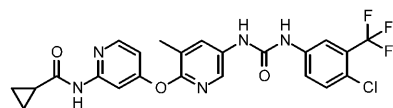
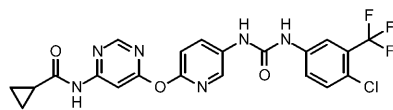
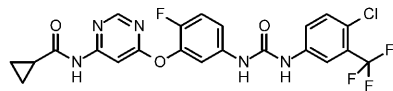
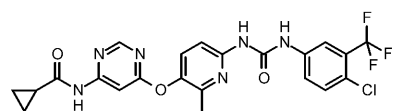
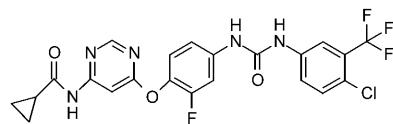
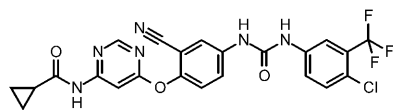
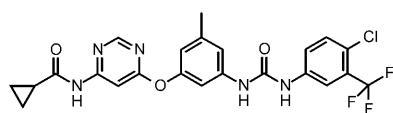
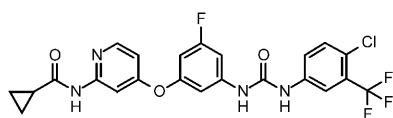
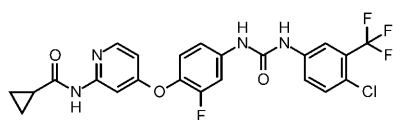
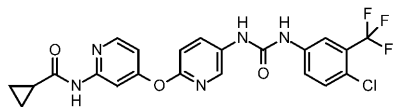
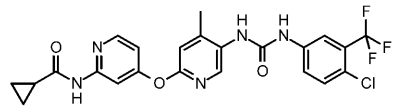
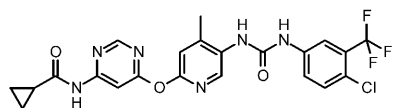
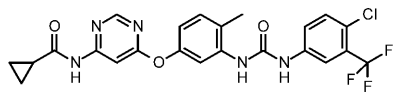
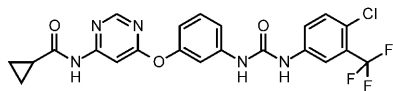
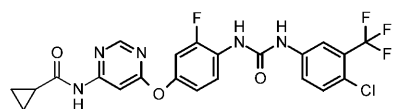
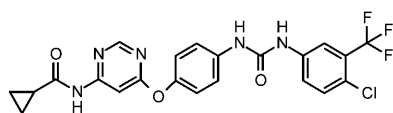
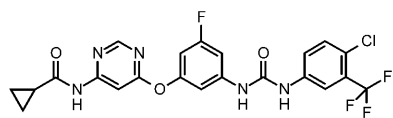
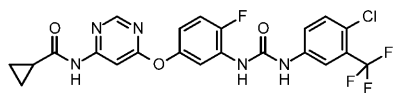
X、Y、Zはそれぞれ独立にCH又はNであり、

