

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5937111号

(P5937111)

(45) 発行日 平成28年6月22日 (2016. 6. 22)

(24) 登録日 平成28年5月20日 (2016. 5. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/42 (2006. 01)

C O 7 D 239/42 C S P Z

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/06 (2006. 01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

請求項の数 29 (全 159 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-553995 (P2013-553995)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月17日 (2012. 2. 17)
 (65) 公表番号 特表2014-505718 (P2014-505718A)
 (43) 公表日 平成26年3月6日 (2014. 3. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2012/000175
 (87) 国際公開番号 W02012/110773
 (87) 国際公開日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)
 審査請求日 平成27年2月16日 (2015. 2. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/443, 773
 (32) 優先日 平成23年2月17日 (2011. 2. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/523, 503
 (32) 優先日 平成23年8月15日 (2011. 8. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513209361
 カンサー・セラピューティクス・シーアー
 ルシー・プロプライエタリー・リミテッド
 CANCER THERAPEUTICS
 CRC PTY LIMITED
 オーストラリア国3083ヴィクトリア州
 バンドゥーラ、リサーチ・アベニュー4
 4 Research Avenue, B
 undoorra, VIC 3083 Au
 stralia
 (74) 代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

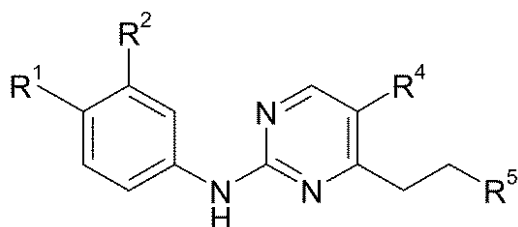
(54) 【発明の名称】 FAK阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

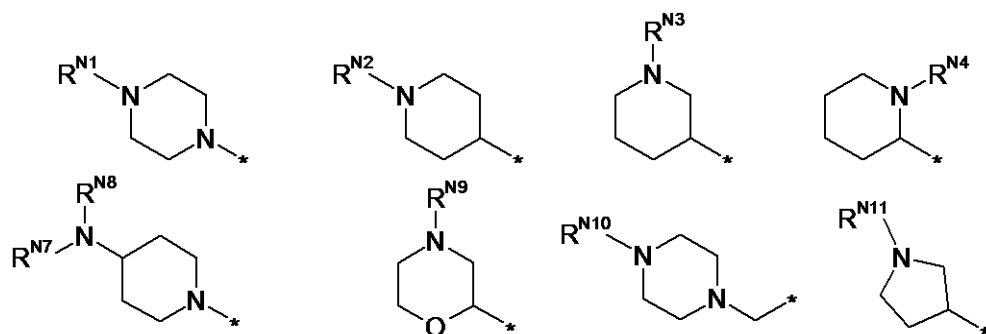
【化1】



(I)

の化合物であって、式中、
 R¹は、H及び

【化 2】



10

から選択され、

R^{N1} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N2} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N3} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N4} は、H及び CH_3 から選択され、

R^{N7} 及び R^{N8} は、H及び CH_3 から独立して選択され、

R^{N9} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

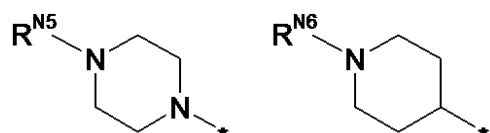
R^{N10} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N11} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^2 は、H及び

20

【化 3】



から選択され、

R^{N5} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N6} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^1 及び R^2 の一方だけがHであり、

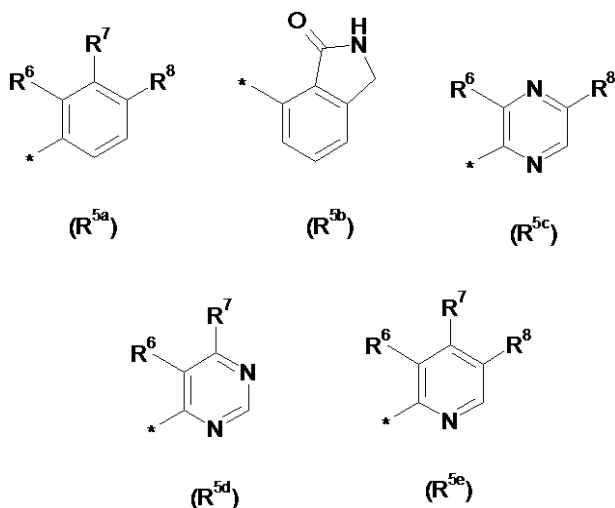
あるいは R^1 及び R^2 は一緒になって基： $-CH_2-N(R^{N12})-C_2H_4-$ を形成し、 R^{N1} 30

R^2 はH、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^4 は、 CF_3 、ハロゲン、 CF_2H 及びCNから選択され、

R^5 は、以下の式：

【化 4】



40

の基から選択され、

R^6 は、H、 $(CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N6})Z^1$ 及び $(CH_2)_{n2}C(O)OZ^2$ から選 50

択され、

n_1 は 1 であり、

R^{C1} は H 又は Me であり、

R^{N12} は H 又は CH_3 であり、

Z^1 は H、 CH_3 又は OCH_3 であり、

n_2 は 1 であり、

Z^2 は CH_3 であり、

R^{N12} 及び Z^1 の一方だけが CH_3 になり得て、

R^7 は、存在する場合、H 及び $(CH_2)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y^1$ から選択され、

m_1 は 0 又は 1 であり、

R^{M1} は H であり、

Y^1 は H、Me 又は OCH_3 であり、

R^6 及び R^7 の一方は H ではなく、

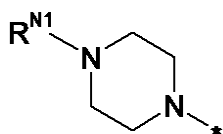
R^8 は、存在する場合、H であり、あるいは R^7 が $C(=O)NH_2$ の場合、 R^8 は、H 及び C_{1-2} アルキルから選択される

ことを特徴とする化合物。

【請求項 2】

R^2 は H であり、 R^1 は

【化 5】

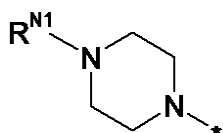


であり、 R^{N1} は $C(=O)Me$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 は H であり、 R^1 は

【化 6】

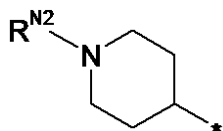


であり、 R^{N1} は H、メチル又はエチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 は H であり、 R^1 は

【化 7】

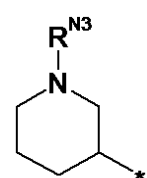


であり、 R^{N2} は H、メチル及びエチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 は H であり、 R^1 は

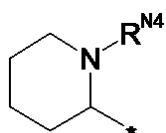
【化 8】



であり、 R^{N3} は H 及びメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

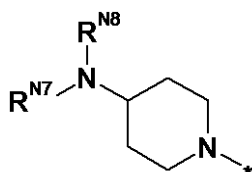
R^2 はHであり、 R^1 は
【化 9】



であり、 R^{N4} はH及びメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

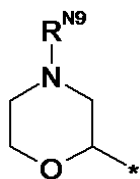
R^2 はHであり、 R^1 は
【化 10】



であり、 R^{N7} 及び R^{N8} は共にHである又は共にメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

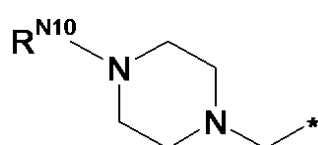
R^2 はHであり、 R^1 は
【化 11】



であり、 R^{N9} はHである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

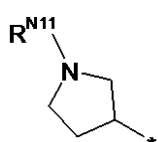
R^2 はHであり、 R^1 は
【化 12】



であり、 R^{N10} はH及びメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

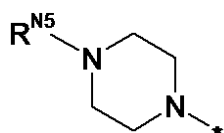
R^2 はHであり、 R^1 は
【化 13】



であり、 R^{N11} はHである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

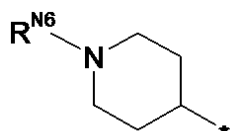
R^1 はHであり、 R^2 は
【化 14】



であり、 R^{N5} はH及びメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 はHであり、 R^2 は
【化 1 5】



であり、 R^{N6} はH及びメチルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^4 は、 CF_3 、 Cl 及び CF_2H から選択される、請求項 1 - 1 2 のいずれかに記載の化合物。

10

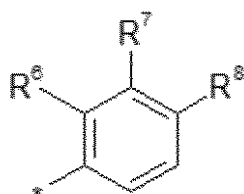
【請求項 1 4】

R^4 は CF_3 である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^5 は、以下の式：

【化 1 6】



20

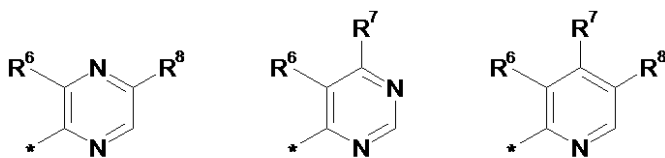
(R^{5a})

の基である、請求項 1 - 1 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^5 は、

【化 1 7】



30

(R^{5c})

(R^{5d})

(R^{5e})

から選択される基である、請求項 1 - 1 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^7 はHであり、 R^6 は、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $CHCH_3C(O)NH_2$ 及び $CHCH_3C(O)NHCH_3$ から選択される、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^7 はHであり、 R^6 は、 $CH_2C(O)NH_2$ 、 $CHCH_3C(O)NH_2$ 及び $CH_2C(O)NHCH_3$ から選択される、請求項 1 7 に記載の化合物。

40

【請求項 1 9】

R^7 はHであり、 R^6 は、 $CH_2C(O)NH_2$ 及び $CHCH_3C(O)NH_2$ から選択される、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^6 はHであり、 R^7 は、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $CH_2C(O)NH_2$ 及び $CH_2C(O)NHCH_3$ から選択される、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^6 はHであり、 R^7 は $C(O)NH_2$ である、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

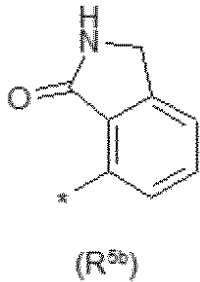
50

R⁸はメチルである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R⁵は、以下の式：

【化 1 8】



10

の基である、請求項 1 - 1 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 4】

組成物であって、

請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の化合物と薬学的に許容可能な担体又は希釈剤とを含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2 5】

治療法で使用するための、請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 6】

20

F A K の阻害により改善される疾患を治療するための薬物の調製における、請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 2 7】

F A K の阻害により改善される疾患の治療法で使用するための、請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 8】

ヒト又は動物の身体の治療法で使用するための、請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 9】

インビトロ又はインビボ（ただしヒトの体内を除く）で F A K を阻害する方法であって
細胞を、有効量の請求項 1 - 2 3 のいずれかに記載の化合物と接触させることを含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ 2（P T K 2）としても知られる接着斑キナーゼ（F A K）及び V E G F R 3 を阻害する 2，4，5-置換ピリミジン並びにこのような化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明は、このような化合物をがん等の増殖性疾患の予防及び／又は治療に使用方法にも関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

方向性を持った細胞遊走は、胚発生、創傷治癒、血管新生、腫瘍浸潤、転移を含めた多くの生理的及び病的過程において重要である。細胞を刺激して方向性を持って移動させる細胞外シグナルの伝達は、細胞外マトリックスタンパク質に結合する膜貫通インテグリン、増殖因子（例えば、E G F、I G F、V E G F）のその同族の受容体の細胞外ドメインへの作用を含めた多数の過程によって引き起こされ得る。

【0 0 0 3】

F A K は、膜貫通インテグリン及び増殖因子受容体の両方からのシグナルを仲介する非受容体チロシンキナーゼである。F A K は、これらの多様な細胞外シグナルを調整し、外

50

部環境を通して細胞が方向性を持って移動するようにこれらのシグナルを統合するにあたって中心的な役割を果たすと報告されている (Tomar and Schlaepfer. *Current Opinion in Cell Biology*: 2009, 21, 676-683)。

【0004】

インテグリンのクラスター形成又は増殖因子受容体 (例えば、EGFR、IGF-1R、Her2、VEGFR) の活性化は、Y397でのFAK自己リン酸化を促進する。リン酸化されたY397 FAKは次にc-Src (本明細書ではSrcと称する) に結合し、Srcが仲介するY576及びY577でのFAKのリン酸化が起きて活性なFAK-Src複合体が生じる。この活性なFAK-Srcは次に、細胞接着、遊走、浸潤、細胞の生存、増殖、化学療法耐性の獲得、転移等の過程に影響する多数の生化学的経路を介したシグナル伝達を促進する (Brunton and Frame. *Current Opinion in Pharmacology*: 2008, 8, 437-432及びChatzizacharias et al. *Expert Opinion in Therapeutic Targets*: 2007, 11 (10), 1315-1328)。

【0005】

細胞接着

細胞接着におけるFAKの役割に取り組んだ機能性の研究は、FAKが接着斑の構築 (Richardson and Parsons. *Nature*: 1996, 380, 538-540) 及び接着斑のターンオーバー (Fincham et al. *Oncogene*: 1995, 10 (11), 2247-2252) の両方に寄与することを示唆している。ヒト及びマウスの両方の細胞株における、FAKタンパク質レベルの低下をもたらすRNAiによるFAKの阻害は、インビトロで、フィブロネクチン/ラミニンをコーティングしたプレートへの細胞接着の低下を示している (Tsutsumi et al. *International Journal of Oncology*: 2008, 33 (1), 215-224)。

【0006】

細胞遊走

FAKが細胞遊走の主要制御因子であるとの強力なエビデンスがある (Angelucci and Bologna. *Current Pharmaceutical Design*: 2007, 13, 2129-2145及びMitra et al. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*: 2005, 6, 56-68)。FAK-ノーマウスの胎仔から採取した細胞は、接着斑のターンオーバーが損なわれる結果としての遊走の減少を示す (Ilic et al. *Nature*: 1995, 377, 539-544)。更に、接着斑からFAKを外すと細胞遊走は減少するが (Gilmore and Romer. *Molecular Biology of the Cell*: 1996, 7 (8), 1209-1224)、CHO細胞における過剰発現は遊走を刺激する (Cary et al. *Journal of Cell Science*: 1996, 7, 1787-1794)。加えて、ヒト及びマウスの両方の細胞株における、FAKタンパク質レベルの低下をもたらすRNAiによるFAKの阻害は、インビトロでの走触性遊走アッセイにおいて細胞遊走を低下させると判明している (Tsutsumi et al. *International Journal of Oncology*: 2008, 33 (1), 215-224)。

【0007】

細胞浸潤

FAK活性化は、マトリックス分解性の浸潤性挙動を強化すると判明している。細胞アポトーシス感受性タンパク質 (CAS) を介したFAK-Srcシグナル伝達 (Liao et al. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*: 2008, 27: 15) は、MMP2、MM

10

20

30

40

50

P9を含めたマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現につながる。FAK-Src活性化はまた、エンドフィリンA2のリン酸化を介したMMP14の細胞表面での発現を促進する。次に、MMP14は、MMP2を、プロMMP2のその活性型への切断により活性化する (Siessner and Hanks. *Clinical Cancer Research*: 2006, 12 (11), 3233-3237)。浸潤性が高いがん細胞は、浸潤突起として知られる特殊化されたアクチンが豊富な細胞外マトリックス分解性膜突起を形成し、浸潤突起は、MMP等のマトリックス分解性のプロテアーゼが豊富である。FAK及びSrcの両方が、浸潤突起の形成に関与すると判明している (Chan et al. *Journal of Chemical Biology*: 2009, 185 (2), 357-370)。

10

【0008】

細胞の生存

FAKが細胞の生存において重要な役割を果たすことが示されている。FAKの活性化は、アノイキス (不適切な細胞外マトリックス環境に応答してのアポトーシス) の抑制をもたらすと判明している (Frisch et al. *Journal of Cell Biology*. 1996, 134 (3), 793-799及びXu et al. *Cell Growth and Differentiation*. 1996, 7 (4), 413-418)。複数の研究が、FAKは複数の下流経路を活性化させることによってアノイキスを線維芽細胞及び上皮細胞の両方において抑制すると実証している (Zouq et al. *Journal of Cell Science*: 2008, 122 (3), 357-367)。ヒトの腸管のクリプト細胞において、FAKと $\beta 1$ インテグリンとの会合とそれに続くSrcとの結合を通じたシグナル伝達は、PI3-K/Akt-1シグナル伝達を介した抗アポトーシス性タンパク質Bcl-X_L及びMcl-1の発現を上方制御する。また、PI3-K/Akt-1シグナル伝達はアポトーシス促進性のアクチベータBax及びBakの発現の下方制御を行い、アポトーシス促進性の感作物質Badのリン酸化を引き起こし、p38 β の活性化をアンタゴナイズする。FAK/Srcが解離すると、アポトーシス/アノイキスを引き起こすものであるp38 β の持続的な/強化された活性化が起きる (Bouchard et al. *Apoptosis*: 2008, 13, 531-542)。

20

【0009】

細胞増殖

FAK又は $\beta 1$ インテグリンの発現における減少とそれに伴う $\beta 1$ -FAKシグナル伝達軸の分裂は、肺に散らばった微小転移細胞の初期増殖の減少につながる。3D培養D2細胞を使用すると、FAK Y397、Y861のリン酸化と増殖能力との間に強い相関関係が観察された (Shibue and Weinberg. *PNAS* 2009, 106 (25), 10290-10295)。FAKを過剰発現するように遺伝子導入を行ったHL-60細胞は、コントロールのHL-60細胞の1.5倍の速度で倍増すると判明している。研究によって、FAKを過剰発現している細胞におけるサイクリンD3発現及びCDK活性の著しい惹起が明らかとなった。多数の研究においてFAK活性化と関連付けられている過程であるPI3-K/Akt-1シグナル伝達の活性化は、サイクリンの発現/活性化の蓋然的な原因であると特定された (Yamamoto et al. *Cellular Signaling*: 2003, 15, 575-583)。

30

40

【0010】

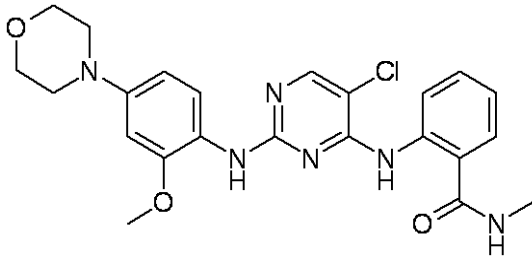
化学療法耐性の獲得

シスプラチン感受性卵巣がん細胞株OAW42をシスプラチン処理及び続く回復のサイクルに繰り返し曝露すると、化学療法耐性があるOAW42-R細胞が形成された。この化学療法耐性の原因を突き止めようとする研究により、FAKが、感受性細胞及び化学療法耐性細胞の両方において構成上不可欠に活性であることが明らかとなった。しかしながら、Y397 FAKのリン酸化の阻害は、OAW42細胞においてシスプラチンでの処理によって誘発されたものの、OAW42-R細胞では誘発されなかった (Poula

50

in and co-workers. Gynaecologic oncology: 2006, 101, 507-519)。FAK阻害の化学療法耐性への効果は、インビトロ及びインビボでFAK阻害剤TAE226を単独又はドセタキセルと組み合わせて使用して、タキサン感受性(SKOV3ip1及びHeyA8)及びタキサン耐性(HeyA8-MDR)卵巣がん細胞株においても研究されている。TAE226は構造:

【化1】



10

を有し、国際公開第2004/080980号及び国際公開第2005/016894号パンフレットに記載されている。インビトロで、TAE226は、FAKのリン酸化をY397及びY861の両方の部位で阻害し、細胞増殖を時間、用量依存的に阻害し、タキサン感受性細胞株及びタキサン耐性細胞株においてそれぞれドセタキセル介在性の増殖阻害を10倍及び20倍強化した。インビボでは、TAE226によるFAK阻害は、ビヒクルで処理したコントロールと比較して、腫瘍量をHeyA8、SKOV3ip1及びHeyA8-MDRモデルにおいて有意に減少させた(46-64%)。しかしながら、最大の効力は、3つの全てのモデルにおいて、TAE226とドセタキセルとを同時投与した場合に観察された(85-97%の減少)。加えて、ドセタキセルと組み合わせたTAE226は、腫瘍を有するマウスの生存期間を有意に延ばした(Halder et al. Cancer Res: 2007, 67(22), 10976-10983)。

20

【0011】

転移能

FAKタンパク質レベルの役割と、動物モデルにおける腫瘍の進行とのその関係を調べた研究が幾つかある。FAK+/-マウスを用いたマウスの皮膚がん発症モデルにおいて、FAKタンパク質の発現低下は、FAK+/+野生型コントロール群マウスと比較して、乳頭腫の形成の減少(46%)と相関関係にあった(McLean et al. Cancer Research: 2001, 61, 8385-8389)。ヒト乳がん細胞を使用して、研究者は、FAK siRNA処理細胞は、ヌードマウスでの同所性移植後に肺への転移が阻害されたと示した(Benlimame et al. Journal of Cell Biology: 2005, 171, 505-516)。4T1マウス乳がん細胞におけるFAKに対する短いヘアピンRNA(shRNA)を使用した同様の実験では、乳腺への同所性移植後、肺への転移が阻害された(Mitra et al. Oncogene: 2006, 25, 4429-4440)。4T1マウス乳がん細胞におけるドミナントネガティブ発現によるFAK阻害によって、マウスにおける腫瘍の増殖及び血管新生は減少した(Mitra et al. Oncogene: 2006, 25, 5969-5984)。乳がんの遺伝子導入モデルの乳腺上皮におけるFAK機能を混乱させるためのCre/loxP組み換え系の使用により、前がん性の過形成の細胞腫とそれに続く転移への移行にはFAKの発現が必要であることが実証された。腫瘍の進行における観察された減速は更に乳腺上皮の増殖の障害と相関関係があり、これはFAKが乳房腫瘍の進行において極めて重要な役割を果たすことを示唆している(Lahlou et al. PNAS USA: 2007, 104(51), 20302-20307)。

30

40

【0012】

上記の観察結果と合致して、FAK mRNA及び/又はタンパク質の過剰発現は、結腸直腸がん(de Heer. European Journal of Surgic

50

al Oncology: 2008, 34 (11), 1253-1261)、前立腺がん (Tremblay, L., W. Hauck, et al. International Journal of Cancer: 1996, 68 (2), 164-171)、乳がん (Watermann et al. British Journal of Cancer 2005, 93 (6), 694-698) 及びメラノーマ (Hess et al. Cancer Research: 2005, 65 (21), 9851-60) を含めた多数のヒトのがんにおいて報告されている。更に、FAKの過剰発現は、これらのがんのより悪性度が高い表現型と相関関係にあることが多い。

【0013】

つまり、FAK阻害剤を、細胞接着、細胞遊走、細胞浸潤、細胞増殖及び化学療法耐性の低下に応用できるかもしれないことを示唆する強力なエビデンスがある。更に、FAK阻害剤を、不適切な細胞外マトリックス環境にある細胞のアポトーシスの惹起及び血管新生の減少に応用できる可能性がある。

【0014】

当然のことながら、FAK活性と組み合わせた他のチロシンキナーゼ及びセリン／スレオニンキナーゼでの活性は、がん等の増殖性疾患の治療に有益となり得る。

【0015】

例えば、局所リンパ節に転移があるメラノーマ患者では、血管内皮増殖因子受容体 VEGFR3 (Flt4) が過剰発現している (Mouawad et al. European Journal of Cancer: 2009, 45, 1407-1414)。異常な発現レベルの内因性受容体チロシンキナーゼリガンドも、多くのヒトのがんで観察されている。例えば、VEGFR3のリガンドである血管内皮増殖因子C、D (VEGF-C及びVEGF-D) の発現レベルは、初期の浸潤性子宮頸がんにおけるリンパ性転移及びリンパ管浸潤と深い相関関係にある (Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2009, 28)。

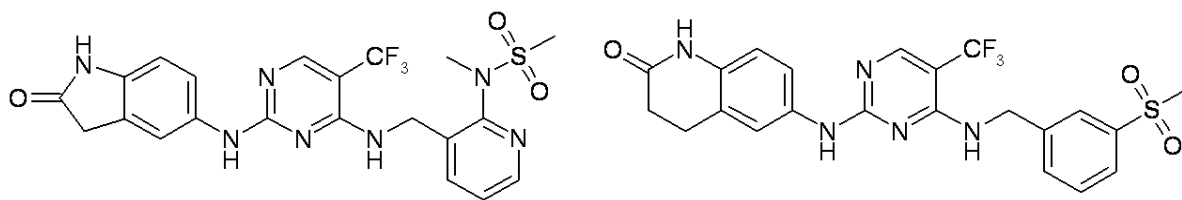
【0016】

したがって、FAK及びVEGFR3を選択的に阻害する化合物は、がん等の増殖性疾患の治療に有用となり得る。

【0017】

FAKを阻害すると報告されている2種の化合物はPF-562271及びPF-573228である。

【化2】



PF-562,271

PF-573,228

PF-562271は国際公開第2004/056786号、国際公開第2004/056807号、国際公開第2005/023780号、国際公開第2007/063384号のパフレット及びRoberts et al. Cancer Res 2008, 68 (6), 1935-1944に記載されている。

【0018】

PF-573228は、Slack-Davis et al. J. Biol. Chem. 2007, 282 (20), 14845-14852に記載されている。

【0019】

これらの具体的に記載された化合物に加えて、別種のFAK阻害剤が、国際公開第2008/129380号パフレット、国際公開第2008/115369号パフレット

10

20

30

40

50

、国際公開第2009/105498号パンフレット、米国特許出願公開2010/113475号明細書、国際公開第2009/143389号パンフレット、国際公開第2009/071535号パンフレット、国際公開第2010/055117号パンフレット、国際公開第2010/058030号パンフレット、国際公開第2010/058032号パンフレット、国際公開第2007/140222号パンフレット及び国際公開第2009/024332号パンフレットに開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】国際公開第2004/080980号パンフレット

10

【特許文献2】国際公開第2005/016894号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2004/056786号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2004/056807号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2005/023780号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2007/063384号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2008/129380号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2008/115369号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2009/105498号パンフレット

【特許文献10】米国特許出願公開第2010/113475号明細書

【特許文献11】国際公開第2009/143389号パンフレット

20

【特許文献12】国際公開第2009/071535号パンフレット

【特許文献13】国際公開第2010/055117号パンフレット

【特許文献14】国際公開第2010/058030号パンフレット

【特許文献15】国際公開第2010/058032号パンフレット

【特許文献16】国際公開第2007/140222号パンフレット

【特許文献17】国際公開第2009/024332号パンフレット

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】Tomar and Schlaepfer. Current Opinion in Cell Biology: 2009, 21, 676-683

30

【非特許文献2】Brunton and Frame. Current Opinion in Pharmacology: 2008, 8, 437-432

【非特許文献3】Chatzizacharias et al. Expert Opinion in Therapeutic Targets: 2007, 11 (10), 1315-1328

【非特許文献4】Richardson and Parsons. Nature: 1996, 380, 538-540

【非特許文献5】Fincham et al. Oncogene: 1995, 10 (1), 2247-2252

【非特許文献6】Tsutsumi et al. International Journal of Oncology: 2008, 33 (1), 215-224

40

【非特許文献7】Angelucci and Bologna. Current Pharmaceutical Design: 2007, 13, 2129-2145

【非特許文献8】Mitra et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology: 2005, 6, 56-68

【非特許文献9】Illic et al. Nature: 1995, 377, 539-544

【非特許文献10】Gilmore and Romer. Molecular Biology of the Cell: 1996, 7 (8), 1209-1224

【非特許文献11】Cary et al. Journal of Cell Science

50

nce:1996, 7, 1787-1794

【非特許文献12】Tsutsumi et al. International Journal of Oncology:2008, 33 (1), 215-224

【非特許文献13】Liao et al. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research:2008, 27:15

【非特許文献14】Siesser and Hanks. Clinical Cancer Research:2006, 12 (11), 3233-3237

【非特許文献15】Chan et al. Journal of Chemical Biology:2009, 185 (2), 357-370

10

【非特許文献16】Frisch et al. Journal of Cell Biology. 1996, 134 (3), 793-799

【非特許文献17】Xu et al. Cell Growth and Differentiation. 1996, 7 (4), 413-418

【非特許文献18】Zouq et al. Journal of Cell Science:2008, 122, 357-367

【非特許文献19】Bouchard et al. Apoptosis:2008, 13, 531-542

【非特許文献20】Shibue and Weinberg. PNAS 2009, 106 (25), 10290-10295

20

【非特許文献21】Yamamoto et al. Cellular Signaling:2003, 15, 575-583

【非特許文献22】Poulain and co-workers. Gynaecologic oncology:2006, 101, 507-519

【非特許文献23】Halder et al. Cancer Res:2007, 67 (22), 10976-10983

【非特許文献24】McLean et al. Cancer Research:2001, 61, 8385-8389

【非特許文献25】Benlimame et al. Journal of Cell Biology:2005, 171, 505-516

30

【非特許文献26】Mitra et al. Oncogene:2006, 25, 4429-4440

【非特許文献27】Mitra et al. Oncogene:2006, 25, 5969-5984

【非特許文献28】Lahlou et al. PNAS USA:2007, 104 (51), 20302-20307

【非特許文献29】de Heer. European Journal of Surgical Oncology:2008, 34 (11), 1253-1261

【非特許文献30】Tremblay, L., W. Hauck, et al. International Journal of Cancer:1996, 68 (2), 164-171

40

【非特許文献31】Watermann et al. British Journal of Cancer 2005, 93 (6), 694-698

【非特許文献32】Hess et al. Cancer Research:2005, 65 (21), 9851-60

【非特許文献33】Mouawad et al. European Journal of Cancer:2009, 45, 1407-1414

【非特許文献34】Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2009, 28

【非特許文献35】Roberts et al. Cancer Res 2008, 6

50

8 (6), 1935-1944

【非特許文献36】Slack-Davis et al. J. Biol. Chem. 2007, 282 (20), 14845-14852

【発明の概要】

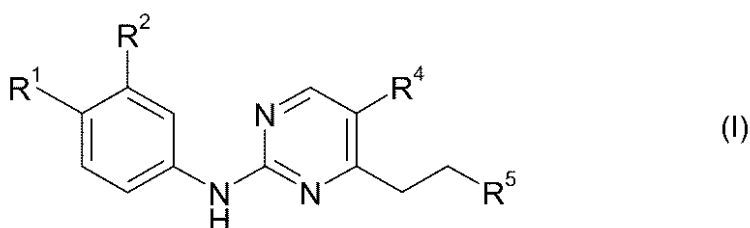
【0022】

発明者は、FAK阻害剤として効果的であり且つVEGFR3を阻害する特定の種類の化合物を発見した。これらの化合物は、VEGFR1、IGF-1R（インスリン様増殖因子1受容体）、IR（インスリン受容体）、CDK（サイクリン依存性キナーゼ）等のキナーゼよりFAKに対して選択性を示し得る。加えて、本発明の化合物は、チトクロム p450 酵素、具体的には2C9及び3A4アイソフォームの阻害に高い選択性を有し得る。更に、本発明の化合物は、グルタチオンとの付加体を形成する傾向が低くなり得る。

【0023】

第1の態様において、本発明は、以下の式（I）：

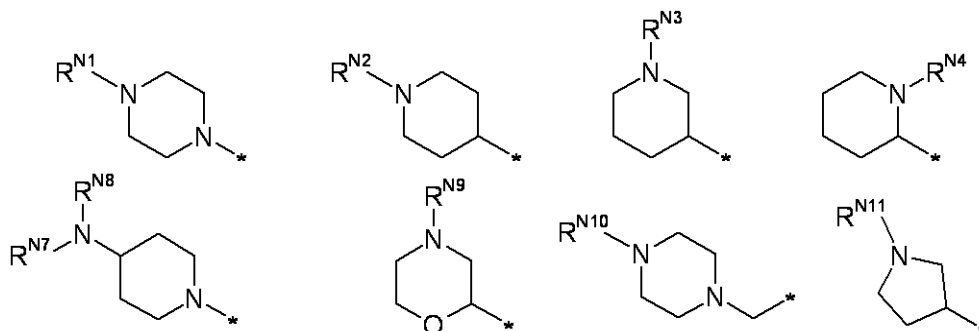
【化3】



の化合物を提供し、式中、

R¹は、H及び

【化4】



から選択され、

R^{N1}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、H及びCH₃から選択され、

R^{N7}及びR^{N8}は、H及びCH₃から独立して選択され、

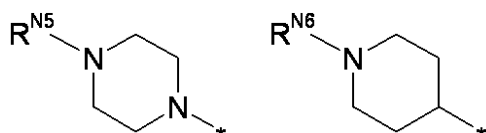
R^{N9}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N10}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N11}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R²は、H及び

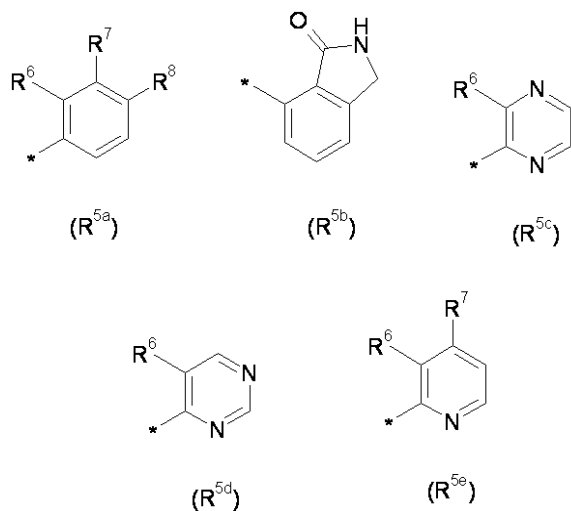
【化5】



から選択され、

R^{N5} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、
 R^{N6} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、
 R^1 及び R^2 の一方だけがHであり、
 あるいは R^1 及び R^2 は一緒になって基： $-CH_2-N(R^{N12})-C_2H_4-$ を形成し、 R^{N12} はH、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、
 R^4 は、 CF_3 、ハロゲン、 CF_2H 及びCNから選択され、
 R^5 は、以下の式：