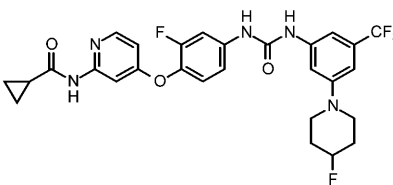
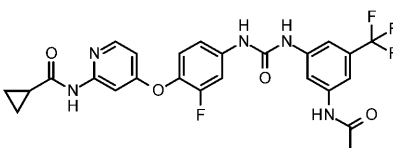
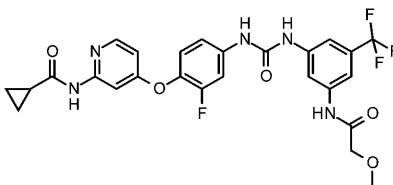
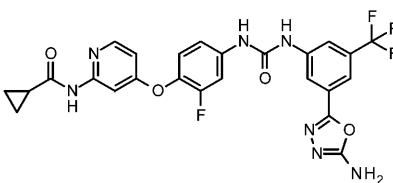
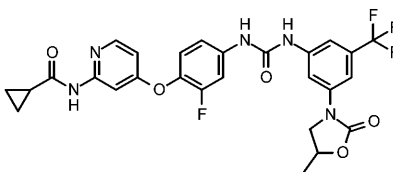
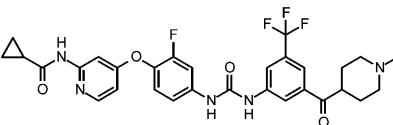
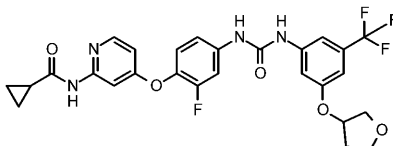
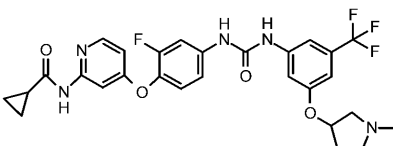
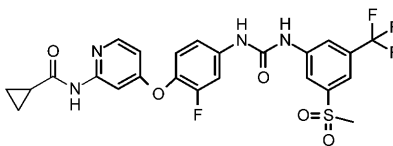
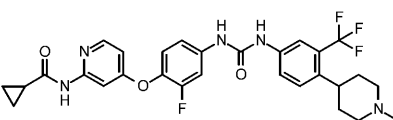
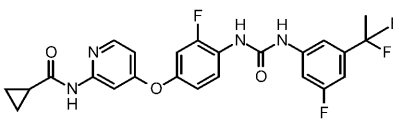
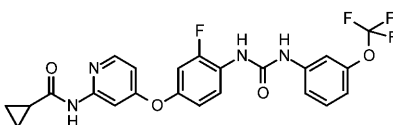
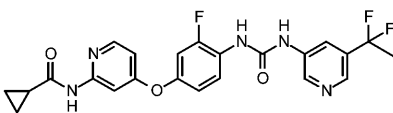
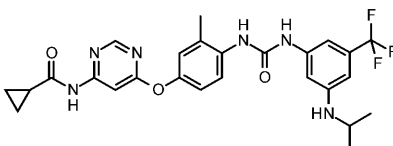
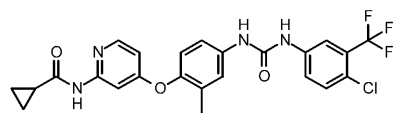
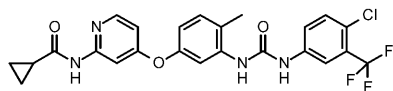
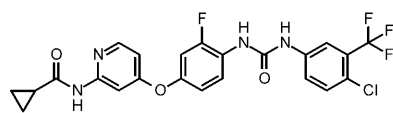
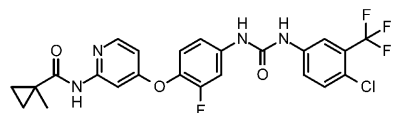
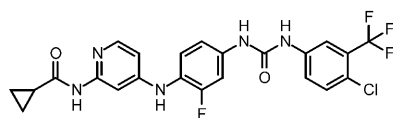
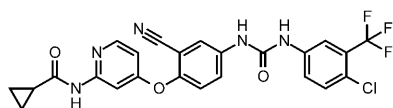
R₃及びR₄はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、ヒドロキシル-C₁₋₆アルキル基、ジ-(C₁₋₆アルキルアミノ)-C₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、ヒドロキシル-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆ハロゲン化アルコキシ基、アミノ-C₁₋₆アルキル基、アミノ-C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₃₋₇シクロアルキルスルホニル基、任意にBで置換された複素環、任意にBで置換されたアリール基、任意にBで置換されたヘテロアリール基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C₂₋₆アルケニルスルホニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルスルホニルアミノ基、アミド基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、C₂₋₆アルケニルカルボニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ基、C₃₋₇シクロアルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇ハロゲン化シクロアルキル基、ヘテロシクリルオキシ基、ピペリジニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニル-4-カルボニル基、ピペラジニル-C₁₋₆アルキル基、ピロリルカルボニルアミノ基、N-メチル-ピペリジニルカルボニルアミノ基、又はヘテロシクリル-C₁₋₆アルコキシ基であるか、或いは、R₃とR₄は、それらと結合している芳香族環における原子と3～8員環を形成し、

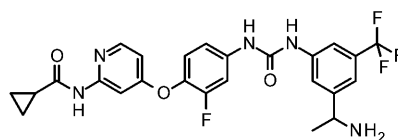
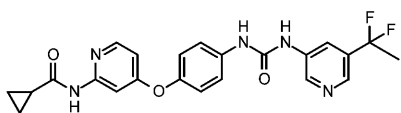
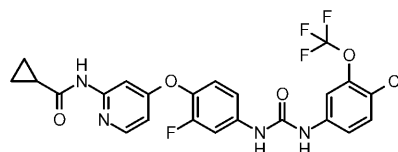
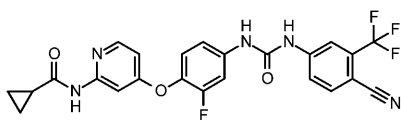
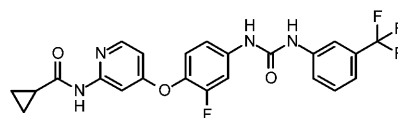
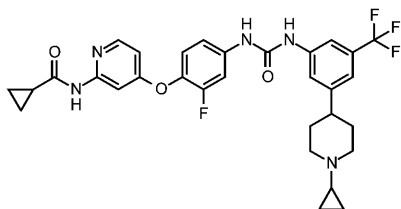
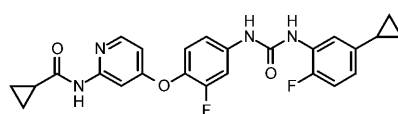
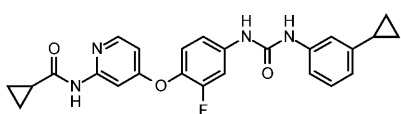
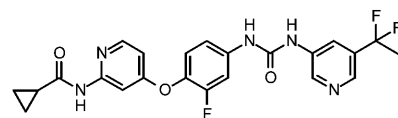
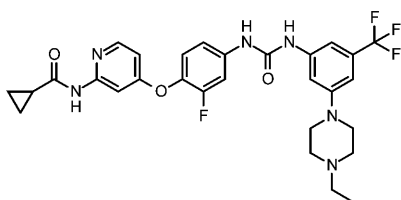
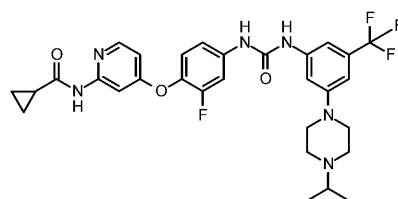
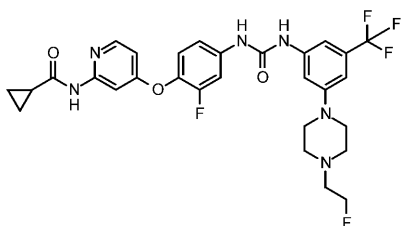
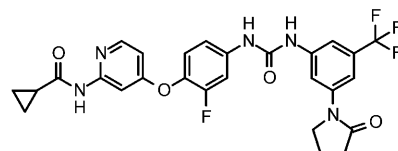
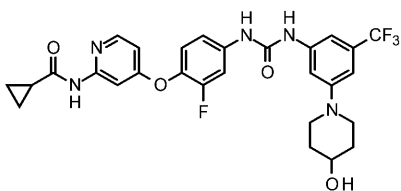
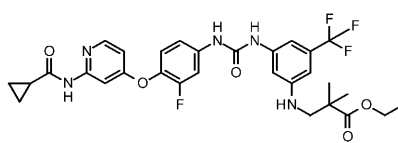
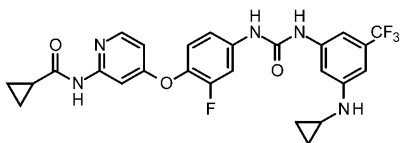
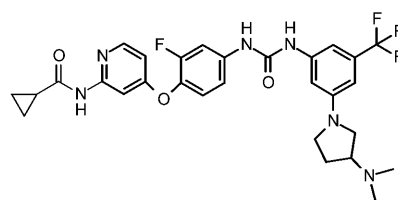
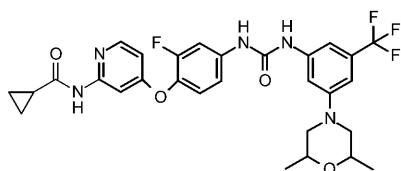
Bは水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロゲン化アルキル基、ハロゲン、ヒドロキシル基、アリール基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₇シクロアルキルアミノ基、ジ-(C₁₋₆アルキル)アミノ基、シアノ基、又はC₃₋₇シクロアルキル基である。