【化6】



10

20

の基から選択され、
 R^6 は、H、 $(CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N13})Z^1$ 及び $(CH_2)_{n2}C(O)OZ^2$ から
 選択され、
 $n1$ は1であり、
 R^{C1} はH又はMeであり、
 R^{N13} はH又は CH_3 であり、
 Z^1 はH、 CH_3 又は OCH_3 であり、
 $n2$ は1であり、
 Z^2 は CH_3 であり、
 R^{N13} 及び Z^1 の一方だけが CH_3 になり得て、
 R^7 は、存在する場合、H及び $(CH_2)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y^1$ から選択され、
 $m1$ は0又は1であり、
 R^{M1} はHであり、
 Y^1 はH、Me又は OCH_3 であり、
 R^6 及び R^7 の両方が存在する場合、一方はHであり、もう一方はHではなく、 R^6 だけが
 存在する場合、これはHではなく、
 R^8 は、存在する場合、Hであり、あるいは R^7 がC(=O)NH₂の場合、 R^8 は、存在す
 る場合、H及び C_{1-2} アルキルから選択される。

30

40

【0024】

本発明の第2の態様では、第1の態様の化合物と薬学的に許容可能な担体又は希釈剤とを含む組成物を提供する。

【0025】

本発明の第3の態様では、治療法で使用するための第1の態様の化合物を提供する。

【0026】

本発明の第4の態様では、FAK及びVEGFR3の阻害により改善される疾患を治療するための薬物の調製における、第1の態様の化合物の使用を提供する。本発明の第4の態様では、FAK VEGFR3の阻害により改善される疾患の治療法において使用するための第1の態様の化合物も提供する。

50

【0027】

本発明の更なる態様では、ヒト又は動物の身体の治療法で使用するための、好ましくは医薬組成物の形態である本明細書に記載されるような活性化合物を提供する。

【0028】

本発明の別の態様では、インビトロ又はインビボでのFAK及びVEGFR3の阻害方法を提供し、この方法は、細胞を、有効量の本明細書に記載されるような活性化合物と接触させることを含む。

【発明を実施するための形態】

【0029】

基 R^1-R^8 のそれぞれについて以下でより詳しく論じる。

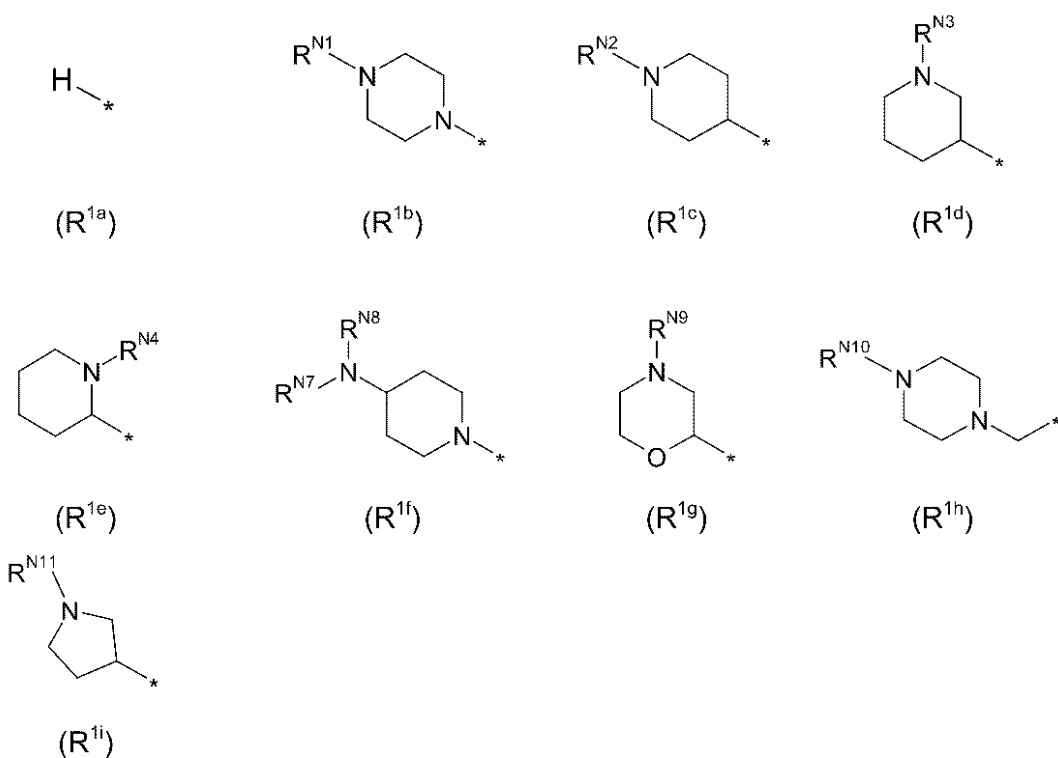
10

【0030】

R^1

R^1 は、以下の構造：

【化7】



20

30

の1つを有し得る。

【0031】

R^1 がHの場合、 R^2 （以下で論じる）はHではない。

【0032】

R^{N1} 、 R^{N2} 及び R^{N3} のそれぞれは独立してH、 C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロペ-1-イル、プロペ-2-イル）及びC(=O)Meから選択され、 R^{N4} は、H又はメチルから選択される。 R^{N7} はH又はメチルである。 R^{N7} 及び R^{N8} は、独立してH及び CH_3 から選択される。 R^{N9} 、 R^{N10} 及び R^{N11} のそれぞれもまた、独立してH、 C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロペ-1-イル、プロペ-2-イル）及びC(=O)Meから選択される。

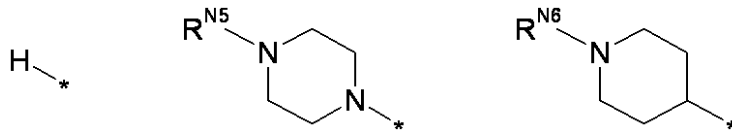
40

【0033】

R^2

R^2 は、以下の構造：

【化 8】

(R^{2A})(R^{2B})(R^{2C})

の 1 つを有し得る。

【0034】

R²がHの場合、R¹（上で論じた）はHではない。

10

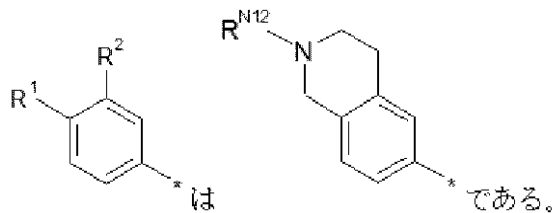
【0035】

R^{N5}及びR^{N6}は、独立してH、C₁₋₃アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプ-1-イル、プロプ-2-イル）及びC(=O)Meから選択される。

【0036】

R¹及びR²R¹及びR²が一緒になって基：-CH₂-N(R^{N12})-C₂H₄-を形成する場合、

【化 9】



20

【0037】

R^{N12}は、H、C₁₋₃アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプ-1-イル、プロプ-2-イル）及びC(=O)Meから選択される。

【0038】

R⁴R⁴は、CF₃、ハロ（ハロゲン）（すなわち、F、Cl、Br、I）、CF₂H及びC_Nから選択される。

30

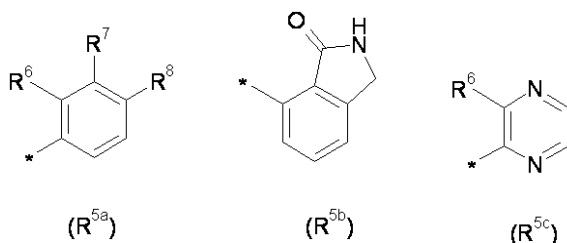
【0039】

一部の実施形態において、ハロ（ハロゲン）の基はCl又はBrである。

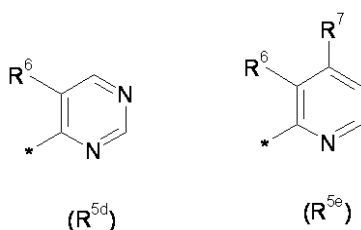
【0040】

R⁵R⁵は、以下の式：

【化 10】



40

(R^{5a})(R^{5b})(R^{5c})(R^{5d})(R^{5e})

50

オマー的、エピマー的、立体異性的、互変異性的、立体配座的又はアノマー的形態で存在し得て、以下に限定するものではないが、シスー及びトランス型、Eー及びZ型、cー、tー及びr型、エンドー及びエキソ型、Rー、Sー及びメソ型、Dー及びL型、dー及びl型、(+)及び(−)型、ケトー、エノール及びエノレート型、synー及びanti型、シンクリナルー及びアンチクリナル型、αー及びβ型、アキシアル及びエクソトリアル型、ボートー、チェアー、ツイストー、エンベロープ及びハーフチェア型並びにこれらの組み合わせが含まれ、以下、集合的に「異性体」（又は「異性体形態」）と称する。

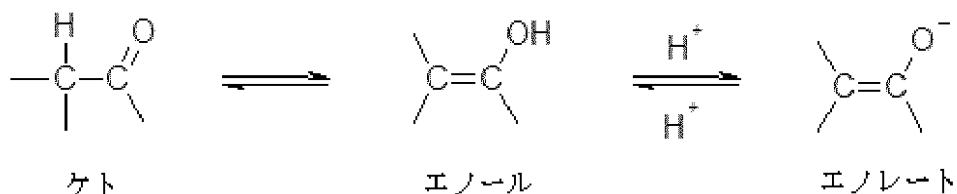
【0051】

以下で論じるように互変異性体を除いて、本明細書で使用の用語「異性体」から特に除外されるのは、構造（structural又はconstitutional）異性体（すなわち、空間における原子の位置だけではなく原子間の連結が異なる異性体）であることに留意されたい。例えば、メトキシ基：−OCH₃に言及する場合、その構造異性体ヒドロキシメチル基：−CH₂OHのことであると解釈されない。同様に、オルトクロロフェニルに言及する場合、その構造異性体メタクロロフェニルのことだとは解釈されない。しかしながら、ある種類の構造に言及する場合、その種類の範囲内の構造的な異性体形態も含まれ得る（例えば、C₁₋₇アルキルはn−プロピル及びイソプロピルを含み、ブチルはn−、イソ−、sec−及びtert−ブチルを含み、メトキシフェニルはオルト−、メタ−及びパラ−メトキシフェニルを含む）。

【0052】

上で述べた除外は、例えば以下の互変異性体対：ケト／エノール（以下に図示する）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、N−ニトロソ／ヒドロキシアゾ及びニトロ／acii−ニトロにおけるような互変異性体、例えばケトー、エノールー及びエノレート型には関係しない。

【化11】



【0053】

用語「異性体」に特に含まれるものは、1個以上の同位体の置換を伴う化合物であることに留意されたい。例えば、Hは、¹H、²H（D）及び³H（T）を含めたいずれの同位体形態にもなり得て、Cは、¹²C、¹³C及び¹⁴Cを含めたいずれの同位体形態にもなり得て、Oは、¹⁶O及び¹⁸Oを含めたいずれの同位体形態にもなり得る等である。

【0054】

特に指定しない限り、特定の化合物に言及する場合、その（全体的又は部分的）ラセミ混合物及び他の混合物を含めた全てのそのような異性体形態が含まれる。このような異性体形態の調製（例えば、不斉合成）及び分離（例えば、分別結晶化、クロマトグラフィ）方法は、当該分野で公知であるか、あるいは本明細書で教示された方法又は公知の方法を公知のやり方で適合させることで容易に得られる。

【0055】

特に指定しない限り、特定の化合物に言及する場合、以下で論じるように例えばそのイオン、塩、溶媒和物及び保護形態も含まれる。

【0056】

活性化合物の対応する塩、例えば薬学的に許容可能な塩を調製し、精製し及び／又は取り扱うことが便利又は望ましい場合もある。薬学的に許容可能な塩の例は、Berge et al. J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) で論じられている。

10

20

30

40

50

【0057】

例えば、化合物がアニオン性である又はアニオン性になり得る官能基（例えば、 —COOH は —COO^- になり得る）を有するならば、塩は適切なカチオンと共に形成され得る。適切な無機カチオンの例には、以下に限定するものではないが、 Na^+ 、 K^+ 等のアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等のアルカリ土類カチオン及び Al^{3+} 等の他のカチオンが含まれる。適切な有機カチオンの例には、以下に限定するものではないが、アンモニウムイオン（すなわち、 NH_4^+ ）及び置換アンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R^2+ 、 NHR^3+ 、 NR^4+ ）が含まれる。幾つかの適切な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、塩素、メグルミン、トロメタミン、またアミノ酸、例えばリシン、アルギニン由来のものである。一般的な第4級アンモニウムイオンの例は $\text{N}(\text{CH}_3)^4+$ である。

10

【0058】

化合物がカチオン性である又はカチオン性になり得る官能基（例えば、 —NH_2 は —NH_3^+ になり得る）を有するならば、塩は適切なアニオンと共に形成され得る。適切な無機アニオンの例には、以下に限定するものではないが、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸及び亜リン酸に由来するものが含まれる。適切な有機アニオンの例には、以下に限定するものではないが、以下の有機酸：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、パルミチン酸、乳酸、リンゴ酸、パモ酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ケイ皮酸、ピルビン酸、サリチル酸（salicylic）、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、フェニルスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、パントテン酸、イセチオン酸、吉草酸、ラクトビオン酸及びグルコン酸由来のものが含まれる。適切な高分子アニオンの例には、以下に限定するものではないが、以下のポリマー酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース由来のものが含まれる。

20

【0059】

活性化合物の対応する溶媒和物を調製し、精製し及び／又は取り扱うのが便利又は望ましい場合もある。用語「溶媒和物」は、本明細書において、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物の塩）と溶媒との複合体に言及する通常の意味で使用される。溶媒が水の場合は、溶媒和物を便宜上水和物と称し得て、例えば一水和物、二水和物、三水和物等である。活性化合物を化学的に保護された形態で調製し、精製し及び／又は取り扱うのが便利又は望ましい場合もある。本明細書で使用の用語「化学的に保護された形態（chemically protected form）」は、1個以上の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護された、すなわち保護された又は保護基（マスクされた若しくはマスキング基又はブロックされた若しくはブロッキング基としても知られる）の形態にある化合物のことである。反応性官能基を保護することによって、他の保護されていない反応性官能基が関与する反応を、保護された基に影響を与えることなく行うことができ、保護基を、通常は次のステップにおいて、残りの分子に実質的に影響を与えることなく除去し得る。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1999)を参照のこと。

30

40

【0060】

例えば、ヒドロキシ基はエーテル（ —OR ）又はエステル（ —OC(=O)R ）、例えば t -ブチルエーテル、ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）若しくはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル、トリメチルシリル若しくは t -ブチルジメチルシリルエーテル又はアセチルエステル（ —OC(=O)CH_3 、 —OAc ）として保護され得る。

50

【0061】

例えば、アルデヒド又はケトン基は、それぞれアセタール又はケタールとして保護され得て、カルボニル基 ($>C=O$) は、例えば第1級アルコールとの反応によってジエーテル ($>C(OR)_2$) に変換される。このアルデヒド又はケトン基は、酸の存在下、大幅に過剰量の水を使用した加水分解により容易に再生される。

【0062】

例えば、アミン基は、例えばアミド又はウレタンとして、例えばメチルアミド ($-NHCO-CH_3$)、ベンジルオキシアミド ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$ 、 $-NH-Cbz$) として、*t*-ブトキシアミド ($-NHCO-OC(CH_3)_3$ 、 $-NH-Boc$) として、2-ビフェニル-2-プロポキシアミド ($-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ 、 $-NH-Bpoc$)、9-フルオレニルメトキシアミド ($-NH-Fmoc$) として、6-ニトロベラトリルオキシアミド ($-NH-Nvoc$) として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド ($-NH-Teoc$) として、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシアミド ($-NH-Troc$) として、アリルオキシアミド ($-NH-Alloc$) として、2-(α -フェニルスルホニル)エチルオキシアミド ($-NH-Psec$) として又は適切なケースにおいてはN-オキシド ($>NO\cdot$) として保護され得る。

【0063】

例えば、カルボン酸基は、エステル、例えば C_{1-7} アルキルエステル (例えば、メチルエステル、*t*-ブチルエステル)、 C_{1-7} ハロアルキルエステル (例えば、 C_{1-7} トリハロアルキルエステル)、トリ C_{1-7} アルキルシリル- C_{1-7} アルキルエステル、 C_{5-20} アリール- C_{1-7} アルキルエステル (例えば、ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル) 又はアミド、例えばメチルアミドとして保護され得る。

【0064】

例えば、チオール基は、チオエーテル ($-SR$)、例えばベンジルチオエーテル、アセトアミドメチルエーテル ($-S-CH_2NHCO-CH_3$) として保護され得る。

【0065】

活性化化合物をプロドラッグの形態で調製し、精製し及び／又は取り扱うのが便利又は望ましい場合もある。本明細書で使用の用語「プロドラッグ」は、代謝された場合に (例えば、インビボ)、望ましい活性化化合物をもたらす化合物のことである。典型的には、プロドラッグは不活性であるか、活性化化合物より活性は低いが有利な取扱い性、投与性又は代謝特性をもたらす得る。例えば、一部のプロドラッグは活性化化合物のエステルである (例えば、生理学的に許容可能な代謝的に不安定なエステル)。代謝中、エステル基 ($-C(=O)OR$) が開裂して活性な薬剤が得られる。このようなエステルは、適宜、親化合物中に存在する任意の他の反応性基を保護してから、例えば親化合物中の任意のカルボン酸基 ($-C(=O)OH$) のエステル化と、必要に応じた続く脱保護によって形成され得る。このような代謝的に不安定なエステルの例には、Rが C_{1-7} アルキル (例えば、 $-Me$ 、 $-Et$)、 C_{1-7} アミノアルキル (例えば、アミノエチル、2-(N,N -ジエチルアミノ)エチル、2-(4-モルホリノ)エチル)、アシルオキシ- C_{1-7} アルキル (例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル、例えばピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、1-アセトキシエチル、1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボンキシルオキシエチル、1-(ベンゾイルオキシ)エチル、イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル、1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル、シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル、1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル、シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル、1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル、(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル、1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル、(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル、1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル)であるものが含まれる。

【0066】

また、一部のプロドラッグを酵素的に活性化すると、活性化化合物又は更なる化学反応に

10

20

30

40

50

より活性化合物がもたらされる化合物が得られる。例えば、プロドラッグは糖誘導体又は他のグリコシド結合体になり得て、あるいはアミノ酸エステル誘導体になり得る。

【0067】

選択性

他のキナーゼ、例えば IGF-1R、IR、CDK に優先して FAK 及び VEGFR3 を阻害する化合物の選択性を、生化学的なアッセイの結果により実証することができる（例えば、後述の FAK キナーゼアッセイ及び VEGFR3 アッセイを参照のこと）。本発明の化合物は、VEGFR1 及び／又は VEGFR2 に優先して選択的にもなり得る。

【0068】

チトクロム p450 酵素、具体的には 2C9 及び 3A4 アイソフォームの阻害に優先しての FAK に対する化合物の選択性は、標準的な阻害アッセイを用いて判断し得る。

10

【0069】

本発明の化合物がどの程度グルタチオンと付加体を形成しやすいかは、Walker, et al. Biorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 6071-6077 に記載のプロトコルに従って判断し得る。

【0070】

更なる実施形態

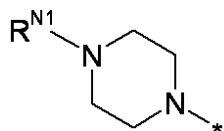
以下の実施形態及び好ましいものは適宜、互いに組み合わせ得る。

【0071】

幾つかの実施形態において、 R^2 は H であり、 R^1 は

20

【化12】



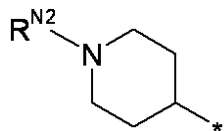
であり、 R^{N1} は、H、 C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプ-1-イル、プロプ-2-イル）及び $C(=O)Me$ から選択される。これらの実施形態の幾つかにおいては、 R^{N1} が $C(=O)Me$ であることが好ましくなり得る。これらの実施形態の他のものにおいては、 R^{N1} が H、メチル又はエチルであることが好ましくなり得る。

【0072】

30

他の実施形態において、 R^2 は H であり、 R^1 は

【化13】



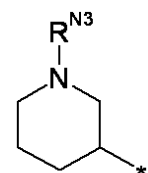
であり、 R^{N2} は、H 及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプ-1-イル、プロプ-2-イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N2} が H 及びメチルから選択されるのが好ましくなり得る。これらの実施形態の他のものにおいては、 R^{N2} がエチルであることが好ましくなり得る。

40

【0073】

他の実施形態において、 R^2 は H であり、 R^1 は

【化14】



であり、 R^{N3} は、H 及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプ-1-イル、プロプ-2-イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N3} が H 及びメチ

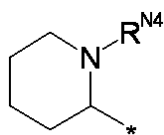
50

ルから選択されることが好ましくなり得る。これらの実施形態の他のものにおいては、 R^{N3} がエチルであることが好ましくなり得る。

【0074】

他の実施形態において、 R^2 はHであり、 R^1 は

【化15】

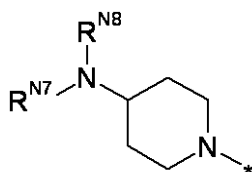


であり、 R^{N4} は、H及びメチルから選択される。これらの実施形態においては、 R^{N4} がH 10
であることが好ましくなり得る。

【0075】

他の実施形態において、 R^2 はHであり、 R^1 は

【化16】

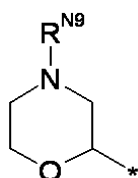


であり、 R^{N7} 及び R^{N8} は共にHである又は共にメチルである。これらの実施形態の幾つか 20
においては、 R^{N7} 及び R^{N8} が共にHであることが好ましくなり得る。

【0076】

他の実施形態において、 R^2 はHであり、 R^1 は

【化17】

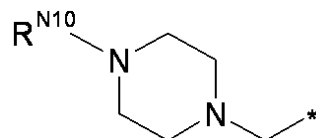


であり、 R^{N9} は、H及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプー1-イル 30
、プロプー2-イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N9} がHであるこ
とが好ましくなり得る。

【0077】

他の実施形態において、 R^2 はHであり、 R^1 は

【化18】

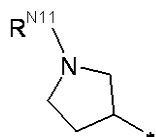


であり、 R^{N10} は、H及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプー1-イル 40
、プロプー2-イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N10} はH及びメ
チルから選択されることが好ましくなり得る。

【0078】

他の実施形態において、 R^2 はHであり、 R^1 は

【化19】



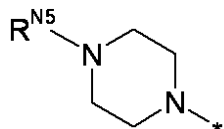
であり、 R^{N11} は、H及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプー1-イル 50

、プロプー２－イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N11} がHであることが好ましくなり得る。

【００７９】

幾つかの実施形態において、 R^1 はHであり、 R^2 は

【化２０】



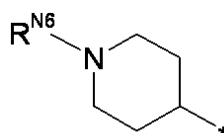
であり、 R^{N5} は、H及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプー１－イル、プロプー２－イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N5} がH及びメチルから選択されることが好ましくなり得る。

10

【００８０】

幾つかの実施形態において、 R^1 はHであり、 R^2 は

【化２１】



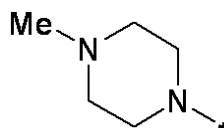
であり、 R^{N6} は、H及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプー１－イル、プロプー２－イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N6} がH及びメチルから選択されることが好ましくなり得る。

20

【００８１】

R^1 がHであり、 R^2 が

【化２２】



であることが更に好ましくなり得る。

30

【００８２】

幾つかの実施形態においては、 R^1 及び R^2 が一緒になって基： $-CH_2-N(R^{N12})-C_2H_4-$ を形成する場合、 R^{N12} は、H及び C_{1-3} アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロプー１－イル、プロプー２－イル）から選択される。これらの実施形態においては、 R^{N12} がH及びメチルから選択されることが好ましくなり得て、また R^{N12} がメチルであることが更に好ましくなり得る。

【００８３】

幾つかの実施形態において、 R^4 は、 CF_3 、Cl、Br、 CF_2H 及びCNから選択される。

【００８４】

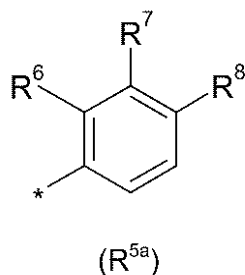
更なる実施形態において、 R^4 は、 CF_3 、Cl及び CF_2H から選択される。更なる実施形態において、 R^4 は、 CF_3 及びClから選択される。 R^4 が CF_3 であることが好ましくなり得る。

40

【００８５】

幾つかの実施形態においては、 R^5 が、以下の式：

【化 2 3】



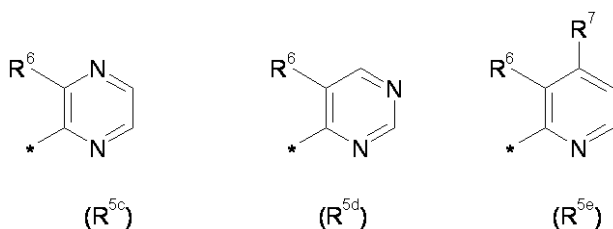
10

の基であることが好ましくなり得る。

【0086】

幾つかの実施形態において、R⁵は

【化 2 4】



20

から選択される基である。

【0087】

これらの実施形態において、R⁵は、好ましくは、R^{5e}及びR^{5c}から選択され得て、より好ましくはR^{5e}になり得る。

【0088】

幾つかの実施形態において、R⁷はHであり、R⁶は(CHR^{C1})_{n1}C(O)N(R^{N6})Z¹である。

【0089】

更なる実施形態において、R⁷はHであり、R⁶は、CH₂C(O)NH₂、CH₂C(O)NHCH₃、CHCH₃C(O)NH₂及びCHCH₃C(O)NHCH₃から選択される。

30

【0090】

R⁷がHであり、R⁶が、CH₂C(O)NH₂、CHCH₃C(O)NH₂及びCH₂C(O)NHCH₃から、より好ましくはCH₂C(O)NH₂及びCHCH₃C(O)NH₂から選択されるのが好ましくなり得る。

【0091】

幾つかの実施形態において、R⁶はHであり、R⁷は(CH₂)_{m1}C(O)N(R^{M1})Y¹である。

【0092】

更なる実施形態において、R⁶はHであり、R⁷は、C(O)NH₂、C(O)NHCH₃、CH₂C(O)NH₂及びCH₂C(O)NHCH₃から選択される。

40

【0093】

R⁶がHであり、R⁷がC(O)NH₂であることが好ましくなり得る。

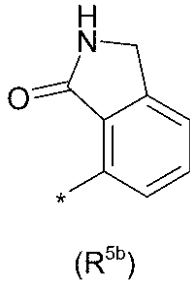
【0094】

R⁶がHであり、R⁷がC(O)NH₂である幾つかの実施形態において、R⁸はメチルである。

【0095】

幾つかの実施形態においては、R⁵が以下の式：

【化 2 5】



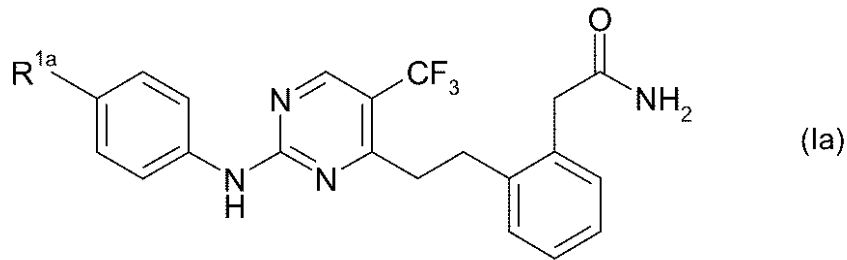
の基であることが好ましくなり得る。

10

【0096】

本発明の選択された実施形態において、化合物は式 I a :

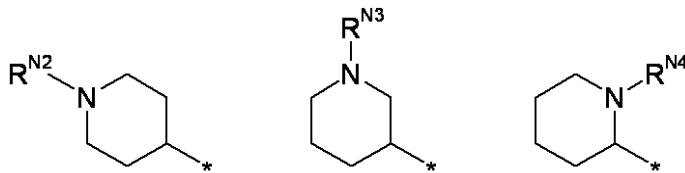
【化 2 6】



20

のものになり得て、R^{1a}は、

【化 2 7】



40

から選択され、

R^{N2}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

30

R^{N3}は、H、C₁₋₃アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、H及びCH₃から選択される。

【0097】

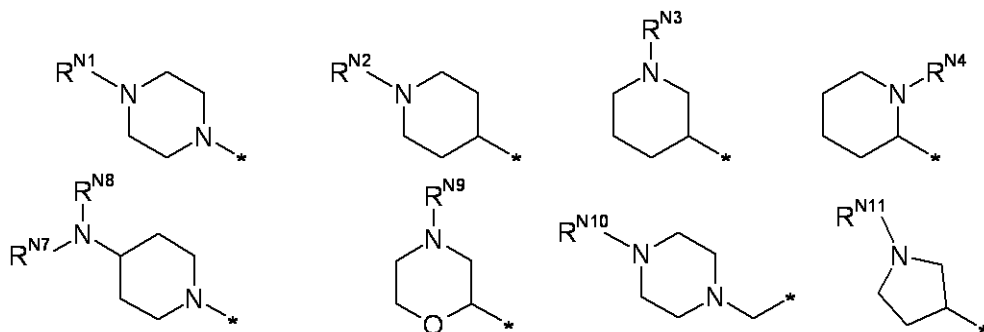
R^{N2}、R^{N3}及びR^{N4}に関する上記の好みはここでもあてはまる。

【0098】

本発明の選択された実施形態において、化合物は、式 I b :

【化 2 8】

【化 2 9】



10

から選択され、

R^{N1} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N2} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N3} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N4} は、H及び CH_3 から選択され、

R^{N7} 及び R^{N8} は、独立してH及び CH_3 から選択され、

R^{N9} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N10} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択され、

R^{N11} は、H、 C_{1-3} アルキル及びC(=O)Meから選択される。

20

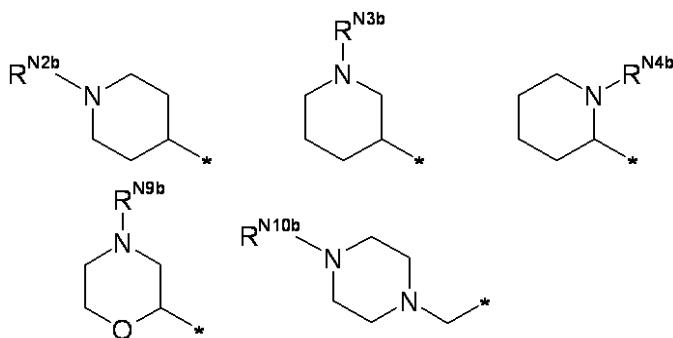
【0099】

R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、 R^{N7} 、 R^{N8} 、 R^{N9} 、 R^{N10} 及び R^{N11} に関する上記の好みはここでもあてはまる。

【0100】

特に、 R^{1b} が

【化 3 0】



30

から選択され、

R^{N2b} は、H、メチル及びエチルから選択され、

R^{N3b} は、H及びメチルから選択され、

R^{N4b} はHであり、

R^{N9b} はHであり、

R^{N10} は、H及びメチルから選択される

40

である式 I b の化合物。

【0101】

本発明の実施形態は、化合物 1-40 を含めた実施例の化合物である。特に興味深い実施形態には、化合物 4、5、8、11 及び 16 が含まれる。特に興味深い更なる実施形態には、化合物 21、22、25、31 及び 36 が含まれる。

【0102】

一般合成法

本発明の化合物は、以下の一般合成法及び実験の項で詳述する手順を用いて調製することができる。記載の反応条件は説明の便宜上のものであって、非限定的である。

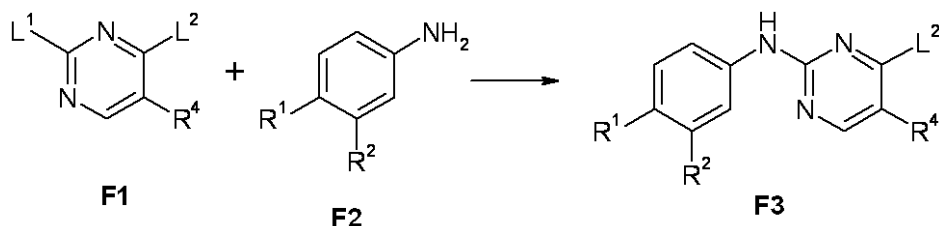
【0103】

50

上記のような式 I の化合物は以下で概要を述べる合成ストラテジーにより調製することができ、上記の定義があてはまる。

スキーム A

【化 3 1】



10

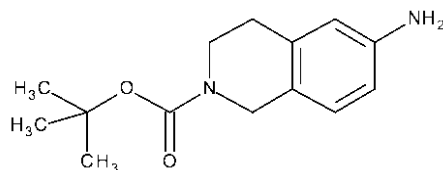
【0104】

式 F 1 の化合物を、式 F 2 の置換された市販の又は合成のアニリン（スキーム C、D、E、F、G、H、I、J、K 及び L で調製）と反応させると、式 F 3 の中間体（L¹ 及び L² は同一又は異なり得て、また C l、B r、I、S M e、S O₂ M e を含み得て、R⁴ = C F₃、ハロゲン、C F₂ H 又は C N である）が生成され得る。

【0105】

市販のアニリンの例は、

【化 3 2】



20

であり、R¹ 及び R² が一緒になって基：C H₂ - N (R^{N12}) - C₂ H₄ - を形成する化合物の調製に有用である。

【0106】

L¹ 及び L² が異なって位置選択的な置換が可能な式 F 1 の化合物を調製し得て（スキーム B を参照のこと）、あるいは L¹ = L² の場合、適切な反応条件を採用することによって（溶媒、反応温度、ジエチルエーテル中のルイス酸、例えば Z n C l₂ の追加の選択）、L¹ を L² に優先して選択的に置換することができる。位置化学混合物及び 2 置換が得られたら、位置異性体を、クロマトグラフィで分離し得る。