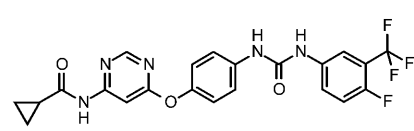
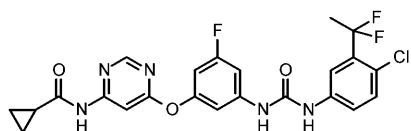
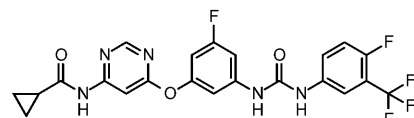
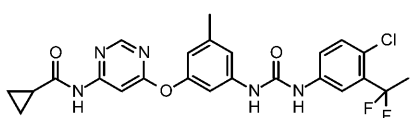
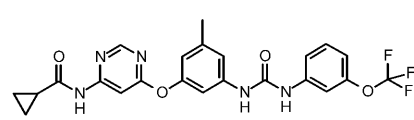
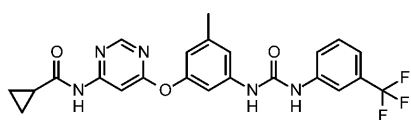
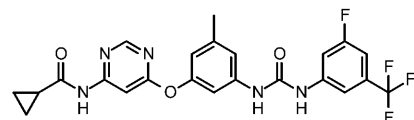
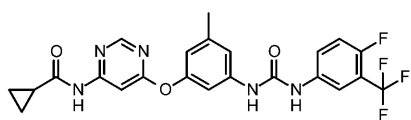
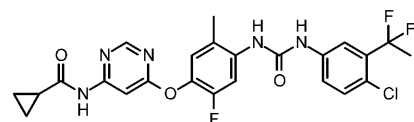
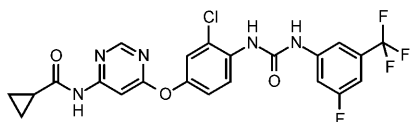
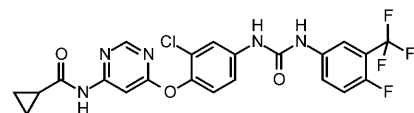
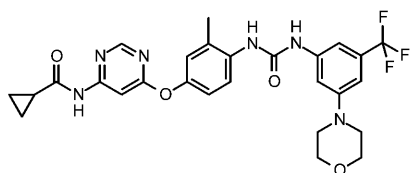
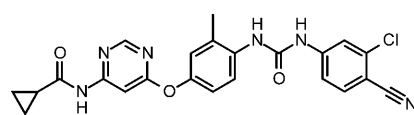
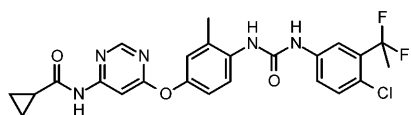
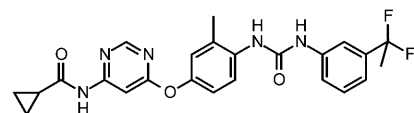
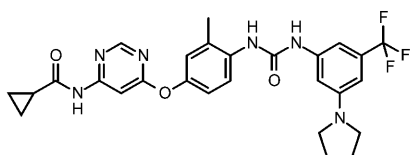
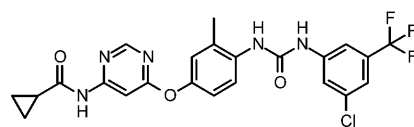
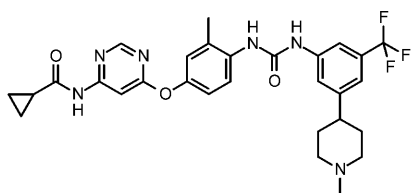
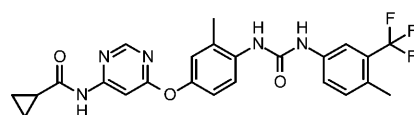
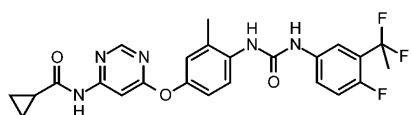
【請求項2】