30

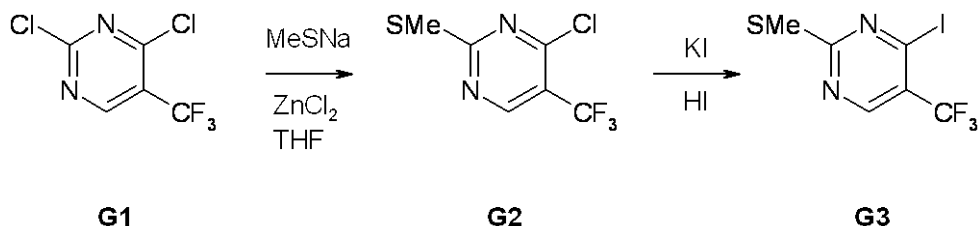
【0107】

L¹ = L² である式 F 1 の化合物は市販されていて、例えば 2, 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン、2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン、2, 4, 5 - トリクロロピリミジン、2, 4 - ジクロロ - 5 - ブロモピリミジン、2, 4 - ジクロロ - 5 - ヨードピリミジン、2, 4 - ジクロロ - 5 - シアノピリミジンであり、あるいは市販の開始材料から容易に調製し得る。R⁴ = C F₃ であり、L¹ と L² とが異なっていることが望ましい場合は、スキーム B で概説する方法を採用し得る。

【0108】

スキーム B

【化 3 3】



40

【0109】

市販の 2, 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (G 1) を、選択的にナトリウムチオメトキシドと塩化亜鉛 (I I) の存在下で反応させると、2 - チオメチ

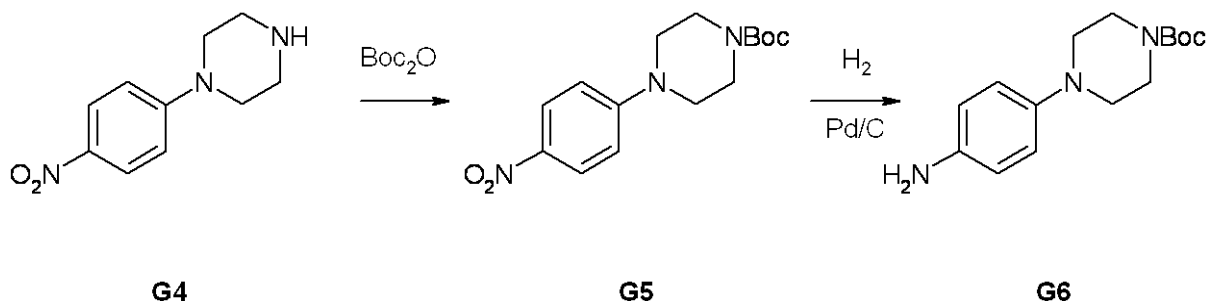
50

ルー 4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (G 2) が得られる。2 位及び 4 位での違いが更に必要である、あるいは追加の活性化が望ましい場合は、2-チオメチルー 4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (G 2) を更に、例えばフィンケルシュタイン条件下での 2-チオメチルー 4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (G 3) への変換及び／又は mC P B A での酸化により反応させると対応するスルホンが得られる。

【0110】

スキーム C

【化 3 4】



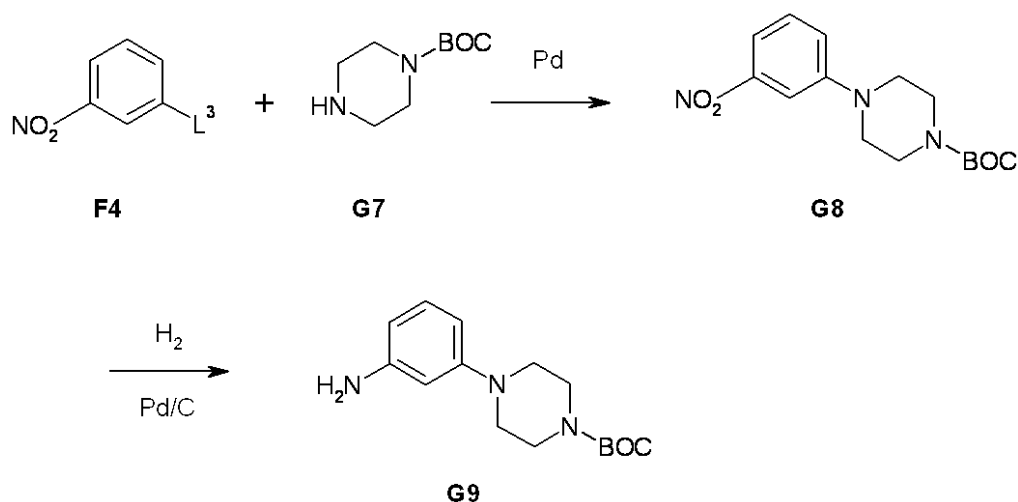
【0111】

市販の 1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (G 4) 又はその塩を B o c 無水物と反応させると tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 5) が得られる。触媒、例えばパラジウム／チャコールの存在下での水素化を通じた続く還元により、対応するアニリン tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 6) が得られる。

【0112】

スキーム D

【化 3 5】



【0113】

tert-ブチル 4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 9) は、tert-ブチル 4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 8) を得るための市販の tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (G 7) と式 F 4 の化合物 ($L^3 = I$ 又は Br) とのブーフヴァルトタイプ反応におけるカップリングにより調製することができる。触媒、例えばパラジウム／チャコールの存在下での水素での還元により、tert-ブチル 4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 9) が得られる。

【0114】

スキーム E

10

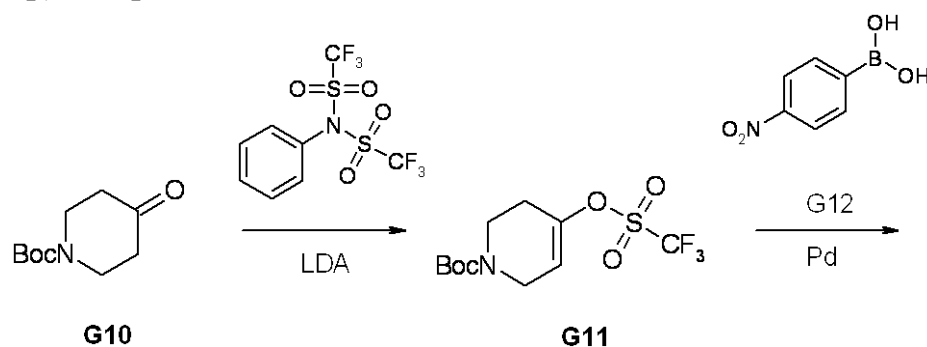
20

30

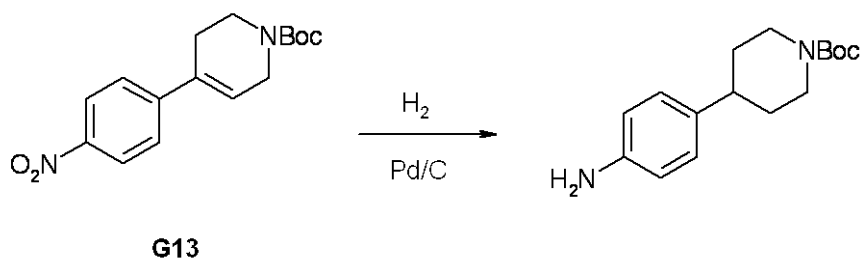
40

50

【化 3 6】



10



G14

20

【0115】

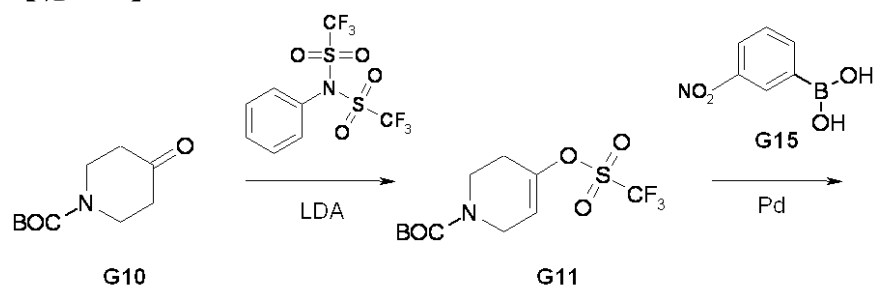
G 6 の対応する 4-ピペリジン類似体は、市販の *tert*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (G 10) のビニルトリフレート G 11 への変換から始まる一連の反応により調製することができる。G 11 の (4-ニトロフェニル) ボロン酸 (G 12) とのスズキタイプの反応におけるカップリングにより、テトラヒドロピリジン (G 13) が得られる。触媒、例えばパラジウム/チャコールの存在下での水素化を通じた続く還元により、*tert*-ブチル 4-(4-アミノフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (G 14) が得られる。

【0116】

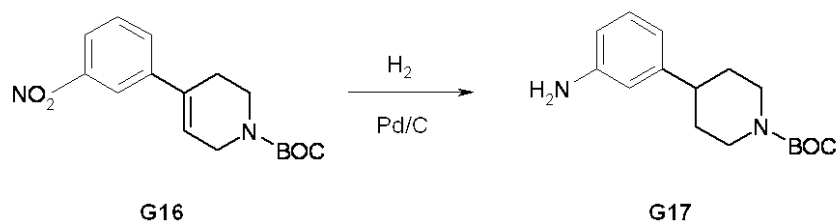
スキーム F

30

【化 3 7】



40



【0117】

G 9 の対応する 4-(3-アミノフェニル) ピペリジン類似体は、市販の *tert*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (G 10) のビニルトリフレート G 11 への変換から始まる一連の反応により調製することができる。G 11 の (3-ニトロフ

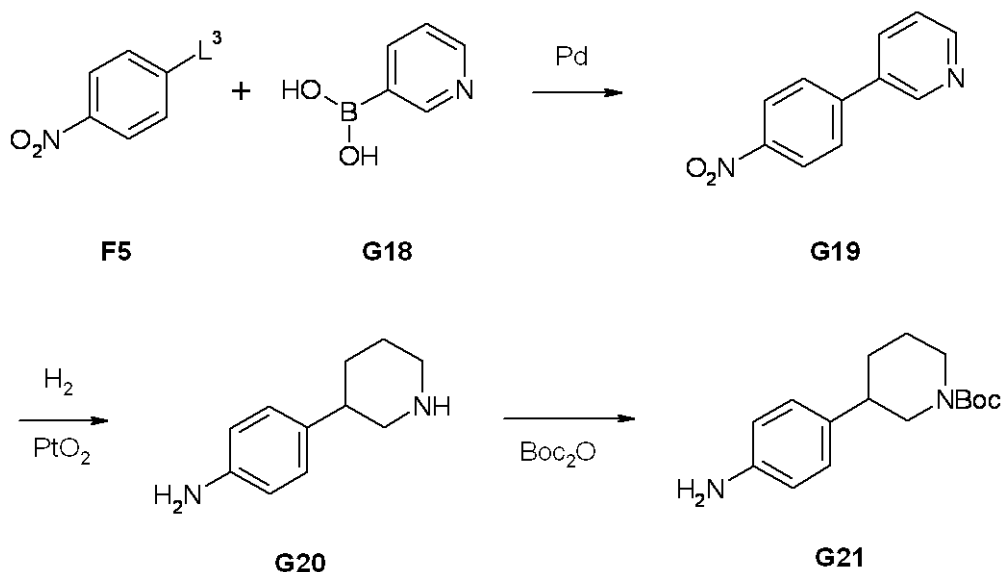
50

エニル) ボロン酸 (G 1 5) とのスズキタイプの反応におけるカップリングにより、テトラヒドロピリジン (G 1 6) が得られる。触媒、例えばパラジウム/チャコールの存在下での水素化を通じた続く還元により、tert-ブチル 4-(3-アミノフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (G 1 7) が得られる。

【0118】

スキーム G

【化38】



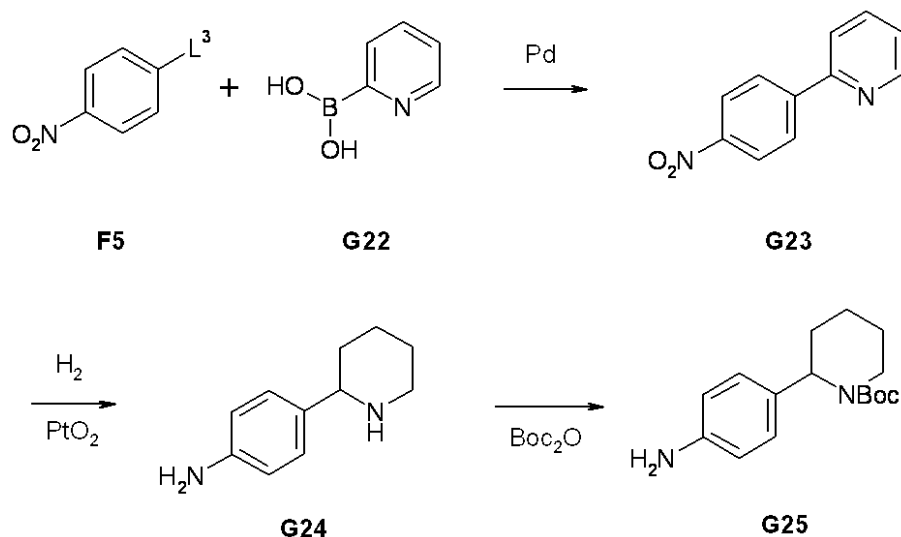
【0119】

G 1 4 の 3-(4-アミノフェニル) ピペリジン位置異性体を、式 F 5 (L³ = I 又は Br) の市販の化合物とピリジン-3-イルボロン酸 (G 1 8) とのスズキタイプの反応により 3-(4-ニトロフェニル) ピリジン (G 1 9) を生成することで調製することができる。G 1 9 の水素での触媒、例えば酸化白金の存在下での還元により 4-(ピペリジン-3-イル) アニリン (G 2 0) が得られ、これを Boc 無水物を使用して保護し得て、tert-ブチル 3-(4-アミノフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (G 2 1) が得られる。

【0120】

スキーム H

【化39】



【0121】

G 1 4 の 2-(4-アミノフェニル) ピペリジン位置異性体を、式 F 5 の市販の化合物

10

20

30

40

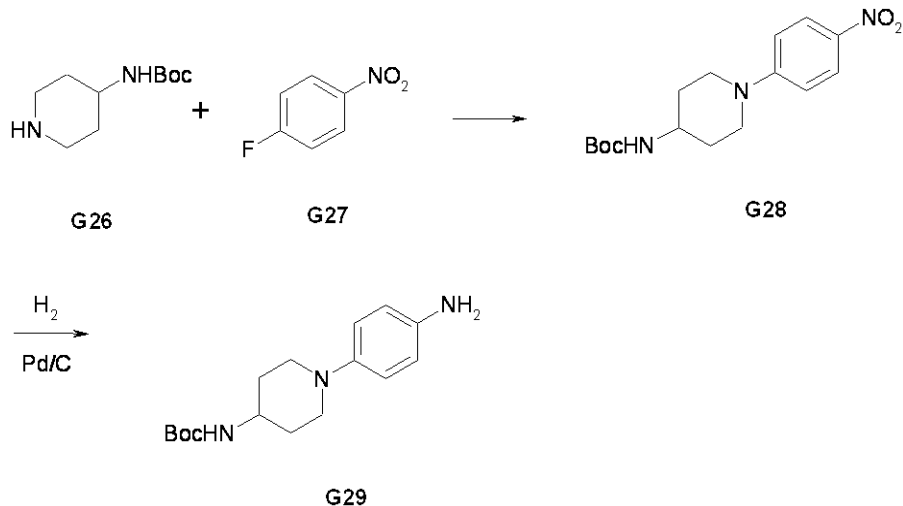
50

($L^3 = I$ 又は Br) とピリジン-2-イルボロン酸 (G 2 2) とのスズキタイプの反応における反応により 2-(4-ニトロフェニル)ピリジン (G 2 3) を生成することで調製することができる。G 2 3 の水素での触媒、例えば酸化白金の存在下での還元により 4-(ピペリジン-2-イル)アニリン (G 2 4) が得られ、これを Boc 無水物を使用して保護し得て、tert-ブチル 2-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (G 2 5) が得られる。

【0122】

スキーム I

【化40】



10

20

【0123】

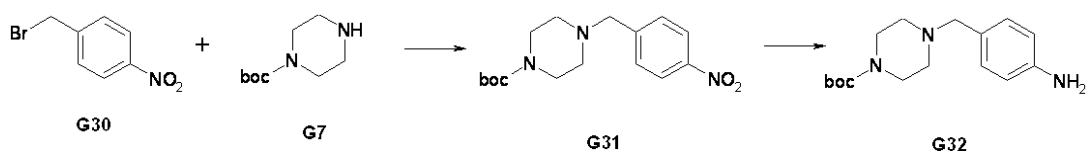
tert-ブチル (1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート (G 2 9) を、市販の tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (G 2 6) 及び 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (G 2 7) の熱条件下での求核芳香族置換により tert-ブチル (1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート (G 2 8) を得ることで調製することができる。G 2 8 の水素での触媒、例えば 10% のパラジウム/チャコールの存在下での還元により、tert-ブチル (1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート (G 2 9) が得られる。

30

【0124】

スキーム J

【化41】



【0125】

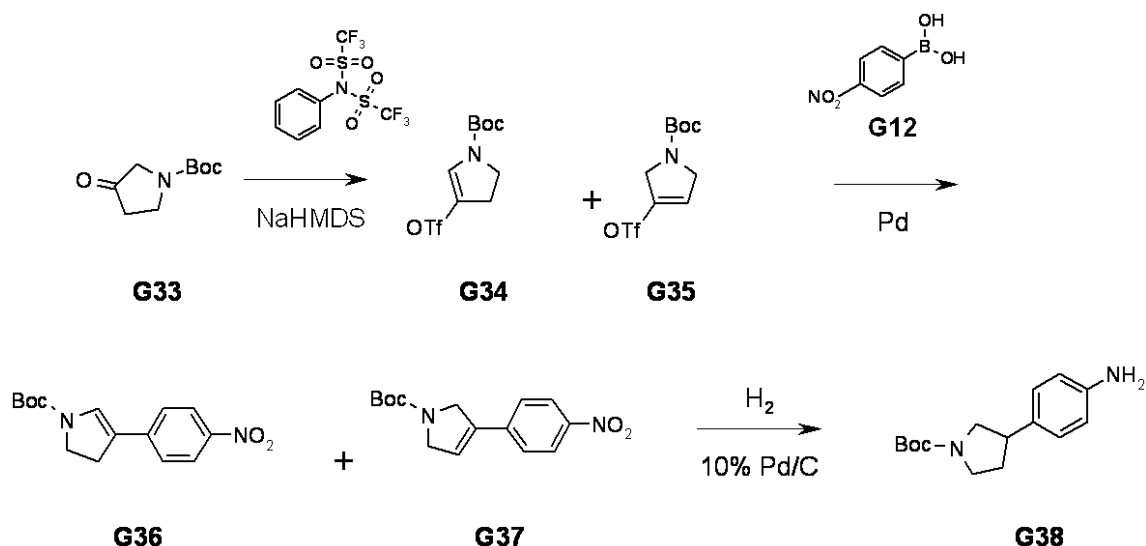
tert-ブチル 4-(4-アミノベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 3 2) を、市販の 1-(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン (G 3 0) の tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (G 7) での求核置換により tert-ブチル 4-(4-ニトロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 3 1) を得ることで調製することができる。水素での触媒、例えば 10% のパラジウム/チャコールの存在下での続く還元により、tert-ブチル 4-(4-アミノベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (G 3 2) が得られる。

40

【0126】

スキーム K

【化 4 2】



10

【0127】

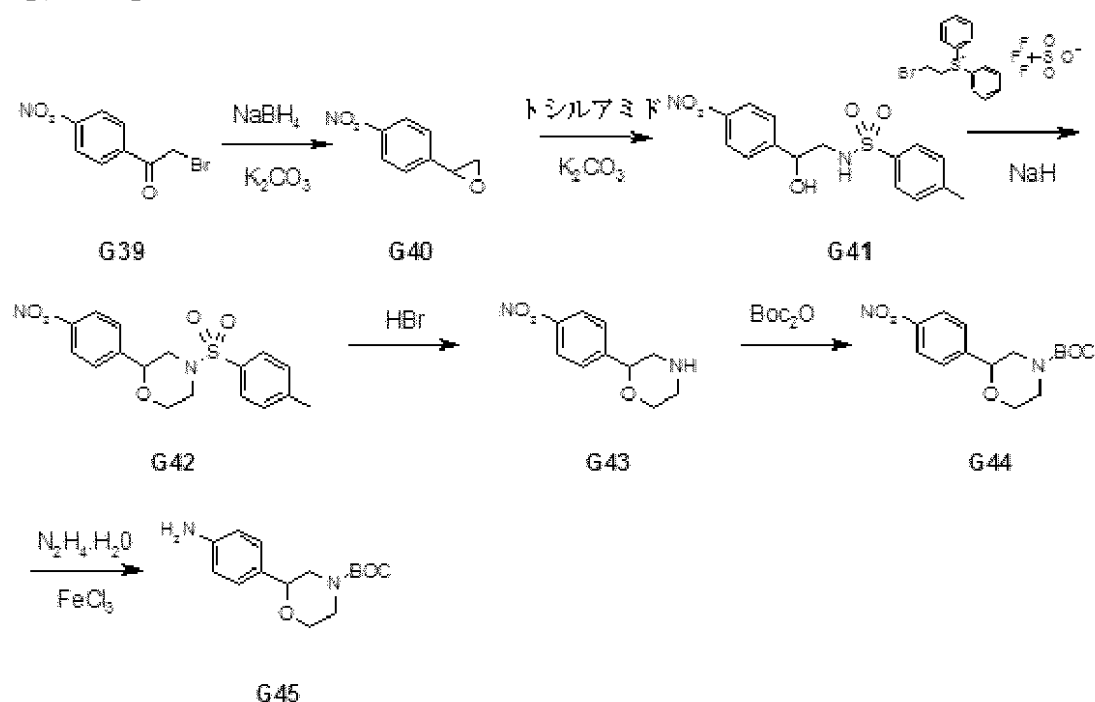
市販のtert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (G33) を、
 ビニルトリフレート (G34)、(G35) の混合物にトリフラミド (triflamide) 及び適切な塩基、例えば NaHMDS の存在下で変換することができる。この混合物を (4-ニトロフェニル) ボロン酸 (G12) とスズキ条件下でカップリングすると、
 ジヒドロピロール (G36)、(G37) が得られる。この混合物を、水素を使用して触媒、例えば 10% のパラジウム/チャコールの存在下で還元すると、tert-ブチル 3-(4-アミノフェニル) ピロリジン-1-カルボキシレート (G38) が得られる。

20

【0128】

スキーム L

【化 4 3】



30

40

【0129】

市販の2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (G39) を還元及び環化すると、エポキシド (G40) が得られる。このエポキシドをトリフラミドで開環し、(2-ブロモエチル) ジフェニルスルホニウムトリフルオロメタンスルホネートで環化すると

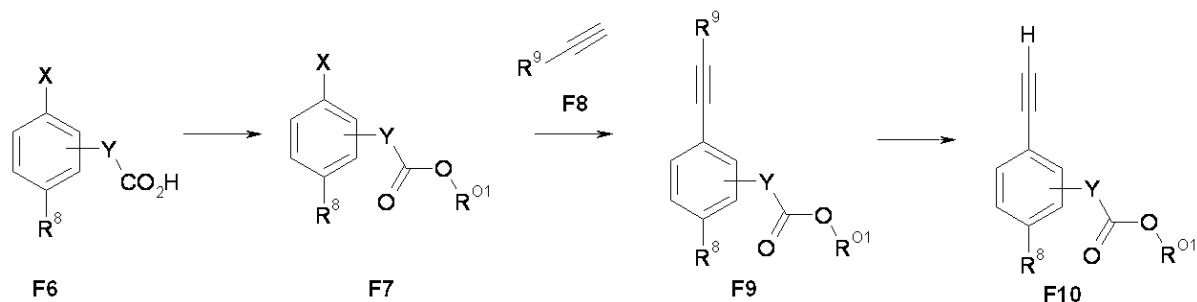
50

モルホリン (G 4 2) が得られる。スルホンアミドを開裂させ、続いて B o c 無水物で再保護するとカルバメート (G 4 4) が得られる。ヒドラジンを使用し、塩化鉄 (I I I) の存在下で還元すると、t e r t -ブチル 2 - (4 -アミノフェニル) モルホリン- 4 -カルボキシレート (G 4 5) が得られる。

【 0 1 3 0 】

スキーム M

【化 4 4】



10

【 0 1 3 1 】

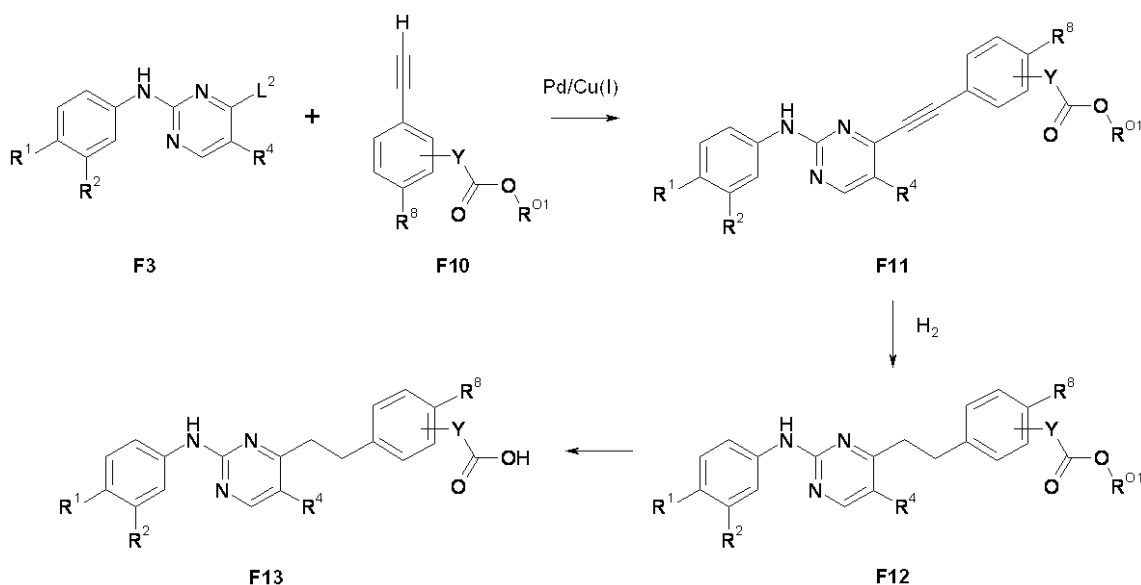
式 F 6 の化合物を反応させることによって式 F 7 のエステルを生成し得て、ここで X = B r 又は I であり、R⁸ = H 又は M e であり、Y は、単結合、-C H₂- 及び C H C H₃- から選択される。R⁰¹ = t - B u の場合、B o c 無水物を使用し得て、あるいは R⁰¹ = M e の場合、酸、例えば硫酸の存在下でメタノールを使用して所望のエステルを生成し得る。式 F 7 のエステルを式 F 8 の末端アセチレンとソナガシラタイプのカップリングで反応させると式 F 9 のアセチレンが得られ、ここで R⁹ = T M S、T E S 又は (C H₃)₂ C O H である。次に、R⁹ を除去することによって、式 F 1 0 の化合物を生成し得る。R⁹ = T M S 又は T E S の場合、炭酸カリウム又はテトラ-n-ブチルフッ化アンモニウムを使用してこの変換を引き起こし得る。R⁹ = (C H₃)₂ C^{*} O H の場合、還流トルエン中の水素化ナトリウムを使用し得る。

20

【 0 1 3 2 】

スキーム N

【化 4 5】



30

40

【 0 1 3 3 】

式 F 3 のピリミジンと式 F 1 0 の末端アセチレンと反応させると、ソナガシラタイプのカップリングにおいて式 F 1 1 のアセチレンが得られる。式 F 1 1 の化合物中のアセチレンを、水素ガスを使用し、遷移金属触媒の存在下、式 F 2 6 のアルカンに還元し得る。用いる触媒及び条件の正確な選択は、R⁴ の性質に左右される。例えば、R⁴ = C F₃ の場合、1 0 % の P d / C を使用し得て、R⁴ = C l の場合は酸化白金を利用する。次に、式 F

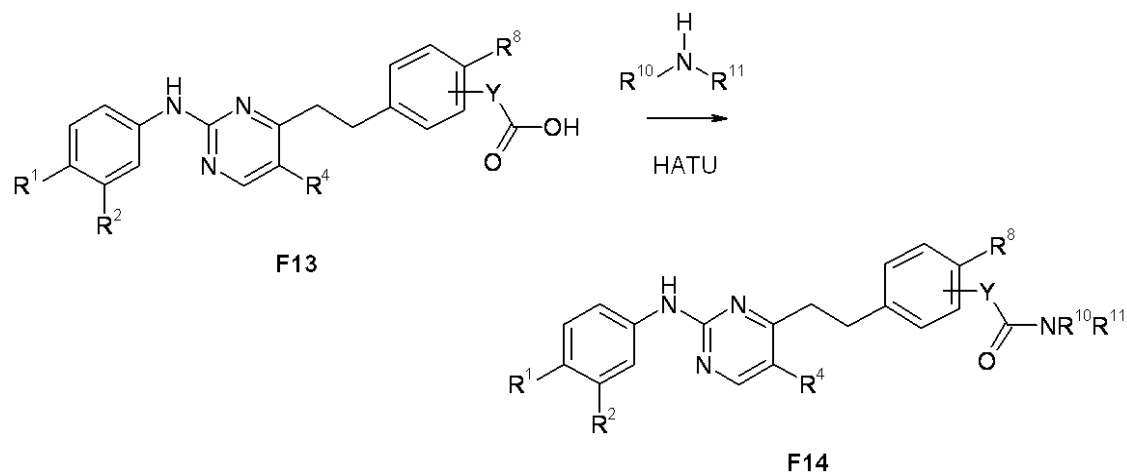
50

12のエステルを脱保護すると、式F13のカルボン酸が得られる。 $R^{O1} = Me$ の場合、水酸化リチウム溶液を使用し得る。 $R^{O1} = t-Bu$ の場合、酸性溶液、例えばジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を使用し得る。当然のことながら、酸性条件下、 R^1 及び R^2 のBoc保護基も開裂する。

【0134】

スキームO

【化46】



10

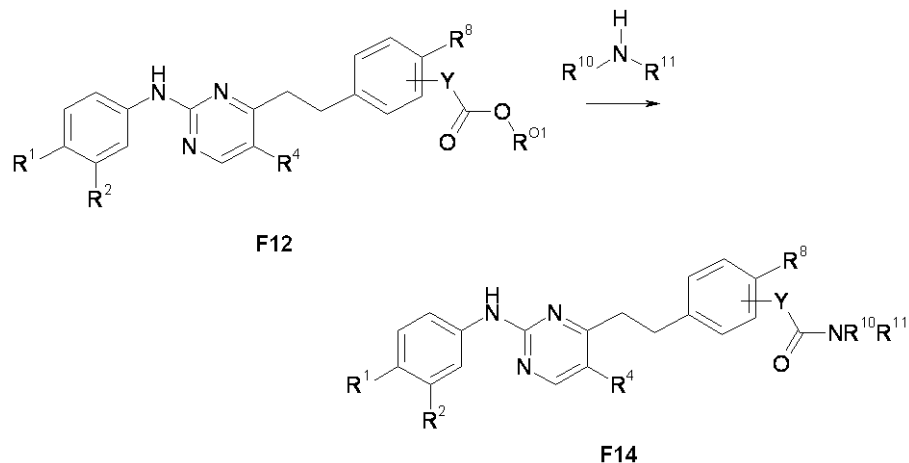
【0135】

式F13のカルボン酸を、式F14のアミドに、適切なアミン又はアンモニア塩を使用し、ペプチドカップリング剤、例えばHATUの存在下、変換することができる。

【0136】

スキームP

【化47】



30

【0137】

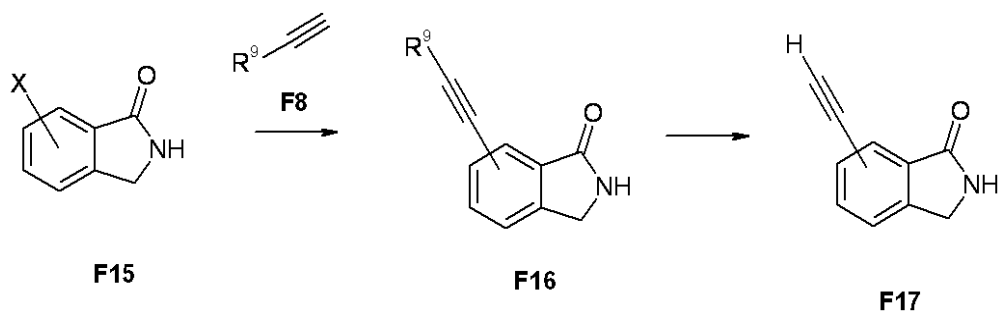
あるいは、 $R^{O1} = Me$ の場合、式F12のエステルを直接、式F14のアミドに、アミンとの高温での反応により変換し得る。

【0138】

スキームQ

40

【化 4 8】



【0139】

10

右側の芳香環にラクタムが縮合した分子が必要な場合、式 F 1 5 の化合物を式 F 8 の末端アセチレンとソナガシラタイプのカップリングで反応させることができ、式 F 1 6 のアセチレンが得られ、ここで $R^9 = \text{TMS}$ 、TES 又は $(\text{CH}_3)_2\text{C}^*\text{OH}$ である。次に、 R^9 を除去することによって、式 F 1 7 の化合物を生成し得る。 $R^9 = \text{TMS}$ 又は TES の場合、炭酸カリウム又はテトラ-*n*-ブチルフッ化アンモニウムを使用してこの変換を引き起こし得る。 $R^9 = (\text{CH}_3)_2\text{C}^*\text{OH}$ の場合、還流トルエン中の水素化ナトリウムを使用し得る。

【0140】

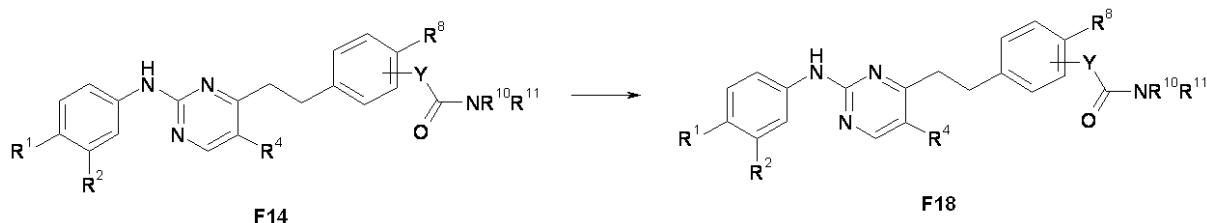
次に、式 F 1 7 の化合物を式 F 3 の化合物にカップリングすることができ（スキーム N のように）、上述したように更に反応に供し得る。

20

【0141】

スキーム R

【化 4 9】



【0142】

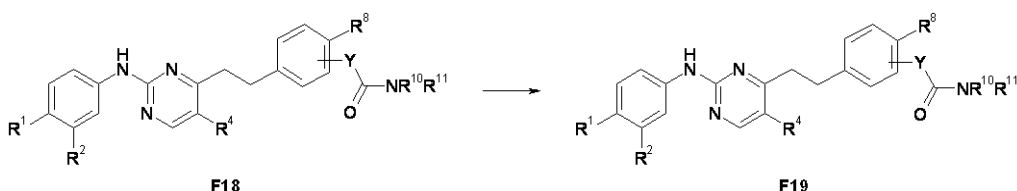
30

ラクタムを含有し、 R^1 又は R^2 に Boc 保護基が存在する ($R^{N1} - R^{N12}$ の位置) 式 F 1 4 の化合物又はその類似体を次に、酸性条件下で例えばジクロロメタン溶液中のトリフルオロ酢酸を使用して脱保護すると、式 F 1 8 の対応する親化合物がもたらされ得る。

【0143】

スキーム S

【化 5 0】



40

【0144】

次に、式 F 1 8 の化合物を、アミン官能基の誘導体化により更に修飾し得る。例えば、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N4} 、 R^{N5} 、 R^{N6} 、 R^{N7} 、 R^{N8} 、 R^{N9} 、 R^{N10} 、 R^{N11} 又は $R^{N12} = \text{Me}$ の式 F 1 9 の化合物を、ホルムアルデヒドとの、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリの存在下での還元的アルキル化により調製し得る。 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N5} 、 R^{N6} 、 R^{N7} 、 R^{N8} 、 R^{N9} 、 R^{N10} 、 R^{N11} 又は $R^{N12} = \text{Et}$ の誘導体は、アセトアルデヒドとのナトリウムトリアセトキシボロヒドリの存在下での還元的アルキル化により調製し得る。 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N5} 、 R^{N6} 、 R^{N7} 、 R^{N8} 、 R^{N9} 、 R^{N10} 、 R^{N11} 又は $R^{N12} = \text{アセチル}$ の式 F 1 9 の化合物を、式 F 1 8 の化合物の適切なアシル化剤、例えば無水酢酸との反応に

50

より調製し得る。

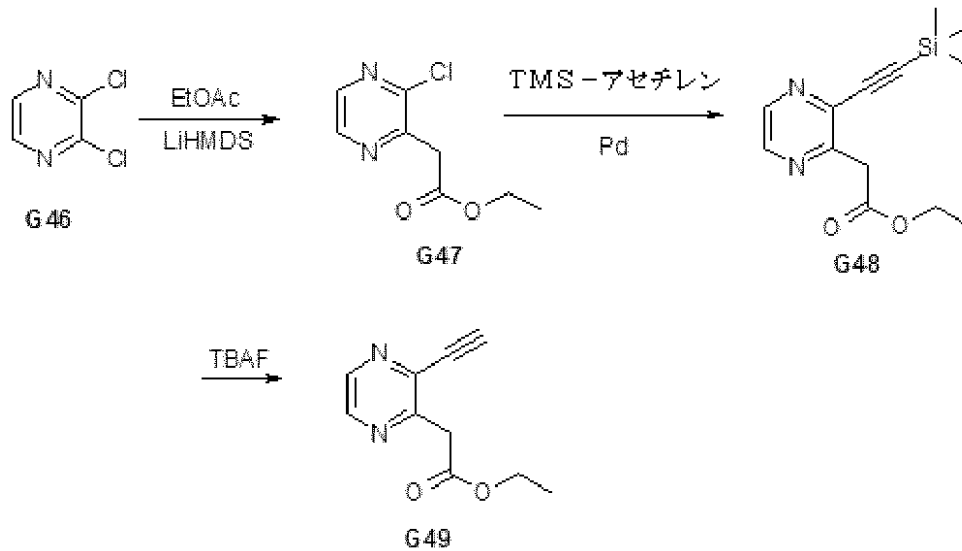
【0145】

あるいは、 R^5 =ヘテロアリアルである化合物が望ましい場合、F10のヘテロアリアル類似体を、スキームT、U及びVで概説するように調製し得る。これらのヘテロアリアルアセチレンを式F3の化合物にカップリングし、次にスキームN、O、P、R及びSにおいて上述したものと同様のやり方で更に反応に供することができる。

【0146】

スキームT

【化51】



【0147】

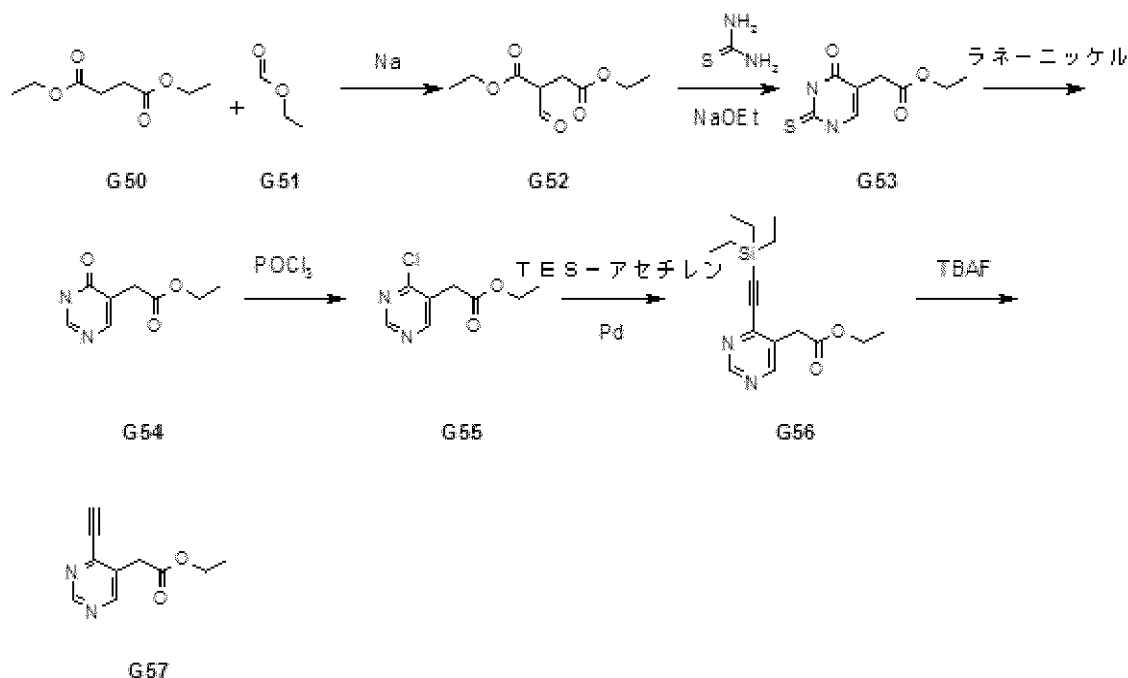
ピラジン含有類似体の場合、2,3-ジクロロピラジン (G46) を、エチルアセテートとLiHMDSの存在下で反応させると、エステルG47が得られる。G47をTMSアセチレンとソナガシラ条件下でカップリングさせると、アセチレンG48が得られる。TBAFを使用してトリメチルシリル基を除去すると、エチル2-(3-エチニルピラジン-2-イル)アセテート (G49) が得られる。

【0148】

スキームU

30

【化 5 2】



10

【0149】

ピリジン類似体の場合、ジエチルスクシネート (G50) 及びエチルホルメート (G51) を縮合すると、ナトリウム金属の存在下、アルデヒド G52 が得られる。チオウレアを使用した環化により、4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン (G53) が得られる。ラネーニッケルを使用して脱硫するとピリミドン G54 が得られ、これをオキシ塩化リンを使用して4-クロロピリミジン G55 に変換することができる。TES-アセチレンのソナガシラ条件下でのカップリングとそれに続く TBAF を使用したトリエチルシリル基の除去により、エチル 2-(4-エチニルピリミジン-5-イル) アセテート (G57) が得られる。

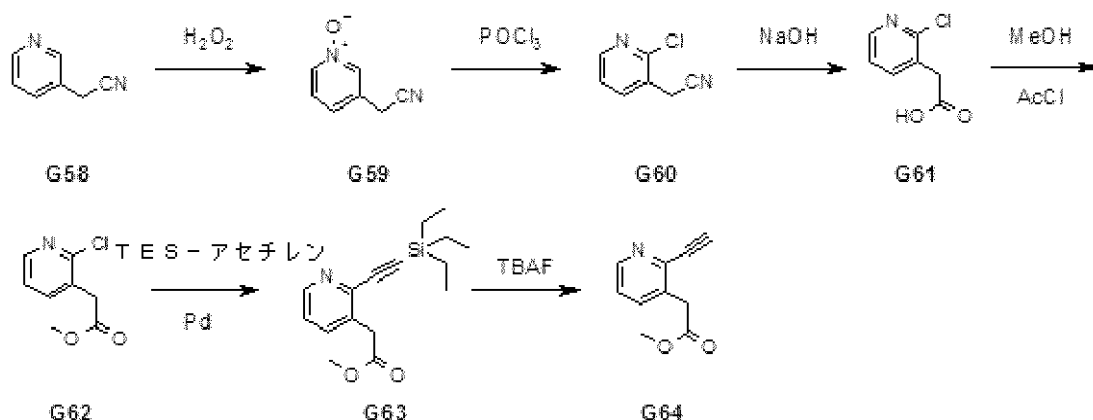
20

【0150】

スキーム V

30

【化 5 3】



40

【0151】

3-ピリジルアセテートの場合、2-(ピリジン-3-イル) アセトニトリル (G58) を N-オキソ G59 に酸化することができる。オキシ塩化リンでの塩素化により 2-クロロピリジン G60 が得られ、これを水酸化ナトリウムで酢酸 G61 に加水分解することができる。メタノールを使用したエステル生成により、2-クロロピリジンエステル G62 が得られる。TES-アセチレンのソナガシラ条件下でのカップリングとそれに続く TBAF を使用したトリエチルシリル基の除去により、メチル 2-(2-エチニルピリジン-3-イル) アセテート (G64) が得られる。

50

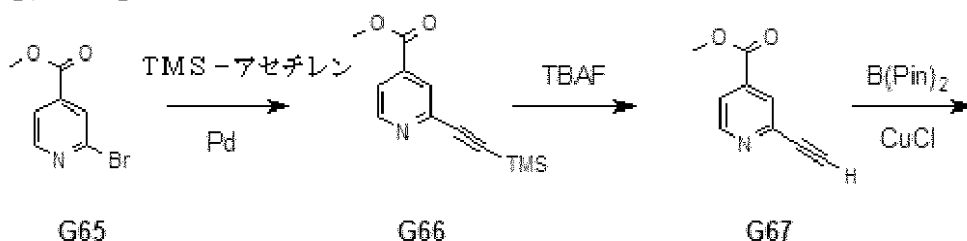
【0152】

あるいは、F10に類似したヘテロアリールアセチレンを、スキームWのようにヒドロボリレートするとビニルボランが得られる。これらをスズキ反応を用いて式F3の化合物にカップリングし、次にスキームN、O、P、R及びSにおいて上述したものと同様のやり方で更に反応に供することができる。

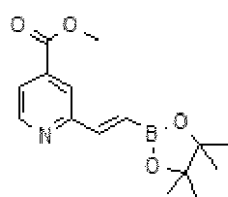
【0153】

スキームW

【化54】



10



G68

20

【0154】

メチル2-ブロモイソニコチネート(G65)をソナガシラ条件を用いてカップリングすると、アセチレンG66が得られる。トリメチルシリル基をTBAFで除去すると末端アセチレンG67が得られ、これをヒドロボリレートすると(E)-メチル2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)イソニコチネート(G68)が得られる。

【0155】

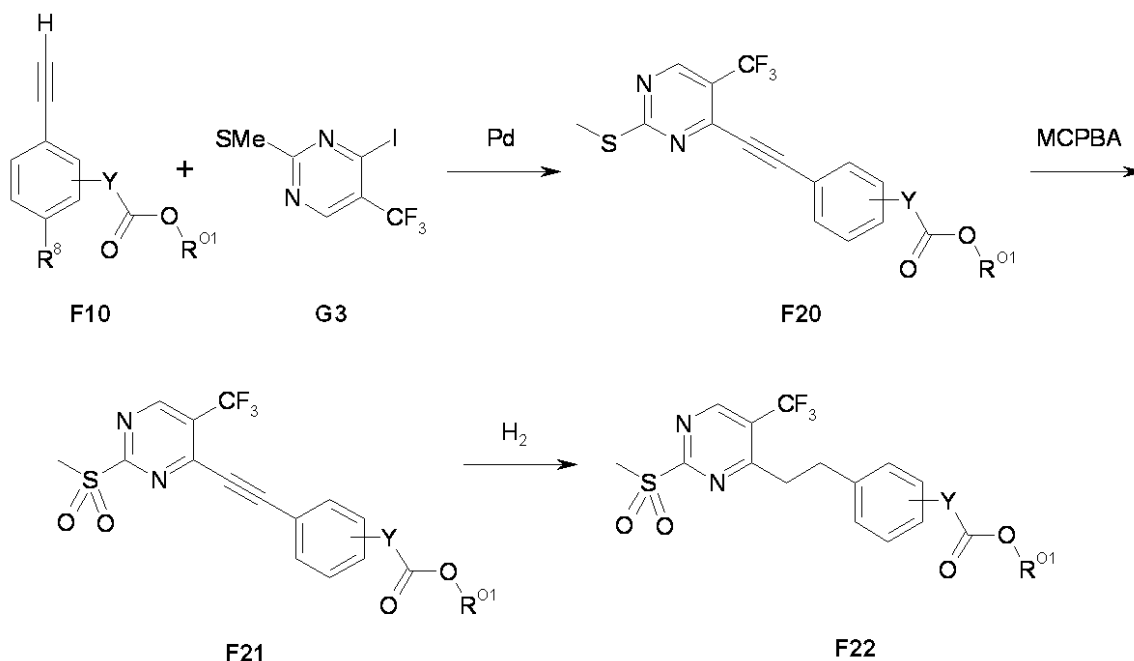
$R^4 = \text{CF}_3$ 及び $R^8 = \text{H}$ である式F12の化合物を生成するための別の戦略は、スキームXで概説するように式F22の化合物を調製することである。

30

【0156】

スキームX

【化 5 5】



10

【0157】

20

$R^8 = H$ である式F10のエステルの4-ヨード-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(G3)とのソナガシラ条件下でのカップリングにより、式F20のアセチレンが得られる。MCPBAを使用した酸化により、式F21のスルホンが得られる。水素を使用した、触媒、例えば10%のパラジウム/チャコールの存在下でのアセチレンの還元により、式F22の化合物が得られる。

【0158】

式F22の化合物を式F2のアニリンと酸性条件下、例えばトリフルオロ酢酸の存在下で反応させると式F12の化合物が得られ、次にこの化合物を上述したように更に反応に供することができる。

【0159】

30

本発明の化合物の使用

本発明では、活性化合物、具体的には活性な2, 4, 5-置換ピリミジンを提供する。

【0160】

本明細書で使用の用語「活性(である)」とはFAK活性及びVEGFR3の活性を阻害可能な化合物のことであり、具体的には、固有活性を有する化合物(薬剤)とこのような化合物のプロドラッグの両方が含まれ、プロドラッグそれ自体は、固有活性を殆ど又は全く示さない。

【0161】

特定の化合物によってもたらされるFAK及びVEGFR3阻害を評価するために用い得るアッセイについては、以下の実施例で説明する。

40

【0162】

本発明では更に、FAK阻害、またVEGFR3の活性を細胞において阻害する方法を提供し、この方法は、この細胞を好ましくは薬学的に許容可能な組成物の形態にある有効量の活性化合物と接触させることを含む。このような方法は、インビトロ又はインビボで実践し得る。

【0163】

本発明では更に、FAK活性及びVEGFR3の活性を阻害する活性化合物並びにFAK活性及びVEGFR3の活性を阻害する方法の方法を提供し、この方法は、インビトロであるかインビボであるかに関係なく、細胞を有効量の活性化合物と接触させることを含む。

50

【0164】

活性化化合物を、例えば治療対象候補が問題の化合物での治療から利益を得られそうか否かを判断するためのインビトロのアッセイの一部としても使用し得る。

【0165】

本発明では更に、ヒト又は動物の身体の治療法において使用するための活性化化合物を提供する。このような方法は、このような被験体に、治療有効量の活性化化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含み得る。

【0166】

ある病態を治療する文脈において使用される用語「治療」とは、概して、ヒトであるか動物（例えば、獣医学用途において）であるかに関わらず、ある望ましい治療効果、例えばその病態の進行の阻害が達成される治療及び療法のことであり、進行速度の低下、進行速度の停止、その病態の改善及びその病態の治癒が含まれる。予防対策としての治療（すなわち、予防法）も含まれる。

10

【0167】

本明細書で使用する用語「治療有効量」とは、ある望ましい治療効果を生じさせるのに効果的な、合理的な利益／リスク比の活性化化合物又は活性化化合物を含有する材料、組成物若しくは剤形の量のことである。

【0168】

がん

本発明では、抗がん剤である活性化化合物を提供する。当業者ならば、候補化合物が、特定の細胞型の前駆病態を、単体又は組み合わせて治療できるか否かを容易に判断することができる。

20

【0169】

がんの例には、以下に限定するものではないが、骨がん、脳幹神経膠腫、乳がん、副腎がん、肛門部のがん、膀胱がん、内分泌系のがん、食道がん、頭部又は頸部のがん、腎臓又は尿管のがん、肝臓がん、副甲状腺がん、陰茎がん、小腸がん、甲状腺がん、尿道がん、子宮頸がん、子宮内膜の細胞腫、卵管の細胞腫、腎盂の細胞腫、膣の細胞腫、外陰部の細胞腫、慢性又は急性白血病、結腸がん、皮膚黒色腫又は眼球内黒色腫、血液学的悪性腫瘍、ホジキン病、肺がん、リンパ球性リンパ腫、中枢神経系（CNS）の新生物、卵巣がん、膵がん、下垂体腺腫、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、軟部組織の肉腫、皮膚がん、脊髄軸腫瘍、胃がん、子宮がんが含まれる。

30

【0170】

以下に限定するものではないが、肺、胃腸管（例えば腸、結腸を含む）、乳房（乳腺）、卵巣、前立腺、肝臓（肝）、腎臓（腎）、膀胱、膵臓、脳及び皮膚を含めたいずれの型の細胞も治療し得る。

【0171】

上で定義した抗がん治療は単独の療法として適用し得るが、あるいは本発明の化合物に加えて、慣用の外科手術、放射線療法又は化学療法も併用し得る。このような化学療法は、以下の種類の抗腫瘍薬の1種以上を含み得る：

（i）腫瘍内科学で使用するような他の抗増殖／抗悪性腫瘍薬及びこれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルフラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラムイド（temozolamide）、ニトロソウレア）、代謝拮抗剤（例えば、ゲムシタピン、葉酸代謝拮抗剤、例えば5フルオロウラシル、テガフル等のフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア）、抗腫瘍性抗生物質（例えば、アドリマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン等のアントラサイクリン）、有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン等のビンカアルカロイド、タキソール、ドセタキセル（タキソテール）等のタキソイド、ポロキナーゼ阻害剤）、トポ

40

50

イソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド、テニポシド等のエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、カンプトテシン）

（i i）細胞分裂阻害剤、例えば抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン（iodoxyfene））、抗アンドロゲン剤（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、ブセレリン）、プロゲステロゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール（vorazole）、エキセメスタン）並びにフィナステリド等の5^{*}-レダクターゼ；

（i i i）抗浸潤剤（例えば、4-（6-クロロ-2，3-メチレンジオキシアニリノ）-7-[2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン（AZD0530、国際特許出願第01/94341号）、N-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-2-〔6-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル〕-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ〕チアゾール-5-カルボキシアミド（ダサチニブ、BMS-354825、J. Med. Chem.，2004，47，6658-6661）、4-（（2，4-ジクロロ-5-メトキシフェニル）アミノ）-6-メトキシ-7-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロポキシ）キノリン-3-カルボニトリル（ボスチニブ、SKI-606、Cancer research（2003），63（2），375-81）等のc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、マリマスタット等のメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤又はヘパラナーゼに対する抗体）；

（i v）増殖因子機能の阻害剤：例えば、このような阻害剤には、増殖因子抗体及び増殖因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体トラストズマブ〔ハーセプチンT〕、抗-EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ〔アービタックス、C225〕、Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology，2005，Vol. 54，pp11-29に開示されている全ての増殖因子又は増殖因子受容体抗体）が含まれる。このような阻害剤にはチロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、ZD1839）、N-（3-エチニルフェニル）-6，7-ビス（2-メトキシエトキシ）キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ、OSI774）、6-アクリルアミド-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（3-モルホリノプロポキシ）キナゾリン-4-アミン（CI 1033）等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブ等のerbB2チロシンキナーゼ阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、イマチニブ等の血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、セリン/スレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤等のRas/Rafシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ（BAY 43-9006））、MEK及び/又はAKTキナーゼを介した細胞のシグナル伝達の阻害剤、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、c-kit阻害剤、abIキナーゼ阻害剤、IGF受容体（インスリン様増殖因子）キナーゼ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、AX39459）並びにCDK2及び/又はCDK4阻害剤等のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤も含まれる；

（v）血管内皮増殖因子の影響を阻害するもの等の血管新生抑制剤〔例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ（アバスタチンT）、4-（4-ブromo-2-フルオロアニリノ）-6-メトキシ-7-（1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ）キナゾリン（ZD6474、国際公開第01/32651号パンフレットに記載の実施例2）、4-（4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ）-6-メトキシ-7-（3-ピロリジン-1-イルプロポキシ）キナゾリン（AZD2171、国際公開第00/472

10

20

30

40

50

12号パンフレットに記載の実施例240)、バタラニブ(PTK787、国際公開第98/35985号)、SU11248(スニチニブ、国際公開第01/60814号)等のVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願第97/22596号、第97/30035号、第97/32856号及び第98/13354号パンフレットに開示のもの等の化合物、他の作用機序による化合物(例えば、リノマイド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、アンジオスタチン)]

(vi) 血管損傷剤、例えばコンブレタスタチンA4、国際特許出願第99/02166号、第00/40529号、第00/41669号、第01/92224号、第02/04434号及び第02/08213号パンフレットに開示の化合物

(vii) アンチセンス療法、例えばISIS 2503、抗-rasアンチセンス等の上で挙げた標的が対象のもの

(viii) 例えば、異常なp53又は異常なBRCA1若しくはBRCA2等の異常な遺伝子を置き換えるアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するもの等のGDEPT(遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法)アプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の化学療法又は放射線療法に対する患者の耐性を向上させるアプローチを含めた遺伝子療法アプローチ

(ix) 例えば、インターロイキン2、インターロイキン4又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインによる遺伝子導入等の、患者の腫瘍細胞の免疫原性を上昇させるためのエクスピボ及びインビボのアプローチ、T細胞アネルギーを低下させるアプローチ、サイトカイン遺伝子導入樹状細胞等の遺伝子導入免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカイン遺伝子導入腫瘍細胞系を使用したアプローチ、抗イディオタイプ抗体を使用したアプローチを含めた免疫療法アプローチ

【0172】

特に興味深い組み合わせは、ドセタキセルとの組み合わせである。興味深い他の考えられ得る組み合わせには、ゲムシタビン、シスプラチン及びカンプトテシンプロドラッグのイリノテカンとの組み合わせが含まれる。

【0173】

投与

活性化合物又は活性化合物を含む医薬組成物を、被験体に、任意の都合のよい投与経路で投与し得て、全身的/末梢的な投与であるか所望の作用部位での投与かは問わず、以下に限定するものではないが、経口投与(例えば、経口摂取)、局所投与(例えば、経皮投与、鼻腔内投与、眼球内投与、頬側投与、舌下投与を含む)、経肺投与(例えば、口又は鼻を経由しての例えばエアロゾルを使用した吸入療法又はガス注入療法による)、経直腸投与、経膈投与、例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下、胸骨内へのものを含めた注射、例えば皮下、筋肉内へのデポ剤の注入による非経口投与が含まれる。被験体は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、齧歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科の動物(例えば、マウス)、イヌ科の動物(例えば、イヌ)、ネコ科の動物(例えば、ネコ)、ウマ科の動物(例えば、ウマ)、霊長目の動物、類人猿(例えば、有尾(長尾)のサル、無尾(短尾)のサル)、サル(例えば、マーモセット、ヒヒ)、無尾(短尾)のサル(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オラウータン、ギボン)又はヒトになり得る。

【0174】

製剤

活性化合物を単体で投与することも可能だが、少なくとも1種の上で定義したような活性化合物を、1種以上の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、フィラー、バッファ、安定剤、保存料、滑沢剤又は当業者に公知の他の材料、また任意で他の治療薬又は予防薬と共に含む医薬組成物(例えば、製剤)として提供することが好ましい。

【0175】

したがって、本発明は更に、上で定義したような医薬組成物と、少なくとも1種の上で定義したような活性化合物を、本明細書に記載されるような1種以上の薬学的に許容可能な担体、賦形剤、バッファ、アジュバント、安定剤又は他の材料と共に混合することを含む医薬組成物の製造方法とを提供する。

【0176】

本明細書で使用の用語「薬学的に許容可能な」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴うことなく被験体（例えば、ヒト）の組織と接触させて使用するのに適した、合理的な利益／リスク比の化合物、材料、組成物及び／又は剤形のことである。各担体、賦形剤等も、製剤の他の成分と適合するという意味で「許容可能」なものでなくてはならない。

10

【0177】

適切な担体、賦形剤等は、標準的な薬学の教科書、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990. に記載されている。

【0178】

製剤は適宜、単位剤形として提供し得て、また薬学の分野で周知の任意の方法で調製し得る。そのような方法には、活性化合物と、1種以上の補助成分を構成する担体とを会合させるステップが含まれる。概して、製剤は、活性化合物を液体担体又は微粉固体担体又はその両方と均一且つ密接に会合させ、次に必要に応じて生成物を成形することで調製する。

20

【0179】

製剤は、液剤、溶液剤、懸濁液剤、乳濁液剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、ロゼンジ剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、カシェ剤、丸薬、アンプル剤、坐剤、ペッサリー、軟膏剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、スプレー剤、ミスト剤、フォーム剤、ローション剤、オイル剤、ボーラス剤、舐剤又はエアロゾル剤の形態になり得る。

【0180】

経口投与（例えば、経口摂取による）に適した製剤は、それぞれ既定量の活性化合物を含有するカプセル剤、カシェ剤若しくは錠剤等の個別の単位、散剤若しくは顆粒剤、水性若しくは非水性の液体中の溶液剤若しくは懸濁液剤、水中油型乳濁液剤若しくは油中水型乳濁液剤、ボーラス剤、舐剤又はペースト剤として提供し得る。

30

【0181】

錠剤は、任意で1種以上の補助成分を使用して、慣用の手段、例えば圧縮又は成型により形成し得る。圧縮錠は、任意で1種以上の結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、フィラー又は希釈剤（例えば、ラクトース、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコレート、架橋型ポビドン、架橋型ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、界面活性剤又は分散剤又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）及び保存料（例えば、メチルp-ヒドロキシベンゾエート、プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、ソルビン酸）と混合した自由流動形態（粉末、顆粒等）の活性化合物を適切な機械で圧縮することで調製し得る。成型錠は、適切な機械において、不活性な液状希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を成型することで形成し得る。錠剤には任意でコーティングを施したり、溝を入れたりし得て、また例えば様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して活性化合物がゆっくりと、すなわち徐放されて所望の放出プロファイルが得られるように製剤し得る。錠剤に任意で腸溶コーティングを施して胃以外の腸の一部で放出が起きるようにし得る。

40

【0182】

局所投与（例えば、経皮投与、鼻腔内投与、眼球内投与、頬側投与、舌下投与）に適した製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、

50

ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤又はオイル剤として製剤し得る。あるいは、製剤は、活性化合物を任意で1種以上の賦形剤又は希釈剤と共に含浸させた包帯又は絆創膏等のパッチ又はドレッシング材を含み得る。

【0183】

口内局所投与に適した製剤には、風味付け基剤（通常はスクロース、アラビアゴム又はトラガカント）中に活性化合物を含むロゼンジ剤、不活性基剤（例えば、ゼラチン、グリセリン、スクロース、アラビアゴム）中に活性化合物を含むトローチ剤及び適切な液体担体中に活性化合物を含むマウスウォッシュが含まれる。

【0184】

また、眼への局所投与に適した製剤には、活性化合物を適切な担体（特には、活性化合物用の水性溶媒）中に溶解又は懸濁させた点眼剤が含まれる。

10

【0185】

担体が固形物である経鼻投与に適した製剤には、例えば約20ー約500ミクロンの範囲内の粒径を有する粗い散剤が含まれ、嗅ぐ、すなわち鼻の近くに保持した散剤の入った容器から鼻腔を通して迅速に吸引するやり方で投与する。担体が、例えば鼻腔スプレー、点鼻薬として投与するための又はネブライザによるエアロゾル投与のための液体である適切な製剤には、活性化合物の水性又は油性の溶液剤が含まれる。

【0186】

吸引による投与に適した製剤には、適した高圧ガス（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、他の適切なガス）を使用した加圧バックからのエアロゾルスプレーとして提供されるものが含まれる。

20

【0187】

皮膚を介した局所投与に適した製剤には、軟膏剤、クリーム剤及び乳濁液剤が含まれる。軟膏剤として製剤する場合、活性化合物を任意で、パラフィン系又は水混和性軟膏基剤と共に使用し得る。あるいは、活性化合物を、水中油型クリーム基剤を使用したクリーム剤に製剤し得る。要望に応じて、クリーム基剤の水相は、例えば少なくとも約30重量%の多価アルコール、すなわち2個以上のヒドロキシル基を有するアルコール（例えば、プロピレングリコール、ブタン-1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール、これらの混合物）を含み得る。局所製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部を介した活性化合物の吸収又は浸透を強化する化合物を含み得る。このような真皮浸透性強化剤の例には、ジメチルスルホキシド及びその関連する類似体が含まれる。

30

【0188】

局所乳濁液剤として製剤する場合、油相は任意で乳化剤（エマルジェントとしても知られる）だけを含み得る。あるいは、少なくとも1種の乳化剤と脂肪若しくは油又は脂肪及び油の両方との混合物を含み得る。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含められる。また、油及び脂肪の両方を含めることが好ましい。一緒になって、安定剤を伴う又は伴わない乳化剤はいわゆる乳化ワックスを構成し、このワックスは油及び／又は脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる

40

【0189】

適切なエマルジェント及び乳濁液安定剤には、Tween 60、Span 80、セステアリアルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。乳濁製剤に使用されることが多い殆どの油への活性化合物の溶解性は極めて低くなり得るため、乳濁液剤に適した油又は脂肪の選択は、所望の見た目の特性を達成することに基づく。このため、クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の容器からの漏れを回避するのに適した粘稠性を備えた、べたべたせず、染みにならず且つ洗い落とすことができる製品であるべきである。直鎖又は分岐鎖の一塩基性又は二塩基性のアルキルエステル、例えばジイソアジペート、イソセチルステアレート、ヤシ脂肪

50

酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシルパルミテート、Crodamol CAP（登録商標）として知られる分岐鎖エステルのブレンド物を使用し得て、最後の3種が好ましいエステルである。これらを、必要とされる特性に応じて単体で又は組み合わせて使用し得る。

【0190】

あるいは、白色ワセリン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱物油等の高融点の脂質を使用することができる。

【0191】

直腸投与に適した製剤は、例えばカカオバター又はサリチレートを含む適切な基剤を使用した坐剤として提供し得る。

10

【0192】

経膈投与に適した製剤は、活性化合物に加えて当該分野で適当であると公知であるような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提供し得る。

【0193】

非経口投与（例えば、皮膚注射、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射及び皮内注射を含めた注射による投与）に適した製剤には、水性及び非水性の等張性、発熱物質非含有及び無菌の注射液（酸化防止剤、バッファ、保存料、安定剤、静菌剤及び製剤が目的とする投与対象の血液と等張となるようにする溶質を含有し得る）並びに水性及び非水性の無菌の懸濁液（懸濁化剤、増粘剤及びリポソーム又は血液成分若しくは1種以上の器官に化合物を送り届けるように設計された他の微粒子系を含み得る）が含まれる。このような製剤での使用に適した等張性ビヒクルの例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、乳酸リンゲル注射液が含まれる。典型的には、溶液中の活性化合物の濃度は、約1 ng/mL—約10 µg/mL、例えば約10 ng/mL—約1 µg/mLである。製剤は、単位用量の入った又は複数回分の用量が入った密閉容器（例えば、アンプル、バイアル）で提供し得て、また使用直前に無菌の液体担体（例えば、注射用水）の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存し得る。即席の注射溶液及び懸濁液は、無菌の粉末、顆粒及び錠剤から調製し得る。製剤は、リポソーム又は血液成分若しくは1種以上の器官に活性化合物を送り届けるように設計された他の微粒子系の形態になり得る。