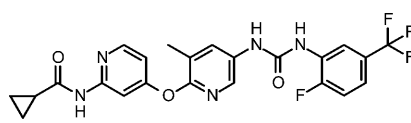
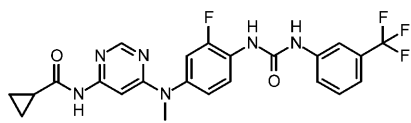
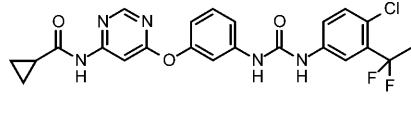
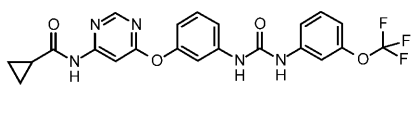
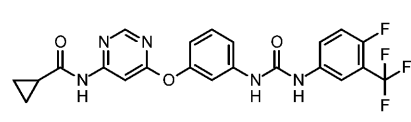
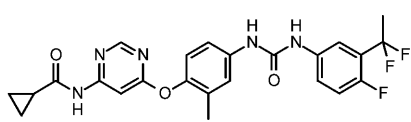
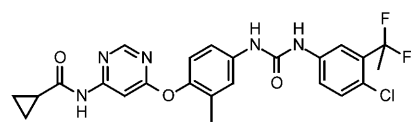
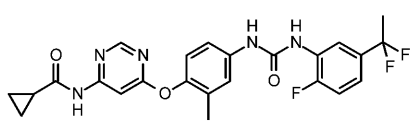
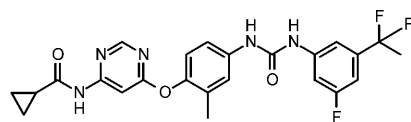
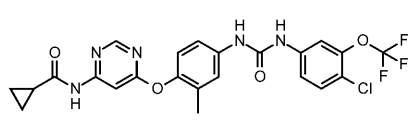
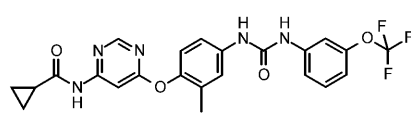
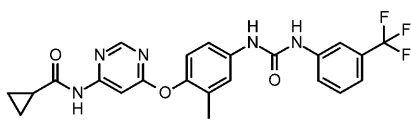
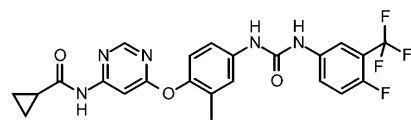
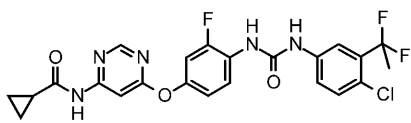
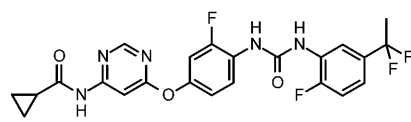
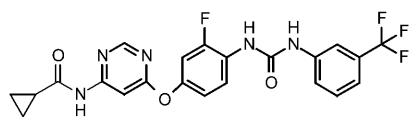
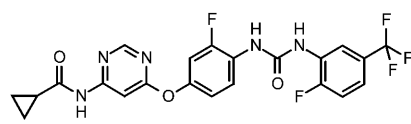
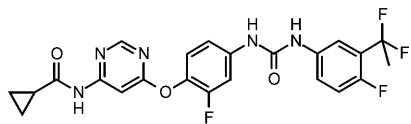
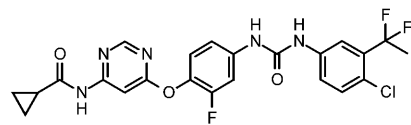
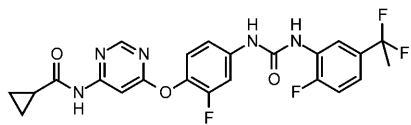
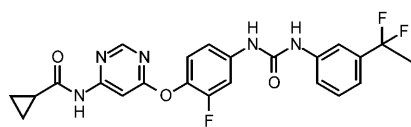
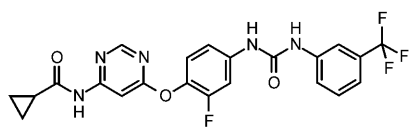
請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、下記構造のいずれかを有する化合物。