20

30

【0194】

用量

当然のことながら、活性化合物及び活性化合物を含む組成物の適当な用量は患者によって変化し得る。最適な用量を決定する際は一般的に、本発明の治療に伴うリスク又は有害な副作用に対して治療効果のレベルのバランスをとる必要がある。選択する用量レベルは様々な要因に左右され、以下に限定するものではないが、特定の化合物の活性、投与経路、投与時期、化合物の排出速度、治療期間、併用する他の薬剤、化合物及び／又は材料、患者の年齢、性別、体重、病態、全般的な健康状態並びに既往歴が含まれる。化合物の量及び投与経路は最終的には担当医の判断に委ねられるが、一般的に、用量は、実質的な害又は有害な副作用を引き起こすことなく所望の効果が得られる局所濃度を作用部位で達成するものである。

40

【0195】

生体への投与は、治療の全期間を通じて1回で又は連続的に又は断続的に（例えば、適当な間隔をあけて分割した用量で）行うことができる。最も効果的な投与手段及び投与量を決定する方法は当業者に周知であり、また療法に使用する製剤、療法の目的、治療対象の標的細胞及び治療対象の被験体に応じて変動する。単回の又は複数回にわたる投与は、治療を担当する医師が選択する用量レベル及びパターンで行うことができる。

【0196】

概して、活性化合物の適切な用量は、被験体の体重1キログラムあたり1日約100 µg—約250 mgである。活性化合物が塩、エステル、プロドラッグ等である場合、投与

50

量は親化合物を基準として計算され、したがって使用する実際の重量は比例的に増加する。

【実施例】

【0197】

以下は実施例だが、これらは本発明を説明するためのものにすぎず、本明細書に記載の本発明の範囲を限定することを意図してはいない。

【0198】

頭字語

便宜上、多くの化学部分を周知の省略記号を使用して表していて、これらには、以下に限定するものではないが、メチル (Me)、エチル (Et)、*n*-プロピル (nPr)、イソプロピル (iPr)、*n*-ブチル (nBu)、*tert*-ブチル (tBu)、*n*-ヘキシル (nHex)、シクロヘキシル (cHex)、フェニル (Ph)、ビフェニル (biPh)、ベンジル (Bn)、ナフチル (naph)、メトキシ (MeO)、エトキシ (EtO)、ベンゾイル (Bz) 及びアセチル (Ac) が含まれる。

【0199】

便宜上、多くの化合物を周知の省略記号を使用して表していて、これらには、以下に限定するものではないが、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、イソプロパノール (i-PrOH)、メチルエチルケトン (MEK)、エーテル又はジエチルエーテル (Et₂O)、酢酸 (AcOH)、ジクロロメタン (メチレンクロリド、DCM)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、メタクロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA)、*tert*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 及び1, 2-ジクロロエテン (DCE) が含まれる。

【0200】

全般的な実験の詳細

特に断りがない限り、概括すると以下の通りである。

【0201】

¹NMRスペクトルは、Bruker Avance DRX300 (300MHz)、Bruker Ultrashield plus (400MHz) 又はVarian Unity Inova 600 (600MHz) 分光計で記録した。シグナルの多重度は、以下の省略記号：s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、br (ブロード)、m (マルチプレット) で示す。観察された全てのカップリング定数Jをヘルツで報告する。¹³C NMRは、Bruker Avance DRX300 (75MHz)、Bruker Ultrashield plus (100MHz) 又はVarian Unity Inova 600 (150MHz) 分光計を使用してブロードバンドデカップルモードで記録した。

【0202】

LC/MSデータは、Finnigan LCQ Advantage Max (LCMS-A)、Waters ZQ 3100システム (LCMS-B) 又はAgilent 6100シリーズSingle Quad LC/MS (LCMS-C) を使用して作成した。

【0203】

LCMS法A (LCMS-A)

機器：Finnigan LCQ Advantage Max
 ポンプ：Finnigan Surveyor LC Pump
 Finnigan Surveyor Autosampler
 Finnigan Surveyor PDA Detector
 【0204】

LC条件：

逆相HPLC分析

カラム：Gemini 3 μ C18 20x4.0mm 110A

注入体積：10 μ L

溶媒A：水0.1%ギ酸

溶媒B：アセトニトリル0.1%ギ酸

グラジエント：10-100%B、10分間

検出：100-600nm

【0205】

MS条件：

イオンソース：イオントラップ

イオンモード：ESポジティブ

温度：300℃

キャピラリV-25

検出：イオン計数

走査範囲：80-1000Amu

走査時間：0.2秒

アクイジション時間：10分間

【0206】

LCMS法B (LCMS-B)

機器：Waters ZQ 3100-Mass Detector

Waters 2545-Pump

Waters SFO System Fluidics Organizer

Waters 2996 Diode Array Detector

Waters 2767 Sample Manager

【0207】

LC条件：

逆相HPLC分析

カラム：XBridge TM C18 5 μ m 4.6x100mm

注入体積：10 μ L

溶媒A：水0.1%ギ酸

溶媒B：アセトニトリル0.1%ギ酸

グラジエント：10-100%B、10分間

流量：1.5mL/分

検出：100-600nm

【0208】

MS条件：

イオンソース：シングル四重極

イオンモード：ESポジティブ

ソース温度：150℃

脱溶媒温度：350℃

検出：イオン計数

キャピラリ (KV) - 3.00

コーン (V) : 30

エクストラクタ (V) : 3

10

20

30

40

50

R F レンズ (V) : 0. 1

走査範囲 : 1 0 0 - 1 0 0 0 A m u

走査時間 : 0. 5 秒

アキュイジション時間 : 1 0 分

ガス流

脱溶媒 L / 時間 - 6 5 0

【0209】

L C M S 法 C (L C M S - C)

機器 : A g i l e n t 6 1 0 0 シリーズ S i n g l e Q u a d L C / M S

A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ H P L C

ポンプ : 1 2 0 0 シリーズ G 1 3 1 1 A Q u a t e r n a r y p u m p

オートサンプラ : 1 2 0 0 シリーズ G 1 3 2 9 A T h e r m o s t a t t e d A u t o s a m p l e r

検出器 : 1 2 0 0 シリーズ G 1 3 1 4 B V a r i a b l e W a v e l e n g t h D e t e c t o r

【0210】

L C 条件 :

逆相 H P L C 分析

カラム : L u n a C 8 (2) 5 μ 5 0 x 4 . 6 m m 1 0 0 A

カラム温度 : 3 0 ° C

注入体積 : 5 μ L

溶媒 A : 水 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B : アセトニトリル 0 . 1 % ギ酸

グラジエント : 5 - 1 0 0 % B 、 1 0 分間

検出 : 2 5 4 n m 又は 2 1 4 n m

【0211】

M S 条件 :

イオンソース : 四重極

イオンモード : マルチモード - E S

乾燥ガス温度 : 3 0 0 ° C

ベーパーライザ温度 : 2 0 0 ° C

キャピラリ電圧 (V) : 2 0 0 0 (正)

キャピラリ電圧 (V) : 4 0 0 0 (負)

走査範囲 : 1 0 0 - 1 0 0 0

ステップサイズ : 0. 1 秒

アキュイジション時間 : 1 0 分

【0212】

分析薄層クロマトグラフィを、M e r c k 社のシリカゲル 6 0 F 2 5 4 アルミニウムバックプレートで行い、プレートを紫外線下での蛍光クエンチング又は酸性アニスアルデヒド若しくは塩基性過マンガン酸カリウムへの浸漬により可視化した。フラッシュクロマトグラフィを、標準的な R e d i S e p (登録商標) カートリッジを使用した T e l e d y n e I s c o 社の C o m b i F l a s h R F 精製システム又は G r a c e 若しくは B i o t a g e シリカカートリッジを使用した B i o t a g e I s o l e r a 精製システムで行った。

【0213】

必要に応じて、無水溶媒を、B r a u n 精製システムを使用して調製した又は S i g m a - A l d r i c h 社から購入した。

【0214】

実施例 1 : 2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) アセトアミ

10

20

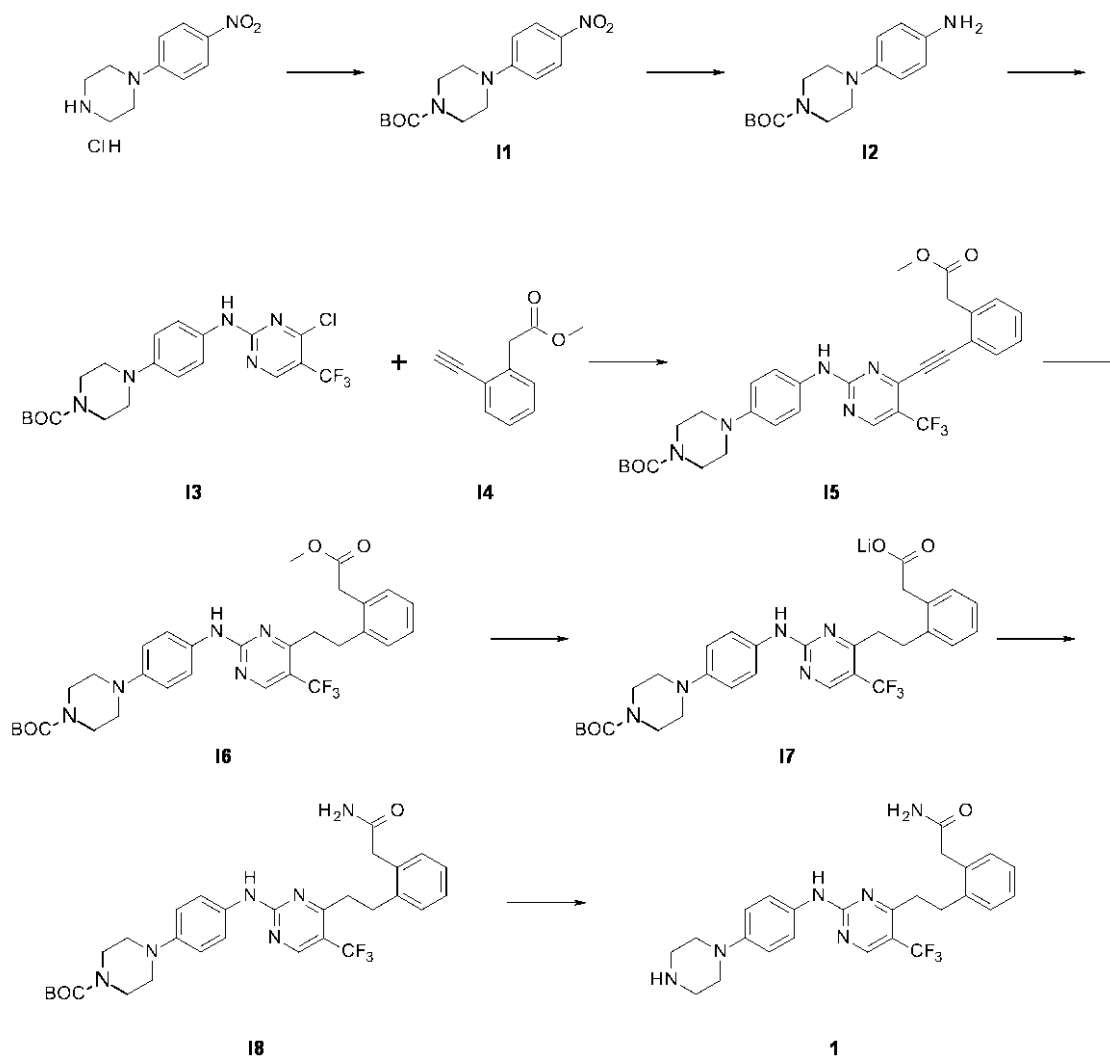
30

40

50

ド (1)

【化56】



【0215】

(a) tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I1)

4-(4'-ニトロフェニル) ピペラジンヒドロクロリド (5.00 g、20.5 mmol) を DCM (100 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (7.15 mL、51.3 mmol)、続いて Boc 無水物 (4.93 g、22.6 mmol) で処理し、反応物を室温で 20 時間にわたって攪拌した。この混合物に水 (100 mL) 及び DCM (70 mL) を添加し、層を分離した。水層を DCM (100 mL) で抽出し、有機物を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、黄色-オレンジ色の固形物が得られた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、120 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0-100% の EtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I1) (4.895 g、収率 78%) が黄色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₆-DM SO) δ 8.10-8.04 (m、2H)、7.04-6.97 (m、2H)、3.48 (m、8H)、1.42 (s、9H)。LCMS 法 C：保持時間 6.13 分；m/z 208.2 [M-Boc+2H]⁺。

【0216】

(b) tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I2)

tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I

10

20

30

40

50

1) (3.24 g、10.5 mmol) を、EtOAc (90 mL) に窒素雰囲気下で溶解させ、EtOAc (10 mL) 中の10%のPd/C (0.500 g) のスラリーを添加した。次に、得られた懸濁液を力強く、水素雰囲気下、室温で42時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc (7 x 10 mL) で洗浄し、溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物 (I2) (2.92 g、収率99%) が淡いピンク色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 6.72–6.66 (m、2H)、6.52–6.45 (m、2H)、4.60 (s、2H)、3.44–3.39 (m、4H)、2.87–2.79 (m、4H)、1.41 (s、9H)。LCMS法C: 保持時間4.40分; m/z 278.2 [M+H]⁺。

【0217】

(c) tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I3)

2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (2.39 g、11.0 mmol) を、1:1のt-BuOH: 1, 2-ジクロロエタン混合物 (80 mL) 中、0℃で攪拌し、ジエチルエーテル中の1.0 MのZnCl₂の溶液 (12.6 mL、12.6 mmol) を慎重に20分かけて添加し、反応物を0℃で30分間にわたって攪拌し続けた。1:1のt-BuOH: 1, 2-ジクロロエタン (40 mL) 中のtert-ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I2) (2.92 g、10.5 mmol) の溶液を15分かけて0℃で、続いて1:1のt-BuOH: 1, 2-ジクロロエタン (40 mL) 中のトリエチルアミンの溶液 (1.76 mL、12.6 mmol) を滴加し、反応物が室温まで温まるにまかせ、18時間にわたって攪拌した。有機溶媒を真空下で蒸発させ、未精製で黄色の油性固形物を水 (400 mL) に懸濁させ、この懸濁液を30分間にわたって超音波処理し、生成物を濾過により回収し、固形物を水 (10 x 20 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、表題の化合物 (I3) (4.75 g、収率98%) がベージュ色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.45 (s、1H)、8.72 (s、1H)、7.50 (d、J=8.5 Hz、2H)、6.96 (d、J=9.0 Hz、2H)、3.50–3.42 (m、4H)、3.09–3.02 (m、4H)、1.42 (s、9H)。LCMS法C: 保持時間6.56分; m/z 456.2、458.1 [M-H]⁻。

【0218】

(d) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I5)

ドライDMF (6 mL) 中のメチル2-(2-エチニルフェニル)アセテート (I4: Peng, C. et al; Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 2359–2364 の手順又は下で詳述する通りに調製) (0.114 g、0.653 mmol) の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン (0.280 mL、2.01 mmol)、続いてtert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I3) (0.230 g、0.502 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.020 g、0.075 mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.035 g、0.050 mmol) 及びCuI (0.014 g、0.075 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱し、次に真空下で濃縮乾固させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると (Biota Isolera、40 g シカートリッジ、シクロヘキサン中、0–80%のEtOAc)、表題の化合物 (I5) (0.267 g、収率89%) がオレンジ色のガラス質の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.27 (br s、1H)、8.76 (s、1H)、7.65–7.49 (m、4H)、7.49–7.38 (m、2H)、6.95 (d、J=9.1 Hz、2H)、3.94 (s、2H)、3.61 (s、3H)、3.51–3.42 (m、4H)、3.09–3.00 (m、4

10

20

30

40

50

H)、1.42 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間6.67分； m/z 596.3 [M+H]⁺。

【0219】

(e) tert-ブチル4-(4-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I6)

tert-ブチル4-(4-((4-((2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I5) (0.250g、0.420mmol) を、EtOAc (8mL) 及び無水エタノール (10mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc (4mL) 中の10%のPd/C (0.200g) をこの溶液に添加し、雰囲気水を水素ガス (バルーン) に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で18時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc (7x10mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物 (I6) (0.211g、収率84%) が黄色の固形物として得られた。LCMS法C：保持時間6.78分； m/z 600.3 [M+H]⁺。

【0220】

(f) リチウム2-(2-(2-(2-((4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート (I7)

LiOH・H₂O (0.044g、1.06mmol) を、THF (10mL)、水 (2.5mL) 及びメタノール (1mL) 中のtert-ブチル4-(4-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I6) (0.211g、0.352mmol) に添加した。得られた混合物を、3時間にわたって40℃で攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (100mL) 及び2MのNaOH水溶液 (100mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (70mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (100mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物 (I7) (0.195g、収率96%) が黄色の固形物として得られた；¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.02 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、7.64-7.55 (m, 2H)、7.26-7.14 (m, 4H)、6.97-6.91 (m, 2H)、3.65 (s, 2H)、3.50-3.41 (m, 4H)、3.10-2.93 (m, 8H)、1.42 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間6.32分； m/z 586.3 [M+H]⁺。

【0221】

(g) tert-ブチル4-(4-((4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I8)

リチウム2-(2-(2-(2-((4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート (I7) (0.195g、0.333mmol) を、ドライTHF (10mL) 及びドライDMF (2mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.049g、0.37mmol)、EDCI (0.070g、0.37mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.232mL、1.33mmol) を添加し、反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム (0.128g、1.332mmol) を1回で添加し、反応物を室温で20時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc (70mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (70mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (70mL)、ブライン (70mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると未精製生成物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラ

フィで精製すると (Biotage Isolera、12 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0–100% の EtOAc、40–60 °C、次に EtOAc 中、0–10% のメタノール)、表題の化合物 (I 8) (0.133 g、収率 68%) が淡黄色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 10.01 (s、1H)、8.61 (s、1H)、7.65–7.56 (m、2H)、7.44 (s、1H)、7.26–7.13 (m、4H)、6.98–6.89 (m、3H)、3.52–3.41 (m、6H)、3.13–2.95 (m、8H)、1.42 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 6.18 分; m/z 585.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0222】

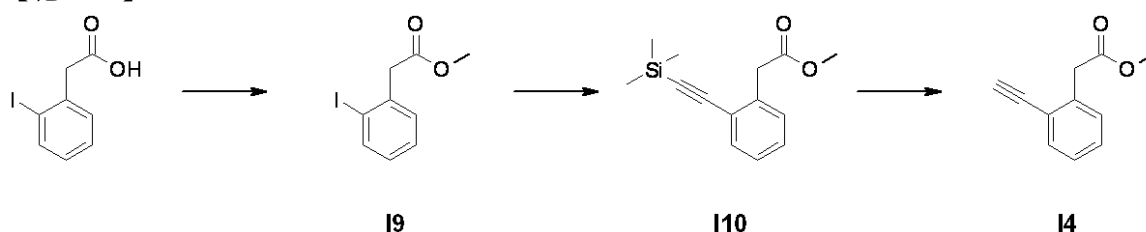
(h) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (1)

tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 8) (0.131 g、0.224 mmol) を、DCM (7 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.857 mL、11.2 mmol) をこの溶液に添加し、反応物を室温で 24 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc (70 mL) 及び 2M の NaOH 水溶液 (70 mL) をオイルに添加し、層を分離した。水層を EtOAc (50 mL) で抽出し、合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた固形物を DCM (約 5 mL) 及びメタノール (約 1 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程を DCM だけで 2 回繰り返すと、表題の化合物 (1) (0.104 g、収率 96%) が淡黄色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 9.96 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.61–7.53 (m、2H)、7.43 (br s、1H)、7.25–7.13 (m、4H)、6.98–6.86 (m、3H)、3.50 (s、2H)、3.12–3.05 (m、2H)、3.04–2.94 (m、6H)、2.86–2.78 (m、4H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.774 分; m/z 485.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0223】

中間体 I 4 の合成: メチル 2-(2-エチニルフェニル)アセテート (I 4)

【化 57】



【0224】

(a) メチル 2-(2-ヨードフェニル)アセテート (I 9)

2-(2-ヨードフェニル)酢酸 (5.00 g、19.1 mmol) を反応フラスコに入れ、MeOH (150 mL) に溶解させた。硫酸 (250 μL) を添加し、反応混合物を攪拌し、80 °C、窒素下で 16 時間にわたって加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を減圧下で蒸発により除去した。残留物をエチルアセテート (100 mL) に溶解させ、10% の NaHCO_3 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で蒸発させると、表題の化合物 (I 9) (5.20 g、99%) が透明な液体として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.85 (dd、 $J=7.9$ 、1.0 Hz、1H)、7.35–7.27 (m、2H)、6.97 (ddd、 $J=7.9$ 、7.0、2.1 Hz、1H)、3.81 (s、2H)、3.72 (s、3H)。

【0225】

(b) メチル 2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アセテート (I 1

0)

メチル 2- (2-ヨードフェニル) アセテート (I 9) (4.65 g、16.8 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (295 mg、421 μmol) 及び Cu(I)I (80.0 mg、421 μmol) を窒素下、オープン乾燥させた反応フラスコに入れた。(トリメチルシリル) アセチレン (2.80 mL、20.2 mmol)、ドライ脱気 THF (20 mL) 及びトリエチルアミン (20 mL) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去すると黒色の残留物が得られ、これをシリカ上に吸着させ、次にシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-5% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60°C)、表題の化合物 (I 10) (4.63 g、99%) が淡褐色の液体として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.48 (dd、 $J=7.5$ 、 0.8 Hz、1H)、7.32-7.14 (m、3H)、3.84 (s、2H)、3.71 (s、3H)、0.26 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 6.64 分。

10

【0226】

(c) メチル 2- (2-エチニルフェニル) アセテート (I 4)

メチル 2- (2- ((トリメチルシリル) エチニル) フェニル) アセテート (I 10) (4.63 g、19.0 mmol) を DCM (200 mL) に溶解させ、TBAF (THF 中、1.0 M) (28.5 mL、28.5 mmol、1.5 当量) を 0°C で添加した。得られた溶液を室温で 1 時間にわたって攪拌してから、10% の NaHCO_3 (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、次に減圧下で蒸発させると、暗褐色/黒色の残留物が得られた。この残留物をシリカ上に吸着させ、次にシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-10% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60°C)、表題の化合物 (I 4) (2.76 g、83%) が赤色の液体として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.52 (dd、 $J=7.6$ 、 1.1 Hz、1H)、7.43-7.16 (m、3H)、3.88 (d、 $J=9.6$ Hz、2H)、3.77-3.52 (m、3H)、3.28 (s、1H)。

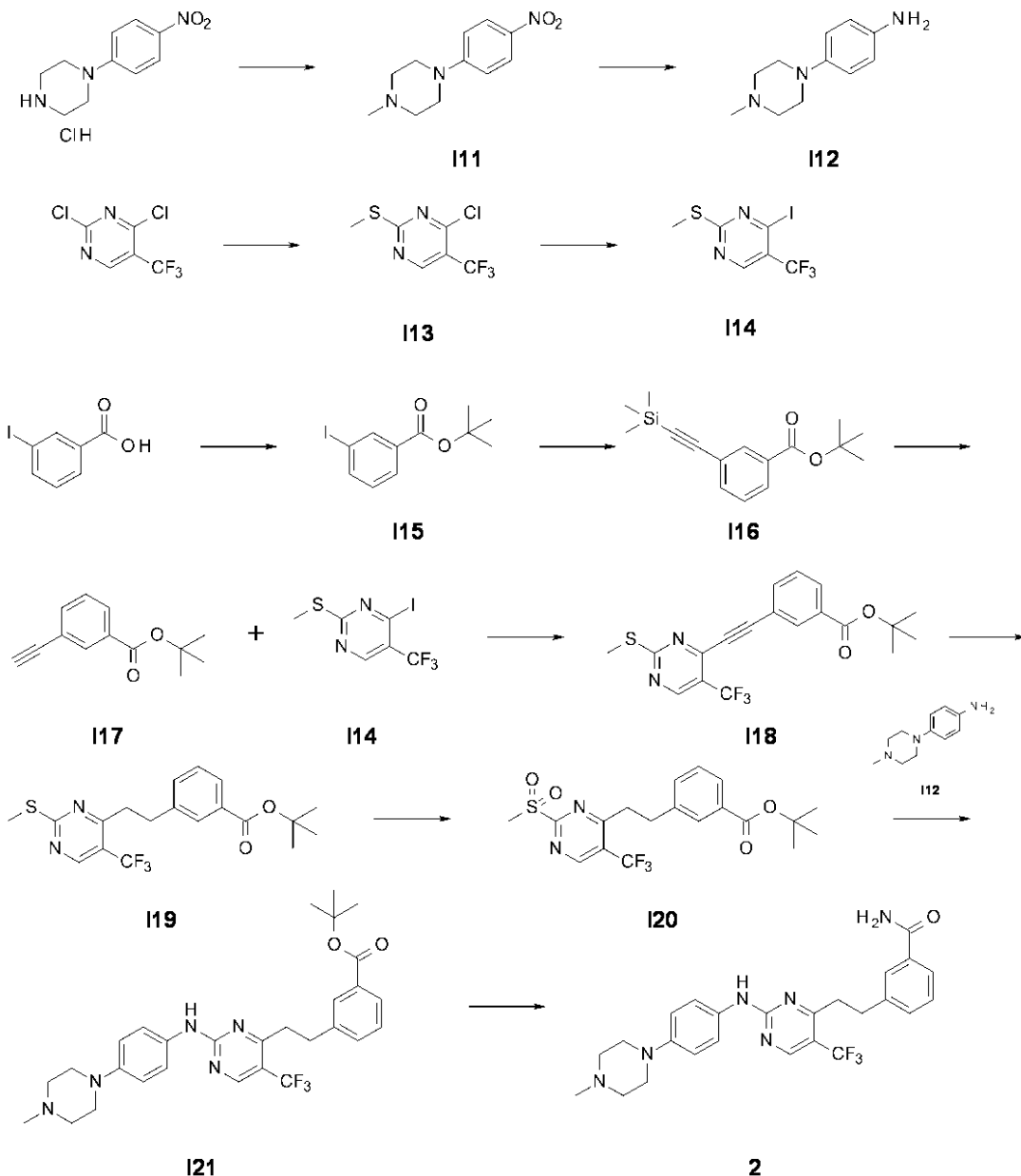
20

【0227】

実施例 2: 3- (2- (2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ベンズアミド (2)

30

【化 5 8】



【0228】

(a) 1-メチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (I11)

4-(4'-ニトロフェニル)ピペラジンヒドロクロリド (1.00 g、4.10 mmol) に、ギ酸 (1.55 mL、41.0 mmol) 及び 37% のホルムアルデヒド水溶液 (3.06 mL、41.0 mmol) をマイクロ波容器において添加し、この反応物を 120℃ で 3 分間にわたって加熱した。冷却した反応混合物に、EtOAc (100 mL) 及び 2 M の NaOH 水溶液 (70 mL) を添加した。層を分離し、有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、層を分離し、ブライン水層を EtOAc (50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると未精製生成物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g Si カートリッジ、EtOAc 中、0-60% のメタノール (1% のアンモニア溶液を含有))、表題の化合物 (I11) (0.636 g、収率 70%) が黄色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 8.07-8.01 (m、2H)、7.05-6.99 (m、2H)、3.48-3.40 (m、4H)、2.46-2.39 (m、4H)、2.21 (s、3H)。LCMS 法 C：保持時間 1.45 分；m/z 222.2 [M+H]⁺。

【0229】

(b) 1-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (I12)

1-メチル-4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン (I11) (0.632 g、2.86 mmol) を EtOAc (45 mL) に窒素雰囲気下で溶解させ、EtOAc (5 mL) 中の 10% の Pd/C (0.200 g) のスラリーを添加した。次に、得られた懸濁液を力強く水素雰囲気下、室温で 18 時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトを EtOAc (7 x 10 mL) で洗浄し、溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物 (I12) (0.537 g、収率 98%) がピンク色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 6.70–6.64 (m、2 H)、6.51–6.45 (m、2 H)、4.54 (s、2 H)、2.94–2.84 (m、4 H)、2.46–2.36 (m、4 H)、2.19 (s、3 H)。LCMS 法 C：保持時間 0.98 分；m/z 192.3 [M+H]⁺。

10

【0230】

(c) 4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (I13)

氷浴、窒素下にある THF (50 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (2.50 g、11.5 mmol) の溶液に、塩化亜鉛 (II) (エーテル中、1.0 M、13.8 mL、13.8 mmol) を滴加した。この混合物を氷浴下で 2 時間にわたって攪拌し、次にナトリウムメタンチオレート (0.888 g、12.7 mmol) を添加した。この混合物を一晩攪拌し、反応物をゆっくりと室温にした。18 時間後、反応物を 2 M の HCl (15 mL) でクエンチし、有機物を減圧下での蒸発により除去した。水性残留物をブライン (15 mL) で希釈し、DCM (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (相分離器)、慎重に蒸発させると、淡黄色のオイルが得られた。クロマトグラフィ (Biotage Isolera、2 x 40 g シリカカートリッジ、0–20% の DCM/n-ヘキサン) と続く溶媒の慎重な蒸発により (40 °C、400 mmHg、次に室温、200 mmHg)、表題の化合物 (I13) (2.149 g、収率 82%) が無色のオイルとして得られた；¹H NMR (600 MHz、CDCl₃) δ 8.66 (s、1 H)、2.61 (s、3 H)。LCMS 法 C：保持時間 7.95 分；m/z 229.1 [M+H]⁺。注：I13 は揮発性である。

20

【0231】

(d) 4-ヨード-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (I14)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (I13) (5.00 g、21.9 mmol) を反応フラスコに入れ、次にヨウ化ナトリウム (9.80 g、65.6 mmol) 及びヨウ化水素酸 (58%；70 mL) を添加した。この反応混合物を 48 時間にわたって暗所で攪拌し、次に水 (200 mL) で希釈するとすぐに無色の固形物が沈殿した。この沈殿物を濾過により回収し、中性になるまで 10% の NaHCO₃ 溶液で洗浄した。得られた固形物を水 (100 mL) で洗浄し、次に 2 時間にわたって減圧乾燥させると、表題の化合物 (I14) (3.956 g、57%) が淡黄色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.42 (s、1 H)、2.58 (s、3 H)。LCMS 法 C：保持時間 6.30 分、m/z 321.0 [M+H]⁺。

30

40

【0232】

(e) tert-ブチル 3-ヨードベンゾエート (I15)

DCM (25 mL) 中の 3-ヨード安息香酸 (5.06 g、20.4 mmol) の溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中の BOC₂O (4.90 g、22.5 mmol) の溶液及びジクロロメタン (5 mL) 中の 4-DMAP (0.624 g、5.11 mmol) を添加した。得られた溶液を室温、窒素雰囲気下で 64 時間にわたって攪拌した。得られた混合物を水 (100 mL) とジクロロメタン (50 mL) との間で分配し、層を分離した。有機層を水 (2 x 100 mL) で洗浄してから、減圧下で濃縮した。得られた残留物

50

をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると（0－50％のジクロロメタン／石油ベンゼン、40－60℃）、表題の化合物（I15）（65％、4.02g）が無色のオイルとして得られた；¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 8.30（dd、J=1.6、1.6Hz、1H）、7.95（ddd、J=7.8、1.5、1.1Hz、1H）、7.85（ddd、J=7.9、1.8、1.1Hz、1H）、7.16（ddd、J=7.8、7.8、0.2Hz、1H）、1.59（s、9H）。LCMS法C：保持時間6.88分。

【0233】

(f) tert-ブチル3-（（トリメチルシリル）エチニル）ベンゾエート（I16）
tert-ブチル3-ヨードベンゾエート（I15）（4.02g、13.2mmol）
Pd(PPh₃)₄（0.38g、0.33mmol）及びヨウ化銅（I）（0.13g、0.68mmol）の混合物を無水THF（50mL）に窒素雰囲気下で溶解させ、得られた溶液を、窒素のバブリングにより脱気した。トリエチルアミン（9.2mL、66mmol）を添加し、次にこの混合物を10分間にわたって攪拌してからTMS-アセチレン（3.8mL、27mmol）を添加した。次に、得られた混合物を18時間にわたって攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると（0－10％のエチルアセテート／石油ベンジン、40－60℃）、表題の化合物（I16）（3.57g、99％）がクリーム色の結晶性の固形物として得られた；¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 8.06（ddd、J=1.7、1.7、0.5Hz、1H）、7.92（ddd、J=7.9、1.3、1.3Hz、1H）、7.60（ddd、J=7.7、1.4、1.4Hz、1H）、7.35（ddd、J=7.8、7.8、0.5Hz、1H）、1.59（s、9H）、0.26（s、9H）。LCMS法C：保持時間7.46分。

【0234】

(g) tert-ブチル3-エチニルベンゾエート（I17）
0℃、窒素下にあるTHF（100mL）中のtert-ブチル3-（（トリメチルシリル）エチニル）ベンゾエート（I16）（4.40g、16.0mmol）の溶液に、THF中の1.0MのTBAF（20.0mL、20.0mmol）を添加した。次に、この混合物を0℃で1時間、次に室温で16時間にわたって攪拌した。次に、この混合物を減圧下で濃縮し、エチルアセテート（100mL）で希釈し、水（3x100mL）で洗浄した。次に、有機抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると（0－5％のEtOAc／石油ベンジン、40－60℃）、表題の化合物（I17）（2.72g、84％）が淡黄色のオイルとして得られた；¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 8.09（dd、J=1.5、1.5Hz、1H）、7.97（ddd、J=7.9、1.5、1.5Hz、1H）、7.63（ddd、J=7.7、1.4、1.4Hz、1H）、7.38（ddd、J=7.8、7.8、0.5Hz、1H）、3.11（s、1H）、1.59（s、9H）。

【0235】

(h) tert-ブチル3-（（2-（メチルチオ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチニル）ベンゾエート（I18）
tert-ブチル3-エチニルベンゾエート（I17）（1.603g、7.93mmol）、4-ヨード-2-（メチルチオ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン（I14）（1.647g、5.15mmol）、PdCl₂(PPh₃)₂（0.316g、0.45mmol）、PPh₃（0.355g、1.35mmol）、Cu（I）I（0.232g、1.22mmol）及びトリエチルアミン（4.00mL、28.7mmol）をDMF（20mL）中で合わせ、得られた混合物を、120℃、マイクロ波照射下で25分間にわたって加熱した。次に、この混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで2回精製すると（10－20％のEtOAc／石油ベンジン、40－60℃、次に50－100％のDCM／石油ベンジン、40－60℃）、表題の化合物（I18）（0.624g、31％）が黄色の固形物として得られた；¹H NMR（400MHz

z、 CDCl_3) δ 8.73 (d、 $J=0.8\text{ Hz}$ 、1H)、8.25 (m、1H)、8.08 (m、1H)、7.78 (m、1H)、7.48 (m、1H)、2.63 (s、3H)、1.61 (s、9H)。

【0236】

(i) tert-ブチル3-(2-(2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I19)

tert-ブチル3-(2-(2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I18) (0.624 g、1.58 mmol) 及び10%のPd/C (0.206 g)をTHF (20 mL)に溶解させ、 H_2 をこの混合物に5分間にわたってバブリングしてから、室温で20時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。この手順を10%のPd/C (0.212 g) 及び20%のパールマン触媒 (0.316 g)をそれぞれ使用して2回繰り返すと、表題の化合物 (I19)が黄色のオイルとして得られ、これを更に精製することなく反応させた。LCMS法C：保持時間7.14分。

【0237】

(j) tert-ブチル3-(2-(2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I20)

tert-ブチル3-(2-(2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I19) (0.630 g、1.58 mmol) 及びMCPBA (0.975 g、3.96 mmol)の混合物をDCM (20 mL)に0℃で溶解させた。得られた溶液が室温まで温まるにまかせ、室温で攪拌を16時間にわたって継続した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物をDCMでトリチュレートした。得られた懸濁液を濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残留物をDCMで再度トリチュレートし、沈殿物を濾過により除去した。濾液を蒸発乾固させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると(20-100%のDCM/石油ベンジン、40-60℃、0-50%のEtOAc/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I20) (0.360 g、53%)が黄色の半固形物としてNMRで純度70%で得られた； ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.06 (s、1H)、7.85 (m、2H)、7.38 (m、2H)、3.42 (m、2H)、3.36 (s、3H)、3.24 (m、2H)、1.60 (s、10H)。LCMS法C：保持時間6.40分； m/z 357.1 $[\text{M}-\text{t}-\text{BuO}]^+$ 、453.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0238】

(k) tert-ブチル3-(2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I21)

1-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (I12) (0.071 g、0.372 mmol)、tert-ブチル3-(2-(2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I20) (0.100 g、0.232 mmol) 及びトス酸一水和物 (0.088 g、0.465 mmol)をマイクロ波容器内で合わせ、ドライジオキサン (3 mL)を添加した。この反応物をマイクロ波照射下、150℃で30分間にわたって加熱し、次に真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると(Biotage Isolera、12 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-100%のMeOH)、淡黄色の固形物が得られた。この固形物をEtOAc (20 mL) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)に溶解させ、層を分離した。水層をEtOAc (20 mL)で抽出し、有機物を合わせ、水 (20 mL)、ブライン (20 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物 (I21) (0.025 g、収率20%)が淡黄色の固形物として得られた； ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 9.98 (s、1H)、8.59 (s、1H)、7.76-7.69 (m、2H)、7.57-7.37 (m、4H)、6.90 (d、J

= 9.1 Hz、2 H)、3.19–3.00 (m、8 H)、2.48–2.40 (m、4 H)、2.21 (s、3 H)、1.52 (s、9 H)。LCMS法C：保持時間5.41分； m/z 542.3 $[M+H]^+$ 。

【0239】

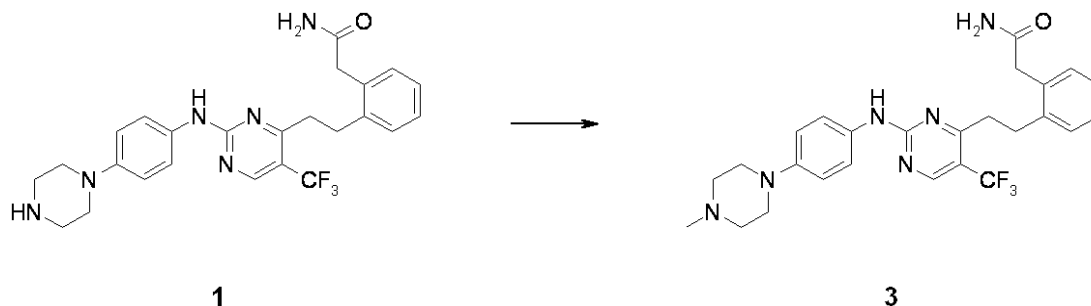
(1) 3-(2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンズアミド(2)

tert-ブチル 3-(2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンズエート(I21)(0.025 g、0.046 mmol)を、ドライDCM(3 mL)に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸(0.177 mL、2.31 mmol)をこの溶液に添加し、反応物を35℃で2時間にわたって攪拌した。この混合物を濃縮乾固させ、トルエン(約2 mL)を残留物に添加し、溶媒を真空下で除去すると、黄色の固形物が得られた。この材料をドライTHF(3 mL)及びドライDMF(0.2 mL)に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.009 g、0.064 mmol)、EDCI(0.012 g、0.064 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.048 mL、0.276 mmol)を添加し、この反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム(0.018 g、0.18 mmol)を1回で添加し、反応物を室温で20時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc(20 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)で希釈した。層を分離し、有機層を水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、淡黄色の固形物が得られた。この生成物をDCM(約4 mL)及びMeOH(約1 mL)に溶解させ、溶媒を真空下で除去した。この工程をDCMだけで3回繰り返すと、表題の化合物(2)(0.017 g、2ステップで収率76%)が淡黄色の固形物として得られた；¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ 9.97 (s、1 H)、8.60 (s、1 H)、7.95 (br s、1 H)、7.79 (s、1 H)、7.75–7.66 (m、1 H)、7.57–7.47 (m、2 H)、7.40–7.30 (m、3 H)、6.94–6.86 (m、2 H)、3.14–3.01 (m、8 H)、2.47–2.42 (m、4 H)、2.21 (s、3 H)。LCMS法C：保持時間4.75分； m/z 485.3 $[M+H]^+$ 。

【0240】

実施例3：2-(2-(2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(3)

【化59】



【0241】

無水メタノール(1.5 mL)中の2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(1)(0.015 g、0.031 mmol)の懸濁液に、37%のホルムアルデヒド水溶液(0.005 mL、0.062 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.033 g、0.155 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この反応物を室温で1.5時間にわたって攪拌し、揮発性物質を真空下で

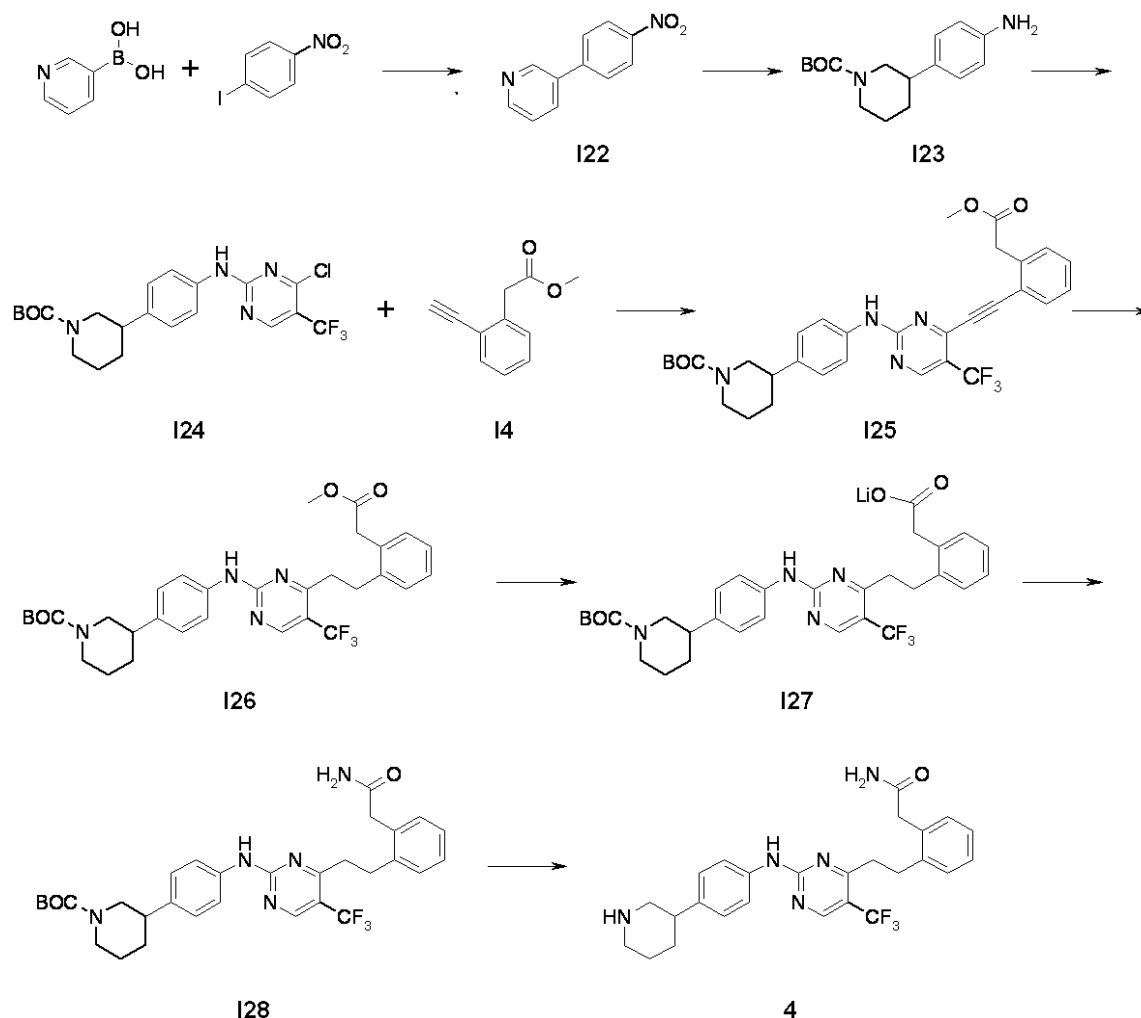
除去し、残留物をEtOAc (15 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出し (2 x 10 mL)、合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物 (3) (14.5 mg、収率97%) が淡黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.97 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.57 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.26–7.13 (m, 4H)、6.96–6.87 (m, 3H)、3.50 (s, 2H)、3.12–3.03 (m, 6H)、3.03–2.94 (m, 2H)、2.47–2.42 (m, 4H)、2.22 (s, 3H)。LCMS法C: 保持時間4.74分; m/z 499.3 [M+H]⁺。

10

【0242】

実施例4: 2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (4)

【化60】



20

30

40

【0243】

(a) 3-(4-ニトロフェニル)ピリジン (I22)

窒素脱気ドライDMF (20 mL) 中の1-ヨード-4-ニトロベンゼン (1.00 g、4.02 mmol) の溶液に、3-ピリジンボロン酸 (0.592 g、4.82 mmol)、Cs₂CO₃ (5.23 g、16.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.158 g、0.602 mmol) 及びPd(OAc)₂ (0.090 g、0.40 mmol) を添加した。この反応混合物を80℃で18時間にわたって加熱し、室温まで冷却し、真空下で濃縮乾固させた。この未精製材料をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (

50

Biotage Isolera、40 g Siカートリッジ、石油ベンジン中、20–100%のEtOAc、40–60℃)、表題の化合物(I 22)(0.590 g、収率73%)が黄色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.90 (d、 $J=1.8$ Hz、1H)、8.70 (dd、 $J=4.8$ 、1.5 Hz、1H)、8.39–8.32 (m、2H)、7.93 (ddd、 $J=7.9$ 、2.4、1.7 Hz、1H)、7.78–7.72 (m、2H)、7.44 (ddd、 $J=7.9$ 、4.8、0.8 Hz、1H)。LCMS法C: 保持時間4.62分; m/z 201.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0244】

(b) tert-ブチル3-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 23)

10

1 MのHCl (3 mL) 及びメタノール (30 mL) 中の3-(4-ニトロフェニル)ピリジン (I 22) (0.590 g、2.947 mmol) の溶液に、 PtO_2 (0.059 g) を窒素雰囲気下で添加した。次に、この反応物を、40 psi の水素雰囲気下でパール (Parr) ハイドロゲネータにおいて24時間にわたって曝露し、触媒を濾過により除去し、溶媒を真空下で除去した。得られた黄色の固形物を再度、1 MのHCl (3 mL) 及びメタノール (30 mL) に溶解させ、 PtO_2 (0.059 g) を窒素雰囲気下で添加した。反応物を40 psi の水素雰囲気下でパールハイドロゲネータにおいて24時間にわたって曝露し、反応混合物をセライトで濾過し、セライトをEtOAc (3 x 10 mL) 及び水 (3 x 10 mL) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮すると、未精製材料 (0.720 g) が淡褐色のガラス質の固形物として得られた。この材料をDCM (25 mL)、DMF (5 mL) 及びメタノール (20 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (1.438 mL、10.315 mmol)、続いてBoc無水物 (0.675 g、3.094 mmol) で処理した。この反応物を室温で20時間にわたって攪拌し、次に真空下で濃縮し、EtOAc (100 mL) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) を添加し、層を分離した。水層をEtOAc (70 mL) で抽出し、有機物を合わせ、水 (100 mL)、ブライン (100 mL)、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮すると、ピンク色の発泡体得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0–55%のEtOAc、40–60℃)、表題の化合物 (I 23) (0.435 g、2ステップで収率53%) がピンク色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 6.91–6.86 (m、2H)、6.52–6.47 (m、2H)、4.88 (s、2H)、3.99–3.80 (m、2H)、2.80–2.54 (m、2H)、2.37 (tt、 $J=11.6$ 、3.7 Hz、1H)、1.85–1.75 (m、1H)、1.70–1.62 (m、1H)、1.53 (ddd、 $J=24.4$ 、12.4、3.3 Hz、1H)、1.46–1.33 (m、10H)。LCMS法C: 保持時間4.86分; m/z 177.2 $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 。

20

30

【0245】

(c) tert-ブチル3-(4-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 24)

40

2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.355 g、1.64 mmol) を1:1のt-BuOH: 1, 2-ジクロロエタン混合物 (30 mL) 中、0℃で攪拌し、ジエチルエーテル中の1.0 Mの ZnCl_2 の溶液 (1.87 mL、1.87 mmol) を慎重に20分間かけて添加し、この反応物を0℃で30分間にわたって攪拌し続けた。1:1のt-BuOH: 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中のtert-ブチル3-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 23) (0.431 g、1.56 mmol) の溶液を15分間かけて0℃、続いて1:1のt-BuOH: 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中のトリエチルアミン (0.261 μL 、1.871 mmol) の溶液を滴加した。この反応物が室温まで温まるにまかせ、60時間

50

にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、得られた油性の残留物を水（200 mL）に懸濁させ、この懸濁液を30分間にわたって超音波処理し、生成物を濾過により回収し、固形物を水で洗浄し（5 x 10 mL）、高真空下で乾燥させると、表題の化合物（I 24）（0.638 g、収率90%）が淡いピンク色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 10.62（s、1H）、8.78（s、1H）、7.61（d、J=8.5 Hz、2H）、7.26（d、J=8.6 Hz、2H）、4.05–3.87（m、2H）、2.94–2.63（m、2H）、2.57（ddd、J=11.2、7.7、3.7 Hz、1H）、1.87（d、J=12.8 Hz、1H）、1.75–1.54（m、2H）、1.51–1.35（m、10H）。LCMS法C：保持時間6.89分；m/z 455.3 [M-H]⁻。

10

【0246】

(d) tert-ブチル3-(4-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート（I 25）

ドライDMF（7 mL）中のメチル2-(2-エチニルフェニル)アセテート（I 4）（0.137 g、0.788 mmol）の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン（0.366 mL、2.63 mmol）、続いてtert-ブチル3-(4-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート（I 24）（0.300 g、0.657 mmol）、トリフェニルホスフィン（0.026 g、0.098 mmol）、トランス-ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.046 g、0.066 mmol）及びCuI（0.019 g、0.098 mmol）を添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱し、次に真空下で濃縮乾固させ、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると（Biotage Isolera、40 g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0–70%のEtOAc、40–60℃）、表題の化合物（I 25）（0.310 g、収率79%）が黄色の粘性のオイルとして得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 10.44（s、1H）、8.81（s、1H）、7.73–7.60（m、3H）、7.54（td、J=7.6、1.3 Hz、1H）、7.50–7.34（m、2H）、7.24（d、J=8.6 Hz、2H）、4.02–3.87（m、4H）、3.61（s、3H）、2.90–2.51（m、4H）、1.88（d、J=12.0 Hz、1H）、1.76–1.55（m、2H）、1.51–1.34（m、10H）。LCMS法C：保持時間6.98分；m/z 539.2 [M-C₄H₉（t-Bu）+H]⁺。

20

30

【0247】

(e) tert-ブチル3-(4-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート（I 26）

tert-ブチル3-(4-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート（I 25）（0.302 g、0.508 mmol）を、EtOAc（12 mL）及び無水エタノール（8 mL）に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc（4 mL）中の10%のPd/C（0.250 g）をこの溶液に添加し、雰囲気を水素ガス（バルーン）に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で18時間にわたって攪拌してから触媒をセライトでの濾過により除去し、溶媒を真空下で除去した。得られた固形物を再度EtOAc（12 mL）及び無水エタノール（8 mL）に窒素雰囲気下で溶解させ、EtOAc（4 mL）中の10%のPd/C（0.250 g）をこの溶液に添加し、雰囲気を水素ガス（バルーン）に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で24時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc（7 x 10 mL）で洗浄し、溶媒を真空下で除去すると、淡黄色の粘性のオイルが得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると（Bio

40

50

tage Isolera、40g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0-50%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物(I26)(0.249g、収率82%)が淡黄色の粘性のオイルとして得られた;¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) δ 10.18(s、1H)、8.67(s、1H)、7.72-7.64(m、2H)、7.26-7.16(m、6H)、4.02-3.89(m、2H)、3.76(s、2H)、3.57(s、3H)、3.10-2.95(m、4H)、2.91-2.66(m、2H)、2.61-2.51(m、1H)、1.88(d、J=11.8Hz、1H)、1.75-1.54(m、2H)、1.43(m、10H)。LCMS法C:保持時間7.11分;m/z 599.3[M+H]⁺。

【0248】

(f) リチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(I27)

LiOH、H₂O(0.052g、1.25mmol)を、THF(10mL)、水(2.5mL)及びメタノール(1mL)中のtert-ブチル3-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I26)(0.249g、0.416mmol)に添加した。得られた混合物を2時間にわたって40℃、次に20時間にわたって室温で攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc(70mL)及び2MのNaOH水溶液(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(70mL)で抽出し、有機層を合わせ、ブライン(70mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物(I27)(0.250g、収率100%)がオフホワイトの油性の固形物として得られた;¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) δ 10.23(s、1H)、8.64(s、1H)、7.72-7.60(m、2H)、7.25-7.00(m、6H)、4.01-3.88(m、2H)、3.48(s、2H)、3.13-2.92(m、4H)、2.86-2.63(m、2H)、1.91-1.81(m、1H)、1.72-1.54(m、2H)、1.48-1.34(m、10H)。LCMS法C:保持時間6.71分;m/z 585.3[M+H]⁺。

【0249】

(g) tert-ブチル3-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I28)

リチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(I27)(0.246g、0.416mmol)を、ドライTHF(10mL)及びドライDMF(2mL)に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.067g、0.50mmol)、EDCI(0.096g、0.50mmol)及びN、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.290mL、1.66mmol)を添加し、この反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム(0.160g、1.66mmol)を1回で添加し、反応物を室温で45時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc(70mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(70mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(70mL)で抽出し、合わせた有機層を水(70mL)、ブライン(70mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、オフホワイトの固形物が得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると(Biotage Isolera、40g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-10%のメタノール)、表題の化合物(I28)(0.186g、収率77%)が白色の固形物として得られた;¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) δ 10.17(s、1H)、8

10

20

30

40

50

． 67 (s、1H)、7.69 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.44 (br s、1H)、7.28-7.11 (m、6H)、6.93 (br s、1H)、4.02-3.89 (m、2H)、3.50 (s、2H)、3.15-3.07 (m、2H)、3.06-2.98 (m、2H)、2.89-2.67 (m、2H)、2.61-2.51 (m、1H)、1.88 (d、J=11.1 Hz、1H)、1.74-1.55 (m、2H)、1.50-1.35 (m、10H)。LCMS法C：保持時間6.57分； m/z 584.3 $[M+H]^+$ 。

【0250】

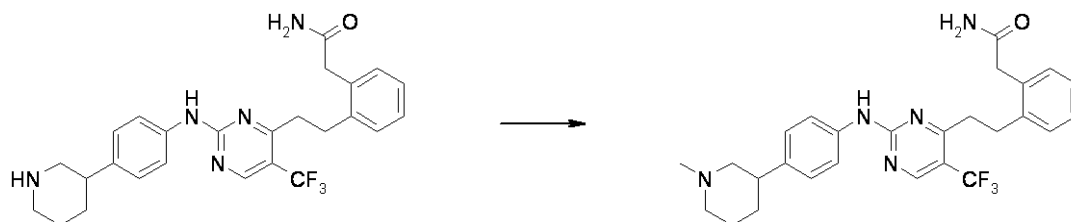
(h) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (4)

tert-ブチル 3-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I28) (0.184 g、0.315 mmol) を、DCM (10 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸 (1.21 mL、15.8 mmol) をこの溶液に添加し、反応物を室温で1時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc (100 mL) 及び2MのNaOH水溶液 (70 mL) を残留物に添加し、層を分離した。水層をEtOAc (70 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、真空下で濃縮すると、白色の固形物が得られた。この固形物をDCM (約7 mL) 及びメタノール (約1 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程をDCMだけで2回繰り返すと、表題の化合物 (4) (0.110 g、収率72%) が白色の固形物として得られた； ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 10.13 (s、1H)、8.65 (s、1H)、7.69-7.62 (m、2H)、7.44 (s、1H)、7.26-7.12 (m、6H)、6.93 (s、1H)、3.50 (s、2H)、3.15-3.06 (m、2H)、3.06-2.90 (m、4H)、2.60-2.43 (m、3H)、1.85 (d、J=11.1 Hz、1H)、1.69-1.61 (m、1H)、1.61-1.41 (m、2H)。3個の脂肪族プロトンは残留DMSOにより不明瞭になった。LCMS法C：保持時間4.81分； m/z 484.3 $[M+H]^+$ 。

【0251】

実施例5：2-(2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (5)

【化61】



4

5

【0252】

無水メタノール (2 mL) 中の2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (4) (0.021 g、0.043 mmol) の懸濁液に、37%のホルムアルデヒド水溶液 (0.006 g、0.195 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.046 g、0.217 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。この反応物を室温で1時間にわたって攪拌し、揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (15 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で希釈した。層

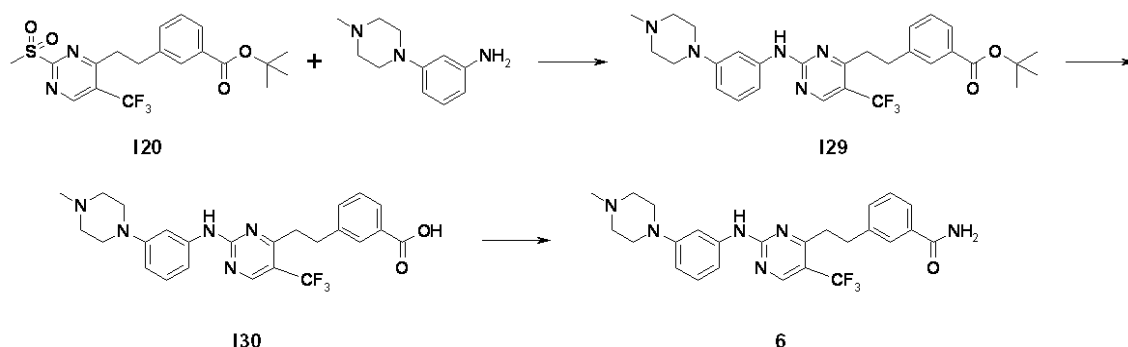
を分離し、水層をEtOAc (15 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物 (5) (20 mg、収率93%) がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ 8.54 (s, 1H)、7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.30–7.15 (m, 6H)、3.67 (s, 2H)、3.19–3.12 (m, 2H)、3.12–3.02 (m, 2H)、2.96 (d, J=11.1 Hz, 2H)、2.85–2.74 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.13–2.03 (m, 2H)、1.96–1.67 (m, 3H)、1.49 (ddd, J=24.8, 12.5, 3.9 Hz, 1H)。LCMS法C：保持時間4.86分；m/z 498.3 [M+H]⁺。

10

【0253】

実施例6：3- (2- (2- ((3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ベンズアミド (6)

【化62】



20

【0254】

(a) tert-ブチル3- (2- (2- ((3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ベンゾエート (I29)

ジオキサン (3.0 mL) 中のtert-ブチル3- (2- (2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ベンゾエート (I20) (0.072 g, 0.17 mmol)、トス酸一水和物 (0.044 g, 0.231 mmol) 及び3- (4-メチルピペラジニル-1-イル) アニリン (0.055 g, 0.29 mmol) の混合物を、140–150℃にマイクロ波照射下で30分間にわたって加熱した。次に、この混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると (1%のNH₃水溶液を伴う0–10%のMeOH/EtOAc)、表題の化合物 (I29) (0.048 g, 52%) が得られた；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.84 (ddd, J=7.4, 1.6, 1.6 Hz, 1H)、7.37 (m, 4H)、7.23 (m, 1H)、7.04 (dd, J=7.9, 1.4 Hz, 1H)、6.69 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H)、3.27 (m, 4H)、3.14 (m, 4H)、2.58 (m, 4H)、2.35 (s, 3H)、1.59 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間5.45分；m/z 542.3 [M+H]⁺。

30

40

【0255】

(b) 3- (2- (2- ((3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) 安息香酸 (I30)

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル3- (2- (2- ((3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ベンゾエート (I29) (0.048 g, 0.088 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を添加した。次に、この反応物を35分間にわたって室温で攪拌してから、減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (2 x 10 mL) に溶解させ、減圧下で濃

50

縮した。得られた残留物をDCM (3 mL) に溶解させ、TFA (0.5 mL) を添加した。得られた溶液を室温で1時間にわたって攪拌し、次に、揮発性物質を蒸発により真空下で除去した。残留物をトルエン (2 x 20 mL) に溶解させ、減圧下で濃縮すると、表題の化合物 (I 30) が計量可能な (q u a n t a t i v e) 収率で得られた; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -アセトン) δ 9.14 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.89 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.74 (bs, 1H)、7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、7.44 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H)、7.34 (bd, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.25 (dd, $J=8.1, 8.1$ Hz, 1H)、6.77 (dd, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H)、3.60 (m, 4H)、3.47 (m, 4H)、3.20 (m, 4H)、2.94 (s, 3H)。LCMS法C: 保持時間4.93分; m/z 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0256】

(c) 3-(2-(2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンズアミド (6)

DMF (2 mL) 中の3-(2-(2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)安息香酸 (I 30) (0.048 g, 0.10 mmol) 及びHATU (0.051 g, 0.13 mmol) の溶液にDIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol) を添加し、次に、得られた溶液を10分間にわたって攪拌してから、 NH_4OH (0.2 mL) を添加した。次に、得られた混合物を一晩 (16時間)、室温で攪拌した。この混合物を水で希釈し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離カートリッジを使用して乾燥させてから、減圧下で濃縮した。次に、有機残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると (MeOH中の1%の NH_4OH を伴う0-30%のMeOH/EtOAc)、表題の化合物 (6) (0.028 mg, 58%) が白色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.07 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.72 (m, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.34 (m, 1H)、7.14 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)、6.64 (m, 1H)、3.10 (m, 8H)、2.42 (m, 4H)、2.19 (s, 3H)。LCMS法C: 保持時間4.80分; m/z 485.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

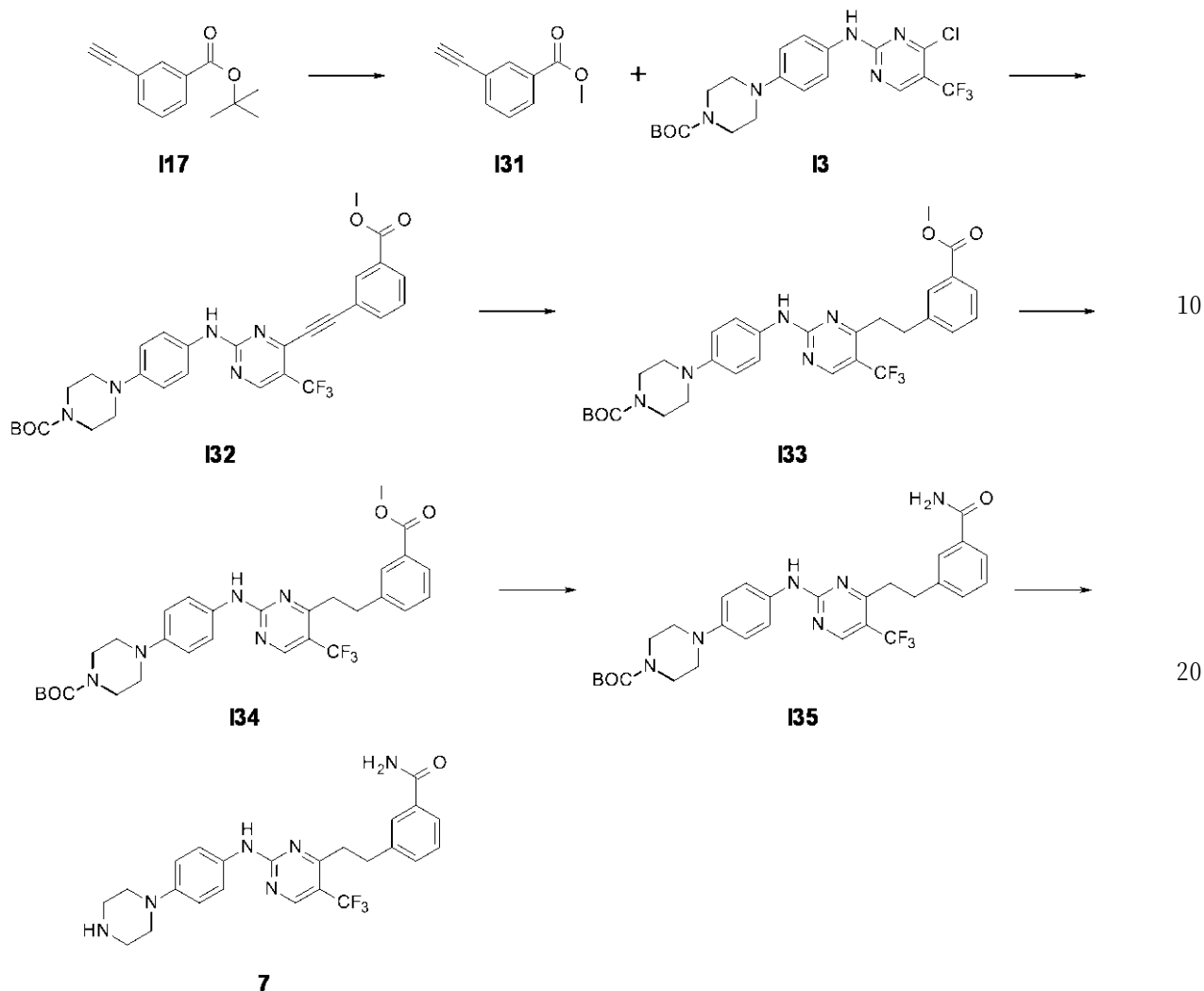
20

30

【0257】

実施例7: 2-(2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (7)

【化 6 3】



【0258】

(a) メチル 3-エチニルベンゾエート (I 31)

tert-ブチル 3-エチニルベンゾエート (I 17) (1.50 g、9.37 mmol) をドライ DCM (70 mL) に溶解させ、TFA (35.9 mL、468 mmol) を慎重に添加した。反応物を室温で 3 時間にわたって攪拌し、真空下で濃縮し、トルエンを添加し、次に真空下で除去すると、淡黄色の固形物が得られた。この材料をメタノール (50 mL) に溶解させ、濃縮 H₂SO₄ (約 1 mL) を添加し、得られた溶液を 65℃ で 20 時間にわたって攪拌した。室温まで冷却してから、揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) をゆっくりと添加した。層を分離し、水層を EtOAc (200 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物 (I 31) (1.136 g、2 ステップで収率 96%) が淡黄色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.17 (t、J = 1.5 Hz、1H)、8.03–8.00 (m、1H)、7.66 (dt、J = 7.7、1.4 Hz、1H)、7.41 (td、J = 7.8、0.4 Hz、1H)、3.93 (s、3H)、3.12 (s、1H)。LCMS 法 C：保持時間 5.84 分。

【0259】

(b) tert-ブチル 4-(4-(4-(3-(メトキシカルボニル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 32)