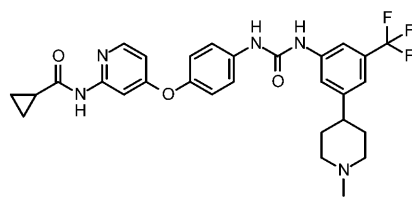
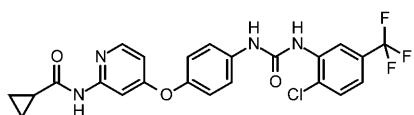
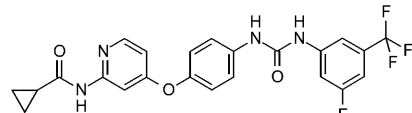
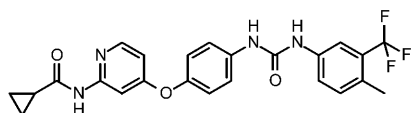
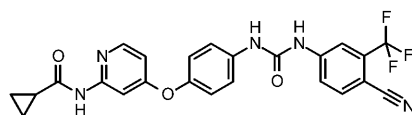
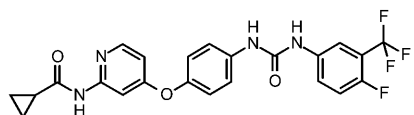
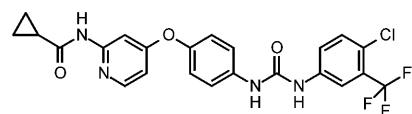
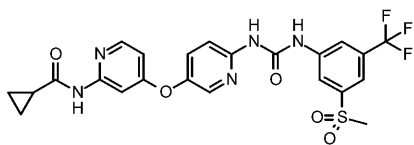
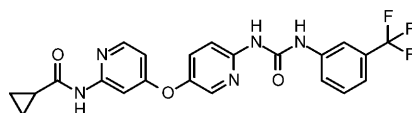
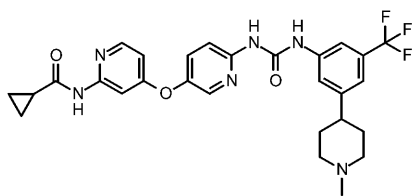
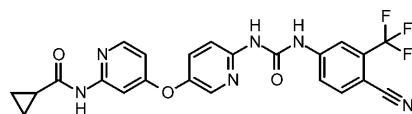
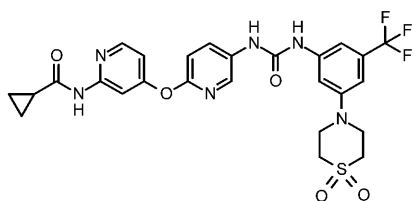
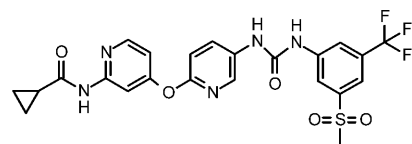
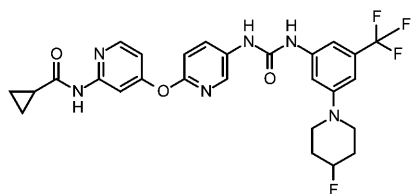
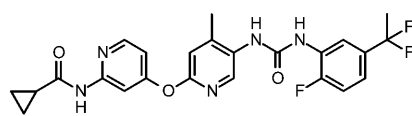
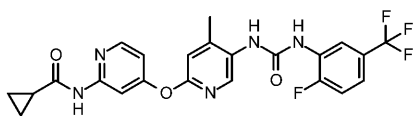
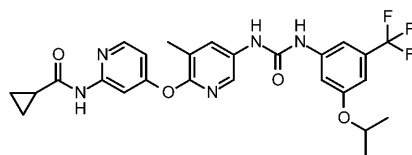
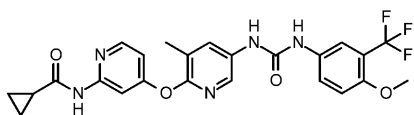


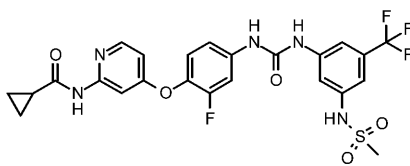
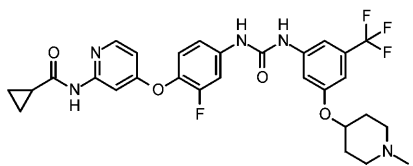
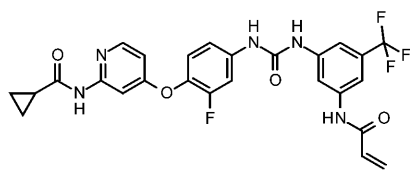
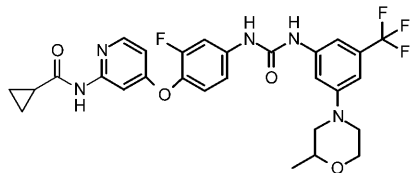
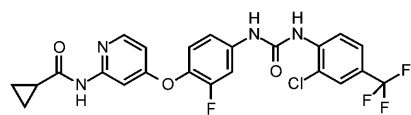
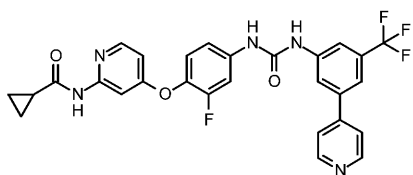
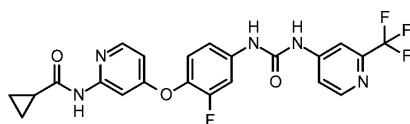
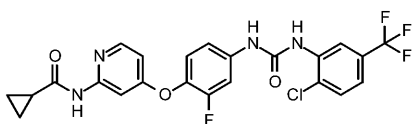
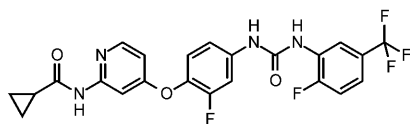
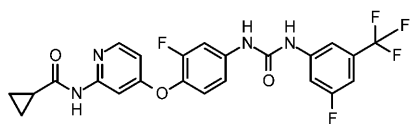
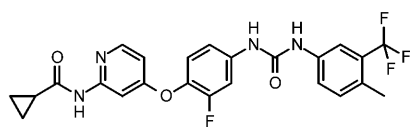
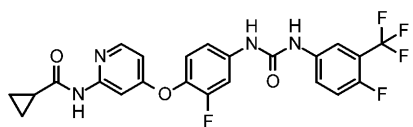
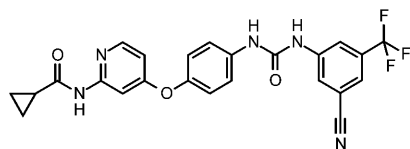
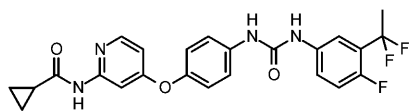
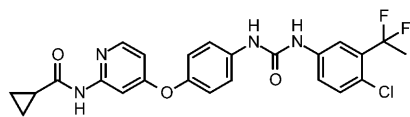
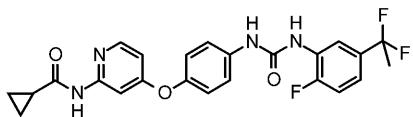
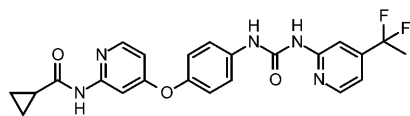
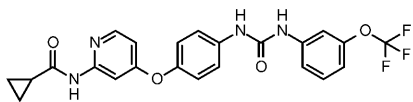
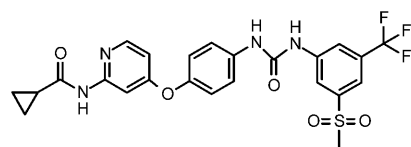
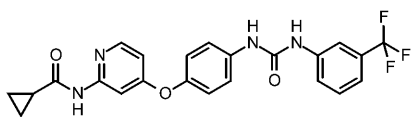