ドライDMF (6 mL) 中のメチル 3-エチニルベンゾエート (I 31) (0.105 g、0.655 mmol) の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン (0.308 mL、2.18 mmol)、続いて *tert*-ブチル 4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 3) (0.250 g、0.546 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.021 g、0.082 mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.038 g、0.055 mmol) 及び Cu(I)I (0.016 g、0.082 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱し、真空下で濃縮乾固させ、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-50%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I 32) (0.182 g、収率57%) がオレンジ色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.28 (br s、1H)、8.78 (s、1H)、8.16-8.03 (m、2H)、7.90 (d、J=7.8 Hz、1H)、7.69 (t、J=7.9 Hz、1H)、7.55 (d、J=9.0 Hz、2H)、6.96 (d、J=9.0 Hz、2H)、3.90 (s、3H)、3.50-3.41 (m、4H)、3.11-2.99 (m、4H)、1.42 (s、9H)。LCMS法C: 保持時間6.82分; m/z 582.2 [M+H]⁺。

【0260】

(c) *tert*-ブチル 4-(4-(4-(3-(メトキシカルボニル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 33)

tert-ブチル 4-(4-(4-(3-(メトキシカルボニル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 32) (0.180 g、0.309 mmol) を、ドライDMF (10 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc (10 mL) 中の10%のPd/C (0.100 g) をこの溶液に添加し、雰囲気を水素ガス(バルーン)に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で18時間にわたって攪拌してから、反応物に窒素ガスをフラッシングし、EtOAc (5 mL) 中のパールマン触媒 (0.150 g) を添加した。雰囲気を再度水素ガス(バルーン)に変更し、反応物をバルーンで封止し、20時間にわたって室温で攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc (5 x 10 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると黄色のオイルが得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-40%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I 33) (0.120 g、収率66%) が黄色の発泡体として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.01 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.88-7.77 (m、2H)、7.61-7.39 (m、4H)、6.93 (d、J=9.1 Hz、2H)、3.85 (s、3H)、3.52-3.42 (m、4H)、3.21-2.99 (m、8H)、1.42 (s、9H)。LCMS法C: 保持時間6.86分; m/z 586.3 [M+H]⁺。

【0261】

(d) リチウム 3-(2-(2-(4-(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I 34)

LiOH・H₂O (0.025 g、0.60 mmol) を、THF (7 mL)、水 (1.5 mL) 及びメタノール (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(4-(4-(3-(メトキシカルボニル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 33) (0.117 g、0.200 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で17時間にわたって攪拌し、揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (100 mL) 及び飽和NaHCO₃水

10

20

30

40

50

溶液 (80 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 80 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物 (I 34) (0.105 g、収率 91%) が淡黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.00 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.85–7.74 (m、2H)、7.56–7.48 (m、2H)、7.47–7.35 (m、2H)、6.93 (d、J=9.1 Hz、2H)、3.50–3.41 (m、4H)、3.17–2.98 (m、8H)、1.42 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 6.30 分; m/z 572.3 [M+H]⁺。

【0262】

(e) tert-ブチル 4-(4-(4-(3-カルバモイルフェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 35)

リチウム 3-(2-(2-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンゾエート (I 34) (0.100 g、0.173 mmol) を、ドライ THF (7 mL) 及びドライ DMF (1 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.028 g、0.21 mmol)、EDCI (0.040 g、0.21 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.121 mL、0.693 mmol) を添加し、この反応混合物を室温で 10 分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム (0.067 g、0.69 mmol) を 1 回で添加し、反応物を室温で 60 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液を EtOAc (70 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (70 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (70 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (70 mL)、ブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、オフホワイトの固形物が得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、12 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0–100% の EtOAc、40–60 °C)、表題の化合物 (I 35) (0.073 g、収率 74%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.00 (s、1H)、8.61 (s、1H)、7.95 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.75–7.68 (m、1H)、7.54 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.40–7.29 (m、3H)、6.93 (d、J=9.1 Hz、2H)、3.50–3.41 (m、4H)、3.14–3.00 (m、8H)、1.42 (s、9H)。

【0263】

(f) 2-(2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (7)

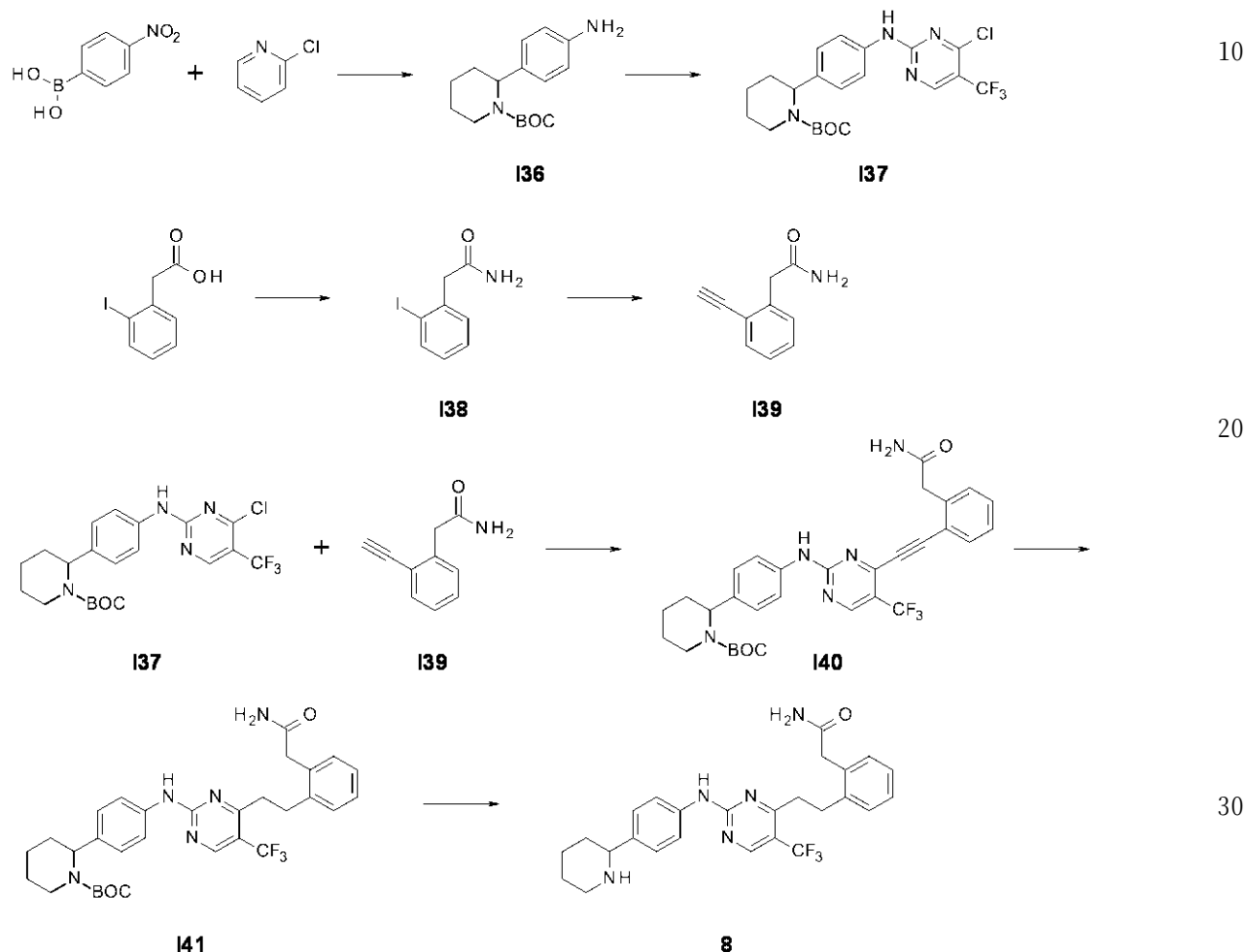
tert-ブチル 4-(4-(4-(3-カルバモイルフェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 35) (0.070 g、0.12 mmol) を、DCM (5 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.282 mL、3.68 mmol) をこの溶液に添加し、反応物を室温で 18 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc (50 mL) 及び 2 M の NaOH 水溶液 (50 mL) を残留物に添加し、層を分離した。水層を EtOAc (50 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、淡黄色の固形物が得られた。この固形物を DCM (約 10 mL) 及びメタノール (約 1 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程を DCM だけで 2 回繰り返すと、表題の化合物 (7) (0.043 g、収率 75%) が淡黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 9.96 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.95 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.74–7.66 (m、1H)、7

. 56–7. 47 (m, 2H)、7. 40–7. 29 (m, 3H)、6. 94–6. 82 (m, 2H)、3. 15–2. 96 (m, 8H)、2. 86–2. 79 (m, 4H)。LCMS法C：保持時間4. 71分； m/z 471. 2 $[M+H]^+$ 。

【0264】

実施例8：2-((2-((2-((2-((4-(ピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(8)

【化64】



【0265】

(a) tert-ブチル 2-((4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I36)

窒素脱気ドライDMF (20 mL) 中の2-クロロピリジン (0. 816 g、7. 19 mmol) の溶液に、4-ニトロフェニルボロン酸 (1. 00 g、5. 99 mmol)、 Cs_2CO_3 (7. 19 g、24. 0 mmol)、トリフェニルホスフィン (0. 236 g、0. 899 mmol) 及び $Pd(OAc)_2$ (0. 134 g、0. 599 mmol) を添加した。この反応混合物を80℃で24時間にわたって加熱した。反応物を室温まで冷却し、真空下で濃縮乾固させた。この未精製材料をシリカゲル上に吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0–100%のEtOAc、40–60℃)、淡黄色の固形物が得られた。この材料 (0. 365 g) を1MのHCl (1. 5 mL) 及びメタノール (15 mL) に溶解させ、 PtO_2 (0. 036 g) を窒素雰囲気下で添加した。次に、反応物を40 psiの水素雰囲気にてパール hidroゲネータにおいて24時間にわたって供し、次にセライトで濾過し、セライトをEtOAc (3 x 10 mL) 及び水 (3 x 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮すると、未精製材料 (0. 460 g) が淡

褐色ーピンクの油性の固形物として得られた。この材料を無水メタノール（20 mL）に溶解させ、トリエチルアミン（0.889 mL、6.38 mmol）、続いて Boc 無水物（0.418 g、1.91 mmol）で処理した。反応物を室温で20時間にわたって攪拌し、真空下で濃縮し、EtOAc（100 mL）及び飽和 NaHCO₃ 水溶液（50 mL）を添加し、層を分離した。水層を EtOAc（70 mL）で抽出し、有機物を合わせ、水（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮すると、黄色の固形物を得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると（Biota Isoleura、12 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%の EtOAc、40-60℃）、表題の化合物（I36）（0.122 g、3ステップで収率8%）が白色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 6.85-6.78（m、2H）、6.57-6.51（m、2H）、5.14（d、J=3.7 Hz、1H）、4.98-4.89（m、2H）、3.85（d、J=13.0 Hz、1H）、2.70-2.57（m、1H）、2.19（d、J=13.9 Hz、1H）、1.73-1.61（m、1H）、1.57-1.44（m、2H）、1.44-1.27（m、1H）。LCMS 法C：保持時間4.94分；m/z 177.3 [M-Boc+2H]⁺。

【0266】

(b) tert-ブチル 2-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート（I37）

2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン（0.101 g、0.464 mmol）を、1:1の t-BuOH:1, 2-ジクロロエタン混合物（10 mL）中、0℃で攪拌し、ジエチルエーテル中の1.0Mの ZnCl₂ 溶液（0.530 mL、0.530 mmol）を慎重に20分かけて添加した。添加後、反応物を0℃で30分間にわたって攪拌し続け、1:1の t-BuOH:1, 2-ジクロロエタン（4 mL）中の tert-ブチル 2-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート（I36）（0.122 g、0.441 mmol）の溶液を15分間かけて0℃で、続いて1:1の t-BuOH:1, 2-ジクロロエタン（4 mL）中のトリエチルアミン（0.074 μL、0.530 mmol）の溶液を滴加し、この反応物が室温まで温まるにまかせ、60時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、得られた残留物を水（40 mL）に懸濁させ、この懸濁液を40分間にわたって超音波処理し、生成物を濾過により回収し、固形物を水（5 x 10 mL）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、表題の化合物（I37）（0.135 g、収率67%）が淡いピンク色の固形物として得られた。LCMS 法C：保持時間6.96分；m/z 455.2、457.2 [M-H]⁻。

【0267】

(c) 2-(2-ヨードフェニル)アセトアミド（I38）

2-ヨードフェニル酢酸（2.00 g、7.63 mmol）を、ドライ THF（70 mL）及びドライ DMF（10 mL）に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（1.134 g、8.396 mmol）、EDCI（1.609 g、8.396 mmol）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（5.318 mL、30.53 mmol）を添加し、この反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム（2.933 g、30.53 mmol）を1回で添加し、反応物を室温で17時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液を EtOAc（150 mL）及び飽和 NaHCO₃ 水溶液（100 mL）で希釈した。層を分離し、有機層を水（100 mL）、ブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物（I38）（1.755 g、収率88%）がベージュ色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 7.82（dd、J=7.9、0.9 Hz、1H）、7.42（s、1H）、7.36-7.28（m、2H）、7.02-6.94（m、2H）、3.55（s、2H）。LCMS 法C：保持時間4.77分；m/z 262.0 [M+H]⁺。

【0268】

(d) 2-(2-エチニルフェニル)アセトアミド (I 39)

ドライTHF (50 mL) 及びドライDMF (10 mL) 中の2-(2-ヨードフェニル)アセトアミド (I 38) (1.75 g、6.70 mmol) の窒素脱気溶液に、Pd(PPh₃)₄ (0.194 g、0.168 mmol)、Cu(I)I (0.064 g、0.34 mmol)、トリエチルアミン (3.27 mL、23.5 mmol) を添加した。この混合物を10分間にわたって攪拌し、TMS-アセチレン (1.52 mL、10.7 mmol) を添加した。次に、この反応混合物を室温で18時間にわたって攪拌し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃)、ベージュ色の固形物が得られた。この材料をドライTHF (25 mL) に窒素雰囲気下で溶解させ、TBAF (THF中、1.0 M、2.805 mL、2.805 mmol) を0℃で滴加した。この溶液をこの温度で1時間15分にわたって攪拌してから、水 (5 mL) を添加した。この反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc (100 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、未精製生成物が得られた。この材料をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-20%のメタノール)、表題の化合物 (I 39) (0.239 g、2ステップで収率22%) がベージュ色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 7.21 (dd、J=7.6、1.1 Hz、1H)、7.18-7.05 (m、3H)、7.04-6.98 (m、1H)、6.70 (s、1H)、4.08 (s、1H)、3.36 (s、2H)。LCMS法C: 保持時間4.71分; m/z 160.2 [M+H]⁺。

【0269】

(e) tert-ブチル2-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 40)

ドライDMF (4 mL) 中の2-(2-エチニルフェニル)アセトアミド (I 39) (0.054 g、0.788 mmol) 及びtert-ブチル2-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 37) の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン (0.159 mL、1.138 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.011 g、0.043 mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.020 g、0.028 mmol) 及びCuI (0.008 g、0.04 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱した。反応物を真空下で濃縮乾固させ、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-5%のメタノール)、表題の化合物 (I 40) (0.122 g、収率74%) が黄色のガラス質の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.48 (s、1H)、8.82 (s、1H)、7.73 (d、J=8.7 Hz、2H)、7.65-7.55 (m、1H)、7.55-7.47 (m、1H)、7.47-7.33 (m、3H)、7.16 (d、J=8.5 Hz、2H)、7.01 (s、1H)、5.29-5.22 (m、1H)、3.92 (d、J=13.1 Hz、1H)、3.70 (s、2H)、2.71 (t、J=13.3 Hz、1H)、2.34-2.24 (m、1H)、1.82-1.68 (m、1H)、1.54 (d、J=11.3 Hz、2H)、1.45-1.22 (m、11H)。LCMS法C: 保持時間6.52分; m/z 578.3 [M-H]⁻。

【0270】

(f) tert-ブチル2-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フ

10

20

30

40

50

エネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (I 41)

tert-ブチル 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (I 40) (0.120 g, 0.207 mmol) を、ドライ DMF (5 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc (5 mL) 中の 20% のパールマン触媒 (0.060 g) をこの溶液に添加し、雰囲気を水素ガス (バルーン) に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で 20 時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトを EtOAc (5 x 10 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると淡黄色のゴムが得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage, Isolera 12 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0 - 100% の EtOAc、40 - 60 °C)、表題の化合物 (I 41) (0.090 g、収率 74%) が淡黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.20 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.43 (s, 1H)、7.26 - 7.21 (m, 1H)、7.20 - 7.09 (m, 5H)、6.89 (s, 1H)、5.31 - 5.19 (m, 1H)、3.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、3.49 (s, 2H)、3.16 - 2.98 (m, 4H)、2.71 (t, J = 11.8 Hz, 1H)、2.29 (d, J = 13.2 Hz, 1H)、1.75 (t, J = 11.0 Hz, 1H)、1.58 - 1.50 (m, 2H)、1.46 - 1.23 (m, 11H)。LCMS 法 C: 保持時間 6.59 分; m/z 584.3 [M+H]⁺。

【0271】

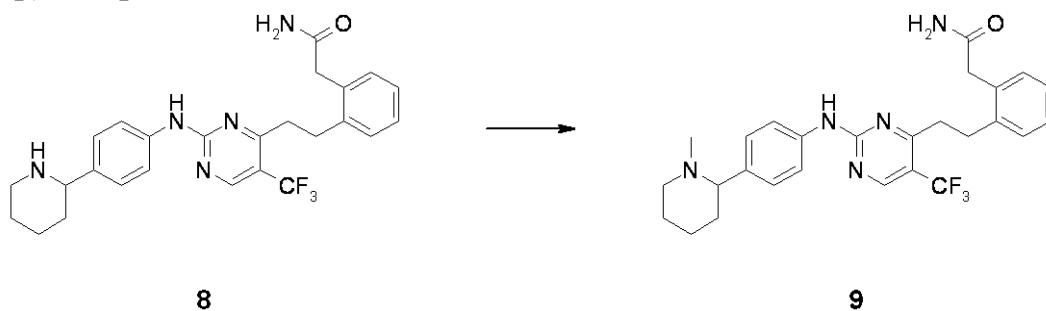
(g) 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (ピペリジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) アセトアミド (8)

tert-ブチル 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (I 41) (0.087 g, 0.15 mmol) を、ドライ DCM (5 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.351 mL, 4.58 mmol) をこの溶液に添加し、この反応物を室温で 22 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc (20 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) を残留物に添加し、層を分離した。水層を EtOAc (15 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると淡黄色の固形物が得られ、これを DCM (約 10 mL) 及びメタノール (約 1 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程を DCM だけで 2 回繰り返すと、表題の化合物 (8) (0.064 g、収率 89%) が淡黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.15 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、7.70 - 7.62 (m, 2H)、7.44 (s, 1H)、7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.26 - 7.12 (m, 4H)、6.92 (s, 1H)、3.54 - 3.47 (m, 3H)、3.15 - 2.97 (m, 5H)、2.71 - 2.59 (m, 1H)、1.84 - 1.76 (m, 1H)、1.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、1.61 - 1.50 (m, 1H)、1.46 - 1.27 (m, 3H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.84 分; m/z 484.3 [M+H]⁺。

【0272】

実施例 9: 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) アセトアミド (9)

【化 6 5】



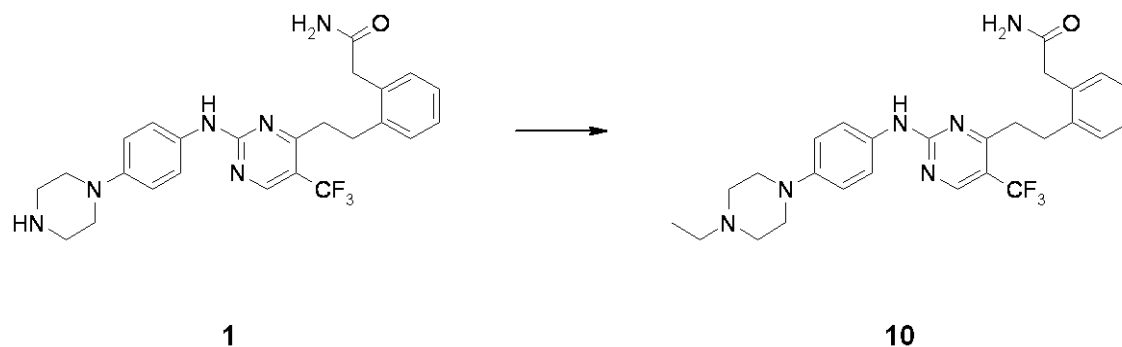
【0273】

無水メタノール（1.5 mL）中の2-（2-（2-（2-（（4-ピペリジン-2-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセトアミド（8）（0.023 g、0.048 mmol）の懸濁液に、37%のホルムアルデヒド水溶液（0.014 mL、0.19 mmol）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.050 g、0.24 mmol）を窒素雰囲気下で添加した。この反応物を室温で2.5時間にわたって攪拌し、揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc（15 mL）及び飽和NaHCO₃水溶液（10 mL）で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc（10 mL）で抽出し、合わせた有機層を水（10 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮すると固形物が得られ、これをDCM（約10 mL）及びメタノール（約1 mL）に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程をDCMだけで2回繰り返してからサンプルを更に高真空下で乾燥させると、表題の化合物（9）（0.022 g、収率91%）がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 10.17（s、1H）、8.66（s、1H）、7.68（d、J=8.6 Hz、2H）、7.43（s、1H）、7.27-7.13（m、6H）、6.92（s、1H）、3.49（s、2H）、3.15-2.98（m、4H）、2.97-2.90（m、1H）、2.75-2.69（m、1H）、2.07-1.97（m、1H）、1.90（s、3H）、1.73（d、J=12.8 Hz、1H）、1.66-1.54（m、3H）、1.50-1.38（m、1H）、1.36-1.27（m、1H）。LCMS法C：保持時間4.88分；m/z 498.3 [M+H]⁺。

【0274】

実施例10：2-（2-（2-（2-（（4-（4-エチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセトアミド（10）

【化 6 6】



【0275】

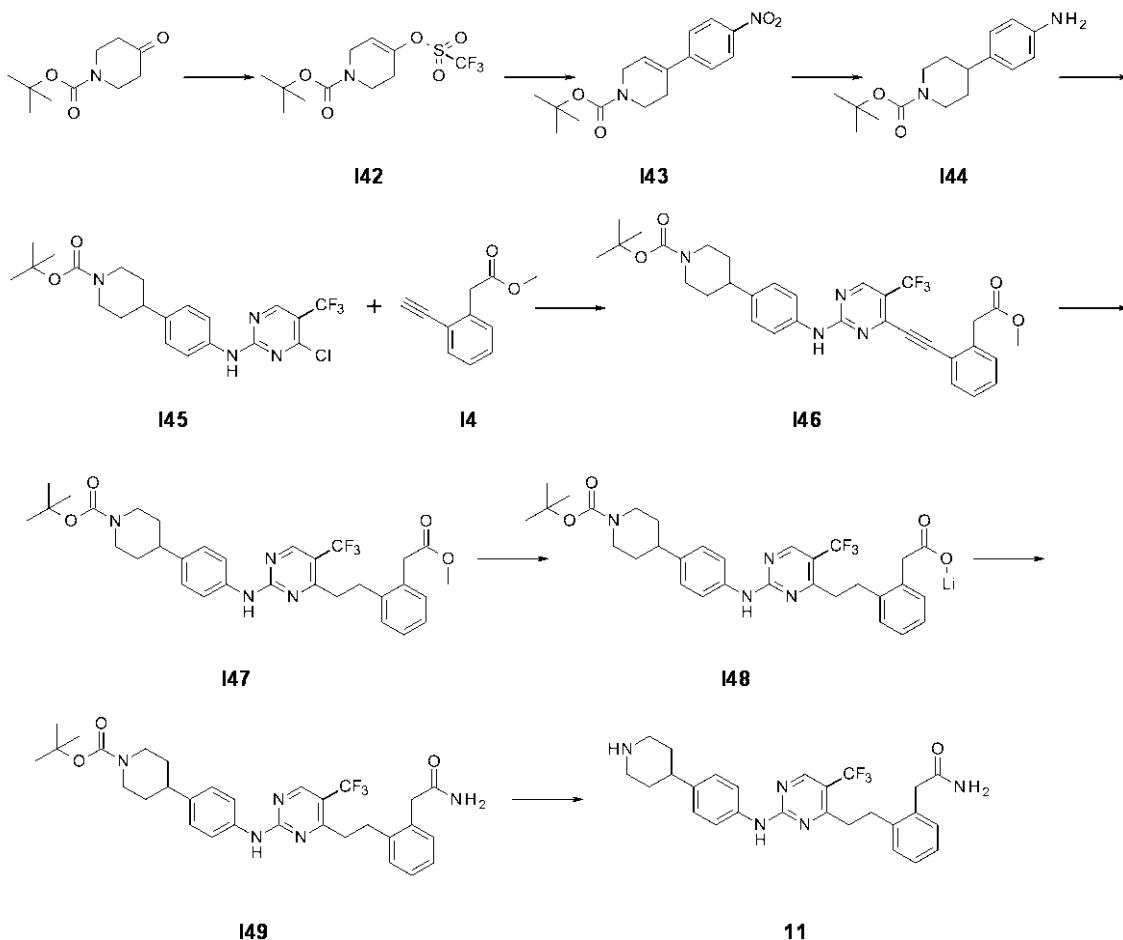
無水メタノール（1.5 mL）中の2-（2-（2-（2-（（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセトアミド（1）（0.020 g、0.041 mmol）の懸濁液に、アセトアルデヒド（0.0090 mL、0.17 mmol）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.044 g、0.21 mmol）を窒素雰囲気下で添加した。この反

応物を室温で18時間にわたって攪拌し、揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (15 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (10 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると固形物が得られ、これをDCM (約10 mL) 及びメタノール (約1 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程をDCMだけで2回繰り返してからサンプルを更に高真空下で乾燥させると、表題の化合物 (10) (0.016 g、収率76%) がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 9.97 (s、1H)、8.60 (s、1H)、7.57 (d、J=8.9 Hz、2H)、7.43 (s、1H)、7.26–7.13 (m、4H)、6.97–6.87 (m、3H)、3.50 (s、2H)、3.13–2.94 (m、8H)、2.36 (q、J=7.2 Hz、2H)、1.03 (t、J=7.2 Hz、3H)。4個の脂肪族プロトンは残留DMSOにより不明瞭になった。LCMS法C：保持時間4.82分；m/z 513.3 [M+H]⁺。

【0276】

実施例11：2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (11)

【化67】



【0277】

(a) tert-ブチル4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (I42)

リチウムジイソプロピルアミド (ヘプタン/THF/エチルベンゼン中、2 M；15.1 mL、30.1 mmol) を、THF (50 mL) 中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (3.00 g、15.1 mmol) の溶液に-78℃で滴加し、この混合物を30分間にわたって攪拌し続けた。次に、THF (60 mL) 中の

N-フェニル-ビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド(6.46 g、18.1 mmol)の溶液を30分間かけて反応物に滴加し、この混合物を30分間にわたって-78℃で攪拌し続けた。次に、得られた混合物が室温まで温まるにまかせ、24時間にわたって攪拌した。溶媒を部分的に除去し(約80 mL)、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(50 mL)でクエンチした。DCM(50 mL)をこの溶液に添加し、層を分離した。次に、水層をDCM(2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、0.2 Mのクエン酸溶液(50 mL)、1 MのNaOH(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると褐色のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0-10%のジエチルエーテル、40-60℃)、表題の化合物(I 42)(2.48 g、50%)がオレンジ色のオイルとして得られ、これを-18℃まで冷却して結晶化した;¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 5.76(s、1H)、4.05 - 4.04(m、2H)、3.63(t、J = 5.6 Hz、2H)、2.46 - 2.43(m、2H)、1.47(s、9H)。

【0278】

(b) tert-ブチル4-(4-ニトロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(I 43)

2 MのNa₂CO₃(5.66 mL、11.3 mmol)の溶液を、1,4-ジオキサン(20 mL)中の4-ニトロフェニルボロン酸(0.831 g、4.98 mmol)、tert-ブチル4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(I 42)(1.50 g、4.53 mmol)、LiCl(0.384 g、9.06 mmol)及びPd(PPh₃)₄(1.308 g、1.132 mmol)の混合物に添加した。この反応混合物を85-90℃で4時間にわたって攪拌した。得られた混合物をEtOAc(100 mL)に溶解させ、有機層をH₂O(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させると、暗赤色のオイルが得られた。このオイルをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0-20%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物(I 43)(0.683 g、50%)が淡褐色の固形物として得られた;¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.24-8.16(m、2H)、7.55-7.47(m、2H)、6.23(s、1H)、4.14-4.12(m、2H)、3.66(t、J = 5.7 Hz、2H)、2.55(bs、2H)、1.50(s、9H)。LCMS法C: 保持時間6.39分; m/z 249 [M-Boc + 2H]⁺、205 [M-^tブチル + 2H]⁺。

【0279】

(c) tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I 44)

EtOH(5 mL)及びDMF(5 mL)中のtert-ブチル4-(4-ニトロフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(I 43)(0.570 g、1.87 mmol)の溶液を、DMF(10 mL)中の10%のPd/C(200 mg)の溶液に添加した。この反応物を室温で24時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、EtOAc(130 mL)で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると褐色のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0-50%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物(I 44)(0.46 g、89%)が、結晶性の固形物として得られた;¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.02-6.96(m、2H)、6.67-6.61(m、2H)、4.21(bs、2H)、3.57(s、2H)、2.77(t、J = 12.2 Hz、2H)、2.53(tt、J = 12.1、3.5 Hz、1H)、1.77(d、J = 13.3 Hz、2H)、1.64-1.50(m、ピークは溶媒により不明瞭になった)、1.48(s、9H)。LCMS法C: 保持時間4.77分; m/z 221 [M-^tブチル + 2H]⁺、177 [M-Boc + 2H]⁺。

【0280】

(d) tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 45)

塩化亜鉛 (Et₂O中、1.0M) (1.97mL、1.97mmol) を、1:1のDCE/t-BuOH (10mL) 中の2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.384g、1.77mmol) の溶液に0℃、N₂ガス流下で添加した。この混合物を1時間にわたって0℃で攪拌し、次に、1:1のDCE/t-BuOH (7mL) 中のtert-ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 44) (0.453g、1.64mmol) を添加した。次に、1:1のDCE/t-BuOH (8mL) 中のNEt₃ (0.251mL、1.80mmol) の溶液を0℃で滴加した。この反応混合物を力強く、最後の添加から更に30分間にわたって0℃で、次に室温で24時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去すると褐色の油性の残留物が得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製すると (石油ベンジン中、0-20%のEtOAc、40-60℃)、淡黄色の固形物が得られた。この固形物をMeOH (10mL) 及び水 (10mL) に懸濁させた。得られた沈殿物を濾過すると、表題の化合物 (I 45) (0.658g、88%) が白色の固形物として得られた; ¹H NMR (400MHz、d₆-DMSO) δ 10.60 (s、1H)、8.77 (d、J=0.5Hz、1H)、7.59 (d、J=8.5Hz、2H)、7.23 (d、J=8.6Hz、2H)、4.13-3.98 (m、2H)、2.80 (bs、2H)、2.69-2.61 (m、1H)、1.74 (d、J=12.4Hz、2H)、1.53-1.39 (m、11H)。LCMS法C: 保持時間6.81分; m/z 401 [M-^tブチル+2H]⁺、357 [M-Boc+2H]⁺。

【0281】

(e) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 46)

ジメチルホルムアミド (2mL) 及びトリエチルアミン (0.183mL、1.31mmol) 中のメチル2-(2-エチニルフェニル)アセテート (I 4) (0.069g、0.394mmol) の溶液を、ジメチルホルムアミド (2mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 45) (0.150g、0.328mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.023g、0.033mmol)、Cu(I)I (0.0090g、0.049mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.013g、0.049mmol) の混合物に添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で15分間にわたって加熱した。反応物を冷却し、混合物をEtOAcで希釈し、セライトプラグで濾過し、エチルアセテート (50mL) で洗浄した。水 (50mL) を添加し、層を分離した。水層をEtOAc (2x50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (50mL) 及びブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると、暗褐色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製すると (シクロヘキサン中、0-20%のEtOAc)、表題の化合物 (I 46) (0.157g、80%) が褐色の粘性のオイルとして得られた。

【0282】

(f) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 47)

DMF (15mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 46) (0.157g、0.264mmol) の溶液を、DMF (5mL) 中の10%のPd/C (95m

g) の溶液に添加した。この反応物を室温で24時間にわたって水素雰囲気下で撹拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると淡黄色のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0-20%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物(I 47) (0.128 g、81%) が、淡黄色の粘性のオイルとして得られた;¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.53 (d、J=0.4 Hz、1H)、7.59-7.54 (m、2H)、7.39 (s、1H)、7.28-7.17 (m、ピークはCDCl₃により不明瞭になった)、4.25 (bs、2H)、3.75 (s、2H)、3.68 (s、3H)、3.17-3.04 (m、4H)、2.81 (t、J=12.1 Hz、2H)、2.64 (tt、J=11.8、3.4 Hz、1H)、1.83 (d、J=13.0 Hz、2H)、1.67-1.59 (m、2H)、1.49 (s、9H)。LCMS法C: 保持時間7.02分;m/z 621 [M+Na]⁺、599 [M+H]⁺、543 [M-^tブチル+2H]⁺、499 [M-Boc+2H]⁺。

【0283】

(g) リチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(I 48)

LiOH・H₂O (0.027 g、0.647 mmol) を、THF (7 mL)、水 (1.5 mL) 及びメタノール (1 mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I 47) (0.128 g、0.214 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を、室温で20時間にわたって撹拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (50 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物(I 48) (0.130 g) が淡黄色の粘性のオイルとして得られた。

【0284】

(h) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I 49)