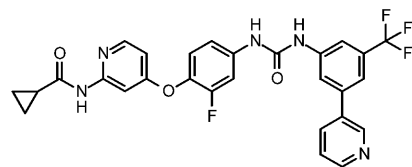
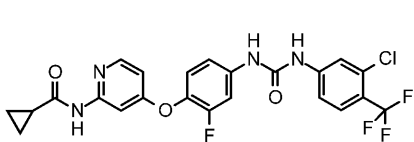
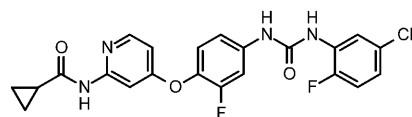
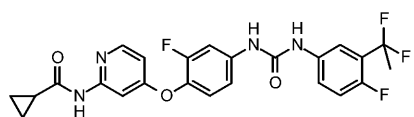
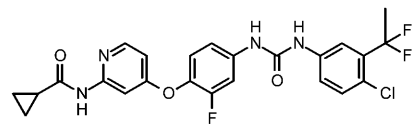
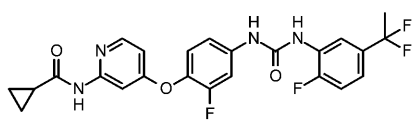
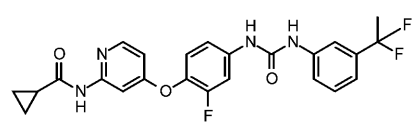
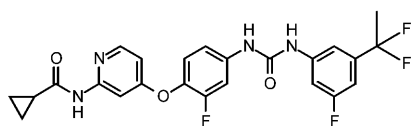
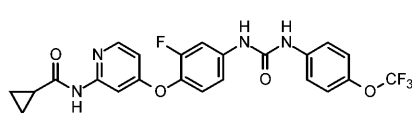
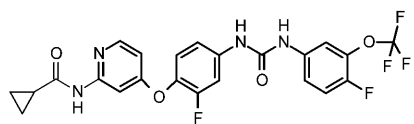
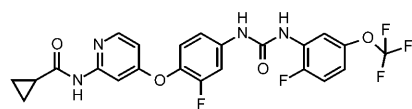
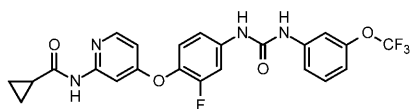
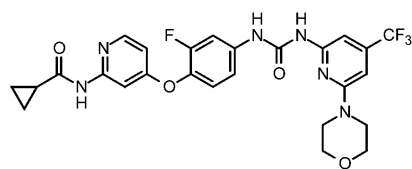
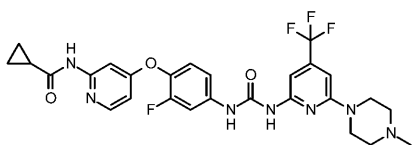
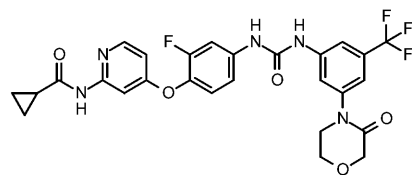
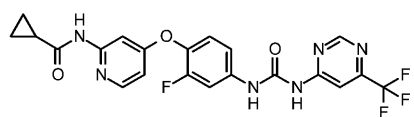
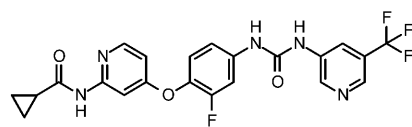
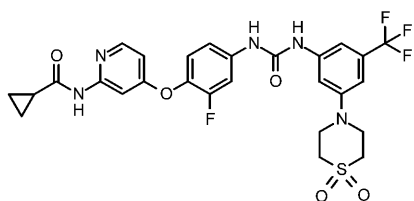


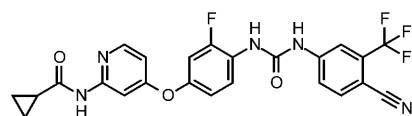
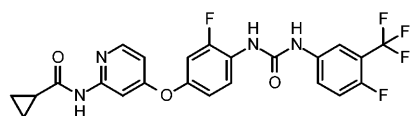
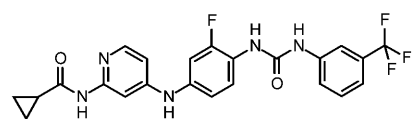
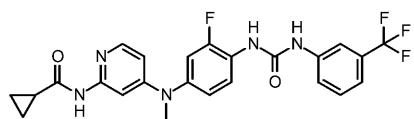
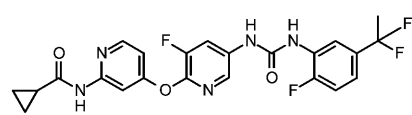
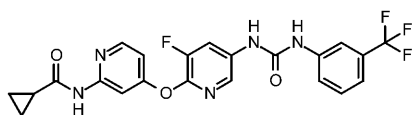
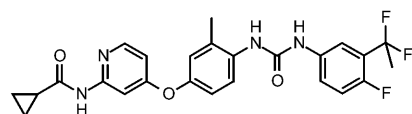
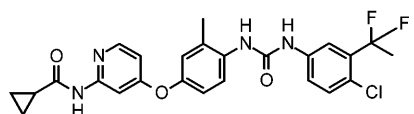
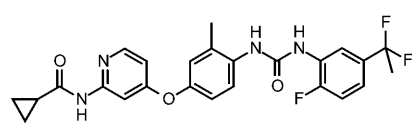
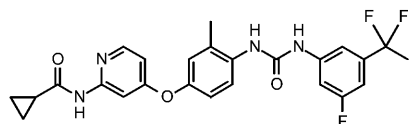
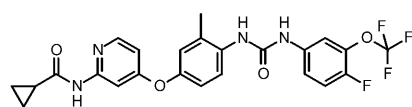
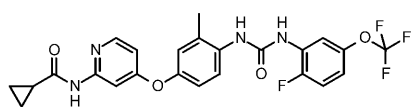
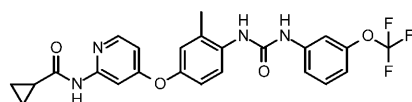
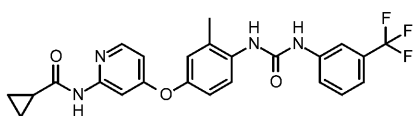
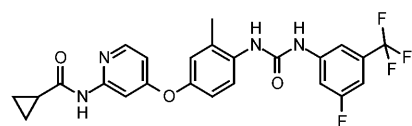
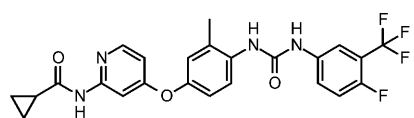
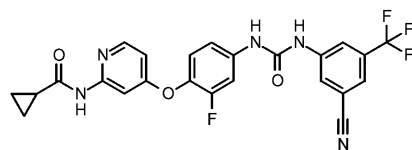
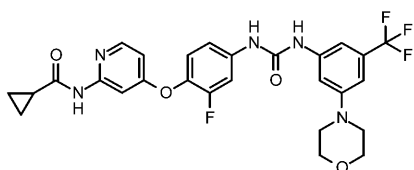
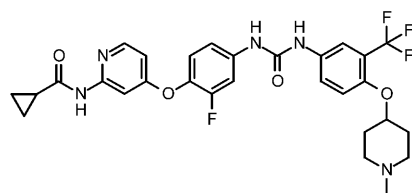
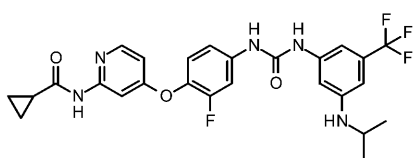


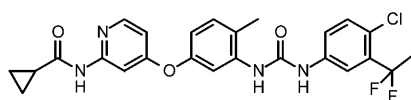
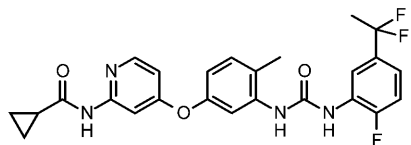
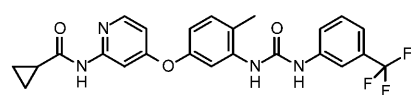
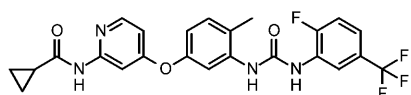
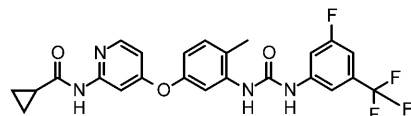
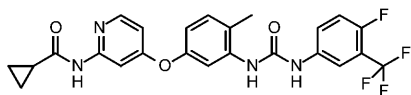
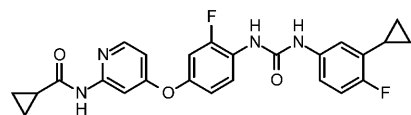
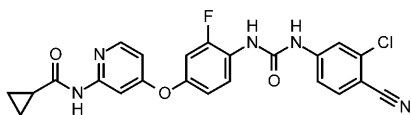
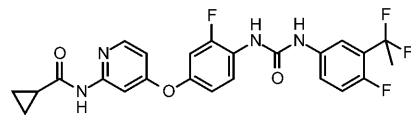
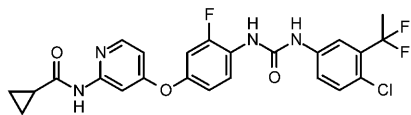
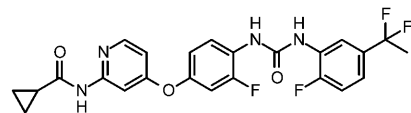
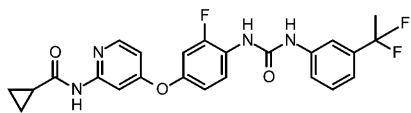
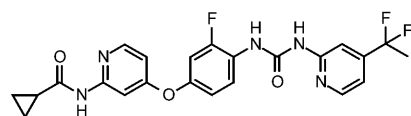
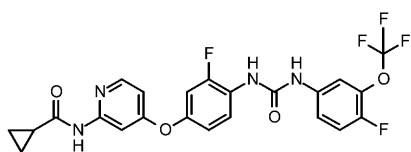
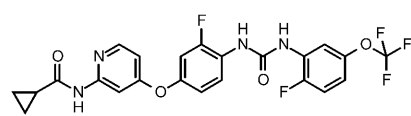
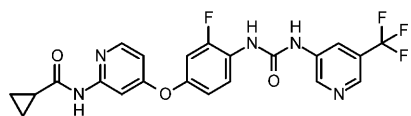
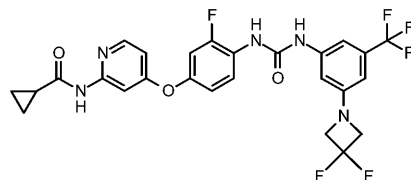
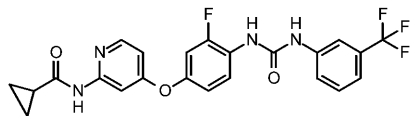
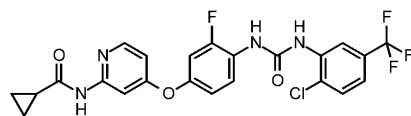
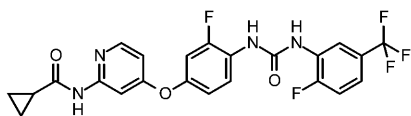
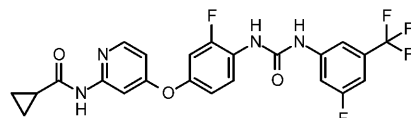
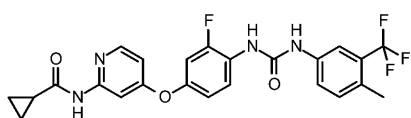


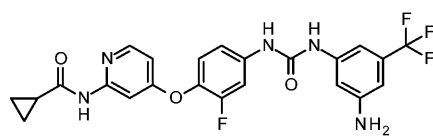
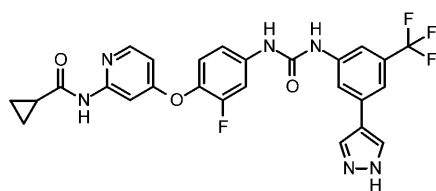
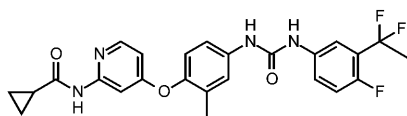
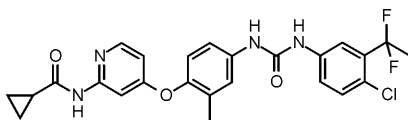
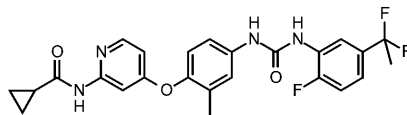
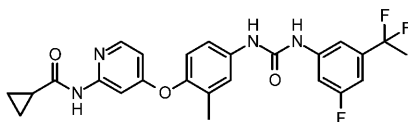
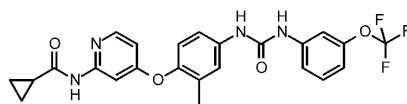
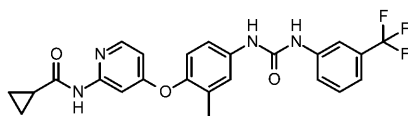
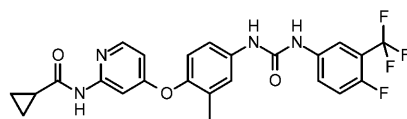
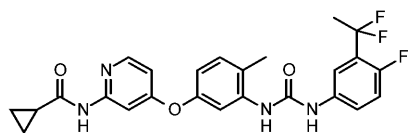












フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506		
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505		
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K	31/4418		
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439		
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545		
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496		
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541		

(72)発明者 ジャン ルイハオ
中華人民共和国 2 1 5 4 0 0 ジャンスー タイツァン タイツァン エコノミック ディベロ
ップメント エリア サイエンス アンド テクノロジー パーク ペキン ウェスト ロード
6

(72)発明者 チョン ボーユー
中華人民共和国 2 1 5 4 0 0 ジャンスー タイツァン タイツァン エコノミック ディベロ
ップメント エリア サイエンス アンド テクノロジー パーク ペキン ウェスト ロード
6

(72)発明者 シー チュワン
中華人民共和国 2 1 5 4 0 0 ジャンスー タイツァン タイツァン エコノミック ディベロ
ップメント エリア サイエンス アンド テクノロジー パーク ペキン ウェスト ロード
6

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA42 BA53 BB03 CA02 CA03 CA05 CA13 CA28
CA39 CA53 CB17 DA05 DA42 DA52 DA53 DB04 DB07 DB10
EA01
4C063 AA01 BB08 BB09 CC12 CC22 CC29 CC52 CC58 CC75 CC79
DD02 DD03 DD06 DD08 DD10 DD12 EE01
4C086 AA02 AA03 BC17 BC21 BC42 BC50 BC69 BC71 BC73 BC88
GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 NA14 ZB26 ZC20