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (32.8 mg、0.243 mmol)、EDCI (46.6 mg、0.243 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (84.6 µL、0.486 mmol) を、ドライTHF (6 mL) 及びドライDMF (1 mL) 中のリチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(I 48) (0.130 g、0.221 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。10分後、炭酸アンモニウム (84.8 mg、0.883 mmol) を1回で、撹拌した反応混合物に添加した。この反応物を18時間にわたって室温で撹拌し続けた。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc (50 mL) で希釈し、分液漏斗に移し、飽和NaHCO₃ (50 mL) で洗浄した。水層をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去すると、淡黄色の固形物が得られた。この未精製材料をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0-80%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物(I 49) (90.8 mg、70%) が白色の泡状の固形物として得られた;¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.53 (s、1H)、7.53 (m、3H)、7.31-7.23 (m、ピークはCDCl₃により不明瞭になった)、7.20 (d、J=8.5 Hz、2H)、5.37 (s、1H)、5.29 (s、1H)、4.25 (bs、2H)、3.72 (s、2H)、3.15-3.03 (m、4H)、2.80

(t、J = 12.4 Hz、2H)、2.69–2.59 (m、1H)、1.83 (d、J = 12.6 Hz、2H)、1.68–1.55 (m、ピークは水ピークにより不明瞭になった)、1.49 (s、9H)。LCMS法C：保持時間6.48分；m/z 606 [M+Na]⁺、584 [M+H]⁺、528 [M-^tブチル+2H]⁺、484 [M-Boc+2H]⁺。

【0285】

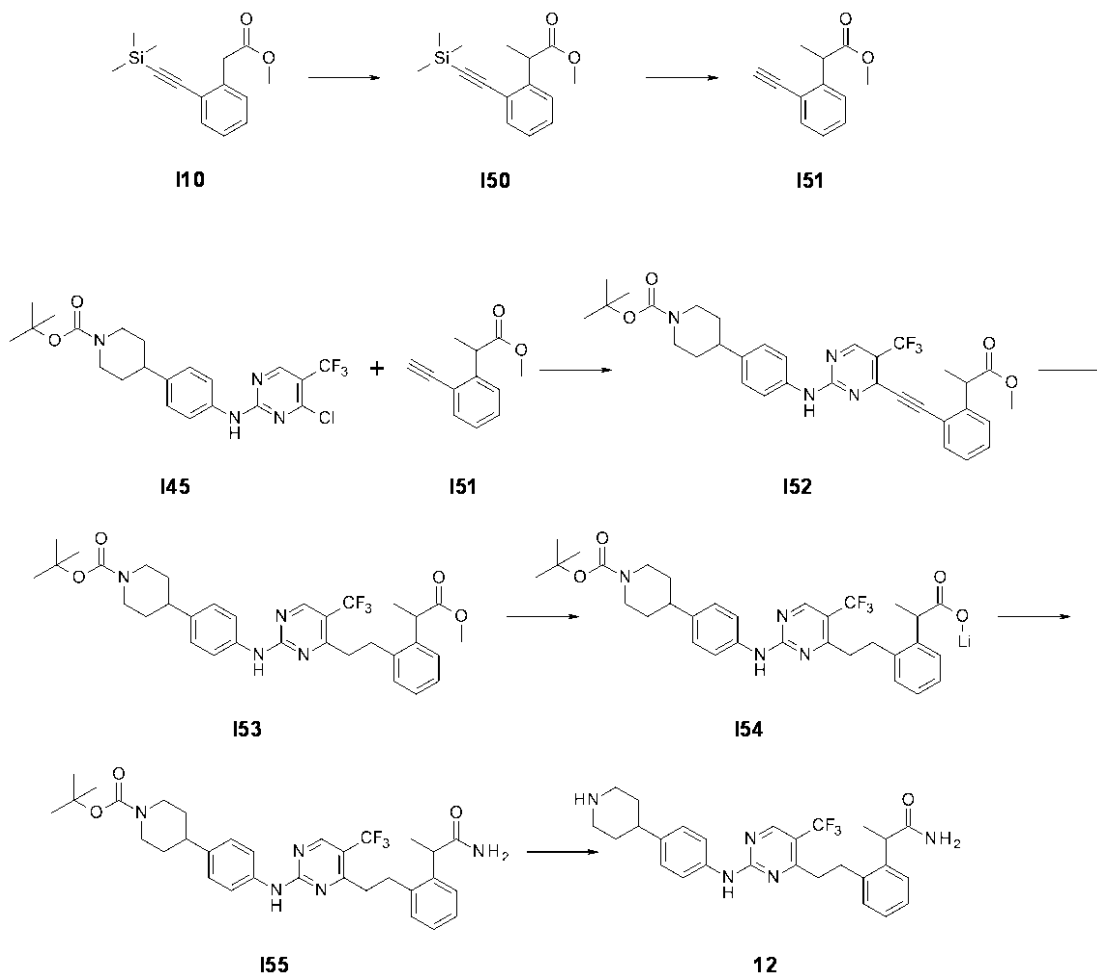
(i) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (11)

トリフルオロ酢酸 (0.595 mL、7.78 mmol) を、ドライDCM (5 mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I49) (90.8 mg、0.156 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。この反応物を室温で23時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を、EtOAc (30 mL) と2MのNaOH (30 mL) との間で分配した。これら2つの層を分離し、水層をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると白色の固形物が得られ、これをDCM (2 mL) 及びシクロヘキサン (10 mL) に懸濁させた。得られた沈殿物を濾過すると、表題の化合物 (11) (63 mg、84%) がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.13 (s、1H)、8.65 (s、1H)、7.67–7.64 (m、2H)、7.44 (s、1H)、7.27–7.12 (m、6H)、6.93 (s、1H)、3.50 (s、2H)、3.14–3.06 (m、2H)、3.02–2.99 (m、4H)、2.62–2.46 (m、ピークはDMSOにより不明瞭になった)、1.67 (d、J = 11.4 Hz、2H)、1.49 (qd、J = 12.5、3.9 Hz、2H)。LCMS法C：保持時間4.84分；m/z 484 [M+H]⁺。

【0286】

実施例12：2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド (12)

【化 6 8】



【0287】

(a) メチル 2-(2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)プロパノエート (I 50)

2MのLDA溶液(1.24mL、2.48mmol)を、THF(10mL)中のメチル 2-(2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アセテート(I 10)(0.306g、1.24mmol)の溶液に -78°C で添加し、この混合物を30分間にわたって攪拌した。次に、ヨウ化メチル(0.155mL、2.48mmol)を添加し、この反応混合物をゆっくりと室温まで1.5時間かけて温めた。次に、この反応混合物を室温で18時間にわたって攪拌し続けてから、 NH_4Cl (20mL)の飽和溶液でクエンチした。次に、EtOAc(20mL)を添加し、層を分離した。水層を更にEtOAc(2x20mL)で抽出した。溶媒を真空下で除去すると褐色のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0-5%のEtOAc、 $40-60^{\circ}\text{C}$)、表題の化合物(I 50)(0.297g、92%)が黄色のオイルとして得られた; ^1H NMR(400MHz 、 CDCl_3) δ 7.49-7.44(m、1H)、7.33-7.24(m、ピークは CDCl_3 により不明瞭になった)、7.21-7.17(m、1H)、4.25(q、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、3.67(s、3H)、1.51(d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、3H)、0.26(s、9H)。

【0288】

(b) メチル 2-(2-エチニルフェニル)プロパノエート(I 51)

TBAF(THF中の1Mの溶液;2.28mL、2.28mmol)の溶液を、THF(10mL)中のメチル 2-(2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)プロパノエート(I 50)(0.297g、1.14mmol)の溶液に 0°C で添加した。この反応物を50分間にわたって 0°C で攪拌し、次に減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc

(20 mL) に溶解させた。有機溶液を飽和 NaHCO_3 (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、褐色の油性の残留物が得られた。このオイルをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (シクロヘキサン中、0–5% の EtOAc)、表題の化合物 (I 51) (0.192 g、89%) が淡黄色のオイルとして得られた; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.48 (m, 1H)、7.36–7.28 (m, 2H)、7.24–7.20 (m, 1H)、4.31 (q, $J=7.2$ Hz, 1H)、3.67 (s, 3H)、3.28 (s, 1H)、1.50 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.92 分; m/z 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0289】

(c) tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル) フェニル) エチニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 52)

ジメチルホルムアミド (2 mL) 及びトリエチルアミン (0.183 mL、1.31 mmol) 中のメチル 2-(2-エチニルフェニル) プロパノエート (I 51) (0.074 g、0.39 mmol) の溶液を、ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 45) (0.150 g、0.328 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.023 g、0.033 mmol)、 CuI (0.0090 g、0.049 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.013 g、0.049 mmol) の混合物に添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120°C で15分間にわたって加熱した。この反応物を冷却し、混合物を EtOAc で希釈し、セライトプラグに通し、エチルアセテート (50 mL) で洗浄した。水 (50 mL) を添加し、層を分離した。水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると、暗褐色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (シクロヘキサン中、0–20% の EtOAc)、表題の化合物 (I 52) (0.108 g、54%) が、褐色の粘性のオイルとして得られた。

【0290】

(d) tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル) フェネチル)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 53)

EtOAc (5 mL) 及び DMF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル) フェニル) エチニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 52) (0.108 g、0.177 mmol) の溶液を、 EtOAc (5 mL) 中の10%の Pd/C (80 mg) の懸濁液に添加した。この反応物を室温で24時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。反応物を濾過し、溶媒を真空下で除去すると、褐色の残留物が得られた。この残留物を DMF (15 mL) に再溶解させ、DMF (5 mL) 中の10%の Pd/C (55 mg) の懸濁液に添加した。この反応物を、室温で24時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、 EtOAc (100 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去すると褐色の粘性のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (石油ベンジン中、0–15% の EtOAc 、40–60°C)、表題の化合物 (I 53) (84.3 mg、77%) が淡黄色の粘性のオイルとして得られた; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H)、7.59–7.54 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.33–7.30 (m, 1H)、7.25–7.17 (m, 5H)、4.25 (s, 2H)、4.11 (q, $J=7.1$ Hz, 1H)、3.64 (s, 3H)、3.23–3.02 (m, 4H)、2.81 (t, $J=12.0$ Hz, 2H)、2.64 (tt, $J=1$

10

20

30

40

50

2. 0、3. 4 Hz、1 H)、1. 83 (d、 $J=12.9$ Hz、2 H)、1. 67–1. 59 (m、2 H)、1. 50–1. 48 (d、 $J=7.0$ Hz、3 H; s、9 H)。LCMS法C：保持時間7. 15分； m/z 635 $[M+Na]^+$ 、613 $[M+H]^+$ 、557 $[M-t\text{ブチル}+2H]^+$ 。

【0291】

(e) リチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパノエート (I 54)

LiOH、 H_2O (17. 3 mg、0. 413 mmol) を、THF (7 mL)、水 (1. 5 mL) 及びメタノール (1 mL) 中の tert-ブチル4-(4-(4-(2-(1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 53) (0. 084 g、0. 137 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を室温で20時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (50 mL) 及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (1 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物 (I 54) (86 mg) が淡黄色の粘性のオイルとして得られた。

【0292】

(f) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 55)

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (21. 1 mg、0. 156 mmol)、EDCI (30. 0 mg、0. 156 mmol) 及びN、N-ジイソプロピルエチルアミン (54. 5 μ L、0. 313 mmol) を、ドライTHF (6 mL) 及びドライDMF (1 mL) 中のリチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパノエート (I 54) (0. 086 g、0. 142 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。炭酸アンモニウム (54. 6 mg、0. 569 mmol) を1回で、攪拌した反応混合物に10分後に添加した。この反応物を室温で18時間にわたって攪拌し続けた。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc (50 mL) で希釈し、次に飽和 $NaHCO_3$ (50 mL) で洗浄した。水層をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去すると、淡黄色の固形物が得られた。この未精製材料をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると(石油ベンジン中、0–85%のEtOAc、40–60°C)、表題の化合物 (I 55) (65. 2 mg、77%) が白色の泡状の固形物として得られた； ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) δ 8. 54 (s、1 H)、7. 51 (d、 $J=8.5$ Hz、2 H)、7. 47 (s、1 H)、7. 40–7. 36 (m、1 H)、7. 30–7. 17 (m、ピークは $CDCl_3$ により不明瞭になった)、5. 37 (s、1 H)、5. 20 (s、1 H)、4. 25 (b s、2 H)、4. 01 (q、 $J=7.1$ Hz、1 H)、3. 17–3. 02 (m、4 H)、2. 80 (t、 $J=12.3$ Hz、2 H)、2. 64 (tt、 $J=12.3$ 、3. 6 Hz、1 H)、1. 83 (d、 $J=12.7$ Hz、2 H)、1. 67–1. 59 (m、ピークは水ピークにより不明瞭になった)、1. 56 (d、 $J=7.2$ Hz、3 H)、1. 49 (s、9 H)。LCMS法C：保持時間6. 60分； m/z 620 $[M+Na]^+$ 、598 $[M+H]^+$ 、542 $[M-t\text{ブチル}+2H]^+$ 、498 $[M-Boc+2H]^+$ 。

【0293】

(g) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド

(12)

トリフルオロ酢酸 (0.417 mL、5.46 mmol) を、ドライ DCM (8 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I55) (65.2 mg、0.109 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。この反応物を、室温で 23 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc (20 mL) と 2 M の NaOH (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると淡黄色の固形物が得られ、これを EtOAc (2 mL) に溶解させ、ここにシクロヘキサン (10 mL) を添加した。得られた沈殿物を濾過により回収すると、表題の化合物 (12) (25 mg、47%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.14 (s、1H)、8.67 (s、1H)、7.68-7.65 (m、2H)、7.42-7.34 (m、1H)、7.26-7.12 (m、6H)、6.87 (s、1H)、3.86 (q、J=7.0 Hz、1H)、3.44-3.18 (m、ピークは水ピークにより不明瞭になった)、3.14-2.95 (m、5H)、2.64-2.46 (m、ピークは DMSO により不明瞭になった)、1.68 (d、J=13.0 Hz、2H)、1.49 (qd、J=12.1、2.4 Hz、2H)、1.31 (d、J=7.0 Hz、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.91 分; m/z 498 [M+H]⁺。

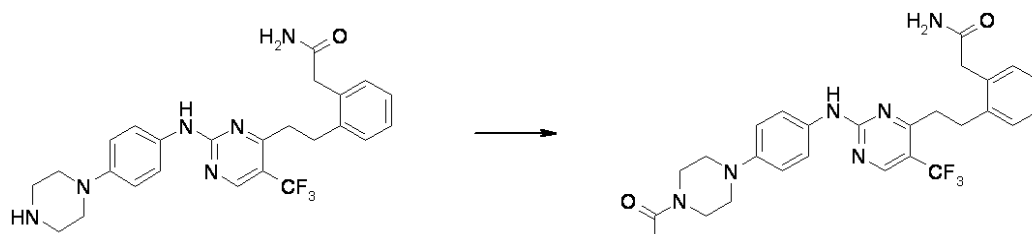
10

20

【0294】

実施例 13: 2-(2-(2-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (13)

【化69】



30

1

13

【0295】

2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (1) (0.020 g、0.041 mmol) を、ドライ DCM (2 mL)、ドライ THF (1 mL) 及びドライ DMF (1 mL) に溶解させ、次にトリエチルアミン (0.012 mL、0.083 mmol)、続いて無水酢酸 (0.008 mL、0.083 mmol) を添加した。次に、この反応物を室温で 5 時間にわたって攪拌し、揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc (15 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (10 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL)、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると固形物が得られ、これを DCM (約 10 mL) 及びメタノール (約 1 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程を DCM だけで 2 回繰り返してからサンプルを更に高真空下で乾燥させると、表題の化合物 (13) (0.019 g、収率 87%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.01 (s、1H)、8.61 (s、1H)、7.63-7.56 (m、2H)、7.44 (s、1H)、7.26-7.13 (m、4H)、6.98-6.90 (m、3H)、3.61-3.54 (m、4H)、3.50 (s

40

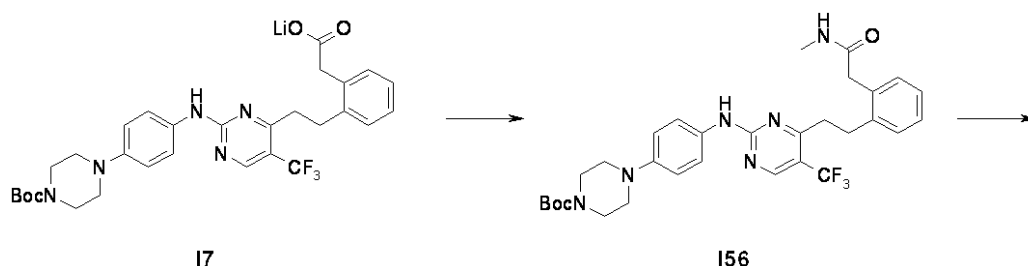
50

、2 H)、3. 13–2. 95 (m、8 H)、2. 04 (s、3 H)。LCMS法C：保持時間5. 62分； m/z 527. 2 $[M+H]^+$ 。

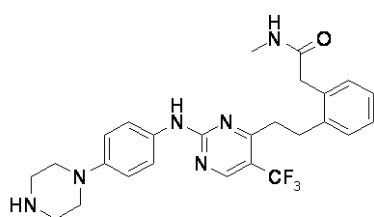
【0296】

実施例14：N-メチル-2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(14)

【化70】



10



20

【0297】

(a) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(156)

リチウム2-(2-(2-(2-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(17)(0. 130 g、0. 220 mmol)を、ドライTHF(7 mL)及びドライDMF(1 mL)に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0. 036 g、0. 26 mmol)、EDCI(0. 051 g、0. 26 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 153 mL、0. 879 mmol)を添加し、この反応混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。メチルアミンヒドロクロリド(0. 059 g、0. 88 mmol)を1回で添加し、反応物を室温で60時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc(100 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(80 mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(70 mL)で抽出し、有機層を合わせ、水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、淡黄色の固形物が得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると(Biotage Isolera、40 g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0–100%のEtOAc、40–60℃、次にEtOAc中、0–60%のメタノール)、表題の化合物(156)(0. 091 g、収率69%)が淡黄色の固形物として得られた；¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ 10. 00 (s、1 H)、8. 61 (s、1 H)、7. 93–7. 86 (m、1 H)、7. 63–7. 56 (m、2 H)、7. 24–7. 12 (m、4 H)、6. 96–6. 89 (m、2 H)、3. 54–3. 42 (m、6 H)、3. 14–2. 93 (m、8 H)、2. 56 (d、J = 4. 6 Hz、3 H)、1. 42 (s、9 H)。LCMS法C：保持時間6. 27分； m/z 599. 3 $[M+H]^+$ 。

30

40

【0298】

(b) N-メチル-2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル

50

）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）アセトアミド（１４）

tert-ブチル４－（４－（（４－（２－（２－（メチルアミノ）－２－オキソエチル）フェネチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５６）（０．０８７ｇ、０．１５mmol）を、DCM（５mL）に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸（０．２２２mL、２．９０６mmol）をこの溶液に添加し、この反応物を室温で６時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc（７０mL）及び２MのNaOH水溶液（７０mL）を残留物に添加し、層を分離した。水層をEtOAc（２×７０mL）で抽出し、合わせた有機物を水（５０mL）、ブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮すると固形物が得られ、これをDCM（約１０mL）及びメタノール（約１mL）に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程をDCMだけで２回繰り返してからサンプルを更に高真空下で乾燥させると、表題の化合物（１４）（０．０６８ｇ、収率９４％）が淡黄色の固形物として得られた；¹H NMR（４００MHz、d₆-DMSO）δ ９．９７（s、１H）、８．６０（s、１H）、７．９３－７．８５（m、１H）、７．６０－７．５３（m、２H）、７．２３－７．１２（m、４H）、６．９１－６．８６（m、２H）、３．５０（s、２H）、３．１４－３．０６（m、２H）、３．０２－２．９３（m、６H）、２．８７－２．８０（m、４H）、２．５６（d、J＝４．６Hz、３H）。LCMS法A：保持時間４．３７分；m/z ４９９．６ [M+H]⁺。

10

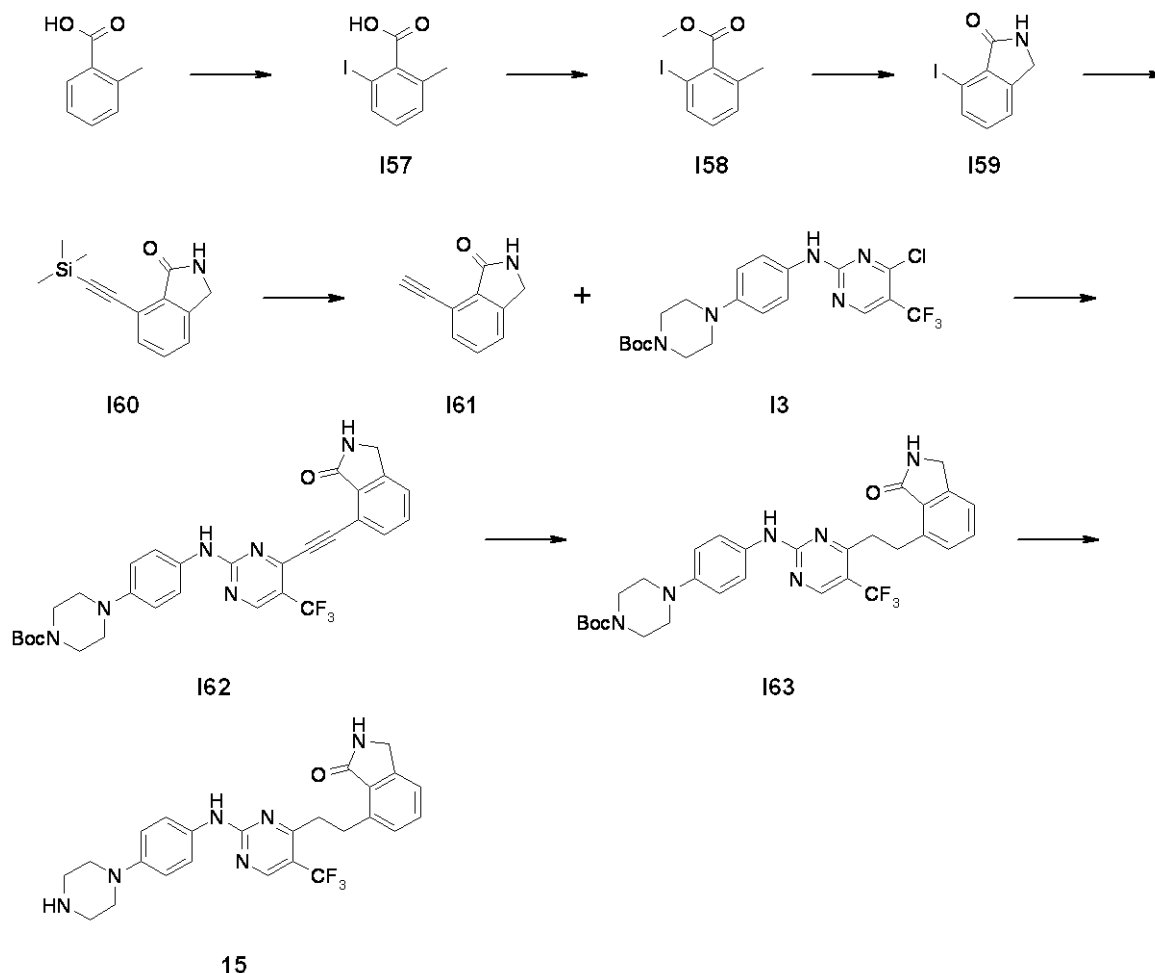
20

【０２９９】

実施例１５：N-メチル－２－（２－（２－（２－（（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）アセトアミド（１５）

アセトアミド（１５）

【化 7 1】



【0300】

(a) 2-ヨード-6-メチル安息香酸 (I57)

窒素雰囲気下のドライDMF (60 mL) 中のo-トルイル酸 (2.00 g、14.7 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (3.64 g、16.2 mmol)、続いて $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.330 g、1.47 mmol) を添加した。得られた反応混合物を100℃まで加熱し、17時間にわたって攪拌した。室温まで冷却してから、反応物を水 (100 mL) 及び EtOAc (150 mL) で希釈し、層を分離し、水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL)、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物 (I57) (3.56 g、収率92%) が褐色の油性の固形物として得られた； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、7.02 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、2.44 (s, 3H)。LCMS法C：保持時間5.36分。

【0301】

(b) メチル2-ヨード-6-メチルベンゾエート (I58)

窒素雰囲気下のDCM (30 mL) 及びメタノール (8 mL) 中の2-ヨード-6-メチル安息香酸 (I57) (2.50 g、9.54 mmol) の溶液を、0℃まで冷却し、トリメチルシリルジアゾメタン (ジエチルエーテル中、2.0 M、9.54 mL、19.1 mmol) を滴加した。この反応物を0℃で45分間にわたって攪拌し、次に2 MのHCl水溶液 (50 mL) でクエンチした。DCM (150 mL) をクエンチした反応物に添加し、層を分離した。水層をDCM (100 mL) で抽出し、有機物を合わせ、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し

、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮すると、黄色のオイルが得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0–20%のEtOAc、40–60℃)、表題の化合物 (I 58) (2.00 g、収率76%) が無色のオイルとして得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.65 (ddd、 $J=7.9$ 、1.0、0.5 Hz、1H)、7.19–7.15 (m、1H)、6.99 (t、 $J=7.8$ Hz、1H)、3.95 (s、3H)、2.33 (s、3H)。LCMS法C：保持時間6.08分; m/z 277.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0302】

(c) 7-ヨードイソインドリン-1-オン (I 59)

メチル2-ヨード-6-メチルベンゾエート (I 58) (2.00 g、7.245 mmol) 及びNBS (1.418 g、7.969 mmol) をクロロベンゼン (50 mL) 中で攪拌し、ベンゾイルペルオキシド (75% w/w、0.234 g、0.724 mmol) を添加した。この反応物を90℃で18時間にわたって攪拌し、室温まで冷却し、濾過し、沈殿物をシクロヘキサン (4 x 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を蒸発させ、得られた褐色のオイルをTHF (50 mL) で希釈した。アンモニア水溶液 (20 mL) を添加し、混合物を力強く17時間にわたって攪拌した。この混合物を水 (20 mL) で希釈し、THFを真空下で除去した。DCM (150 mL) を添加し、層を分離し、水層をDCM (2 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過した。シリカゲルを添加し、揮発性物質を真空下で除去すると、シリカゲル上に吸収された未精製材料が得られた。この材料をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、石油ベンジン中、0–100%のEtOAc、40–60℃、次にEtOAc中、0–20%のメタノール)、表題の化合物 (I 59) (0.757 g、収率40%) がベージュ色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.93 (dd、 $J=7.8$ 、0.7 Hz、1H)、7.46 (dd、 $J=7.5$ 、0.8 Hz、1H)、7.26–7.21 (m、1H)、7.10 (br s、1H)、4.37 (d、 $J=0.6$ Hz、2H)。LCMS法C：保持時間5.06分; m/z 260.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0303】

(d) 7-((トリメチルシリル)エチニル)イソインドリン-1-オン (I 60)

ドライDMF (6 mL) 中の7-ヨードイソインドリン-1-オン (I 59) (0.233 g、0.899 mmol) の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン (0.501 mL、3.598 mmol)、続いてトリフェニルホスフィン (0.035 g、0.14 mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.063 g、0.090 mmol)、CuI (0.026 g、0.14 mmol)、最後に((トリメチルシリル)アセチレン (0.292 mL、1.63 mmol) を添加した。次に、この反応混合物をマイクロ波照射下、100℃で30分間、次に10分間にわたって加熱した。この反応混合物を真空下で濃縮し、次にシリカゲル上に吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Biotage Isolera、40 g シカートリッジ、ジクロロメタン中、0–46%のEtOAc)、表題の化合物 (I 60) (0.120 g、収率49%) がオフホワイトの固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 8.47 (s、1H)、7.60–7.51 (m、2H)、7.49 (dd、 $J=6.7$ 、2.0 Hz、1H)、4.32 (s、2H)、1.03 (t、 $J=7.9$ Hz、9H)、0.66 (q、 $J=7.9$ Hz、6H)。LCMS法C：保持時間6.44分; m/z 272.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0304】

(e) 7-エチニルイソインドリン-1-オン (I 61)

窒素雰囲気下のドライTHF (8 mL) 中の7-((トリメチルシリル)エチニル)イソインドリン-1-オン (I 60) (0.172 g、0.634 mmol) の溶液に、T

10

20

30

40

50

BAF (THF中、1.0M、0.697mL、0.697mmol) を0℃で滴加した。この溶液をこの温度で1.5時間にわたって攪拌し、次に水(2mL)を添加してクエンチした。この反応混合物を真空下で濃縮し、DCM(100mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(70mL)で希釈した。層を分離し、水層をDCM(70mL)で抽出し、合わせた有機層を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、ベージュ色の固形物が得られた。この未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると(Biotage Isolera、12g Siカートリッジ、DCM中、0-80%のEtOAc)、表題の化合物(I61)(0.076g、収率76%)がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) δ 8.59(s、1H)、7.61-7.50(m、3H)、4.39(s、1H)、4.33(s、2H)。LCMS法C: 保持時間4.56分、m/z 158.1 [M+H]⁺

10

【0305】

(f) tert-ブチル4-(4-(4-(3-オキソイソインドリン-4-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(I62)

ドライDMF(7mL)中の7-エチニルイソインドリン-1-オン(I61)(0.074g、0.47mmol)及びtert-ブチル4-(4-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(I3)(0.180g、0.393mmol)の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン(0.219mL、1.57mmol)、続いてトリフェニルホスフィン(0.015g、0.059mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.028g、0.039mmol)及びCuI(0.011g、0.059mmol)を添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱し、次に真空下で濃縮乾固させ、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると(Biotage Isolera、40g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-5%のメタノール)、表題の化合物(I62)(0.151g、収率66%)がオレンジ色のゴムとして得られた; ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) δ 10.32(s、1H)、8.77(s、1H)、8.72(s、1H)、7.75-7.67(m、2H)、7.67-7.64(m、1H)、7.60-7.56(m、2H)、6.95(d、J=9.1Hz、2H)、4.40(s、2H)、3.51-3.42(m、4H)、3.11-3.00(m、4H)、1.42(s、9H)。LCMS法C: 保持時間6.23分、m/z 579.2 [M+H]⁺。

20

30

【0306】

(g) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(3-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(I63)

tert-ブチル4-(4-(4-(3-オキソイソインドリン-4-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(I62)(0.149g、0.258mmol)を、ドライDMF(6mL)に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc(6mL)中の20%のパールマン触媒(0.090g)をこの溶液に添加し、雰囲気を水素ガス(バルーン)に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で18時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc(5x10mL)で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると黄色の固形物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィで精製すると(Biotage Isolera、40g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-5%のメタノール)、表題の化合物(I63)(0.084g、収率56%)がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) δ 9.98(s、1H)、8.5

40

50

7 (s、1H)、8.48 (s、1H)、7.62–7.55 (m、2H)、7.44 (t、J=7.4 Hz、1H)、7.38 (d、J=7.3 Hz、1H)、7.17 (br d、J=6.0 Hz、1H)、6.92 (d、J=9.0 Hz、2H)、4.31 (s、2H)、3.56 (t、J=7.6 Hz、2H)、3.51–3.41 (m、4H)、3.12 (t、J=7.5 Hz、2H)、3.08–2.98 (m、4H)、1.42 (s、9H)。LCMS法A：保持時間5.86分； m/z 583.5 $[M+H]^+$ 。

【0307】

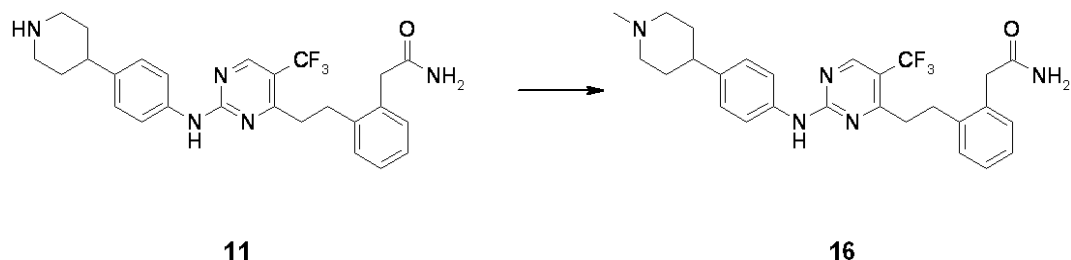
(h) 7-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソインドリン-1-オン (15)

tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(3-オキソイソインドリン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I63) (0.080 g、0.137 mmol) を、DCM (5 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.210 mL、2.75 mmol) をこの溶液に添加し、この反応物を室温で1時間にわたって攪拌し、次に35℃で更に30分間にわたって攪拌した。更にトリフルオロ酢酸 (0.100 mL) を添加し、この反応物を更に35℃で更に30分間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、次に EtOAc (70 mL) 及び2MのNaOH水溶液 (70 mL) を残留物に添加し、層を分離した。水層を EtOAc (2 x 70 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると油性の固形物が得られ、これをDCM (約10 mL) に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程を2回繰り返してからサンプルを更に高真空下で乾燥させると、表題の化合物 (15) (0.050 g、収率75%) がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 9.94 (s、1H)、8.56 (s、1H)、8.48 (s、1H)、7.59–7.52 (m、2H)、7.47–7.36 (m、2H)、7.23–7.11 (m、1H)、6.87 (d、J=9.0 Hz、2H)、4.31 (s、2H)、3.56 (t、J=7.6 Hz、2H)、3.11 (t、J=7.4 Hz、2H)、3.01–2.95 (m、4H)、2.86–2.79 (m、4H)。LCMS法A：保持時間4.40分； m/z 483.8 $[M+H]^+$ 。

【0308】

実施例16：2-(2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (16)

【化72】



【0309】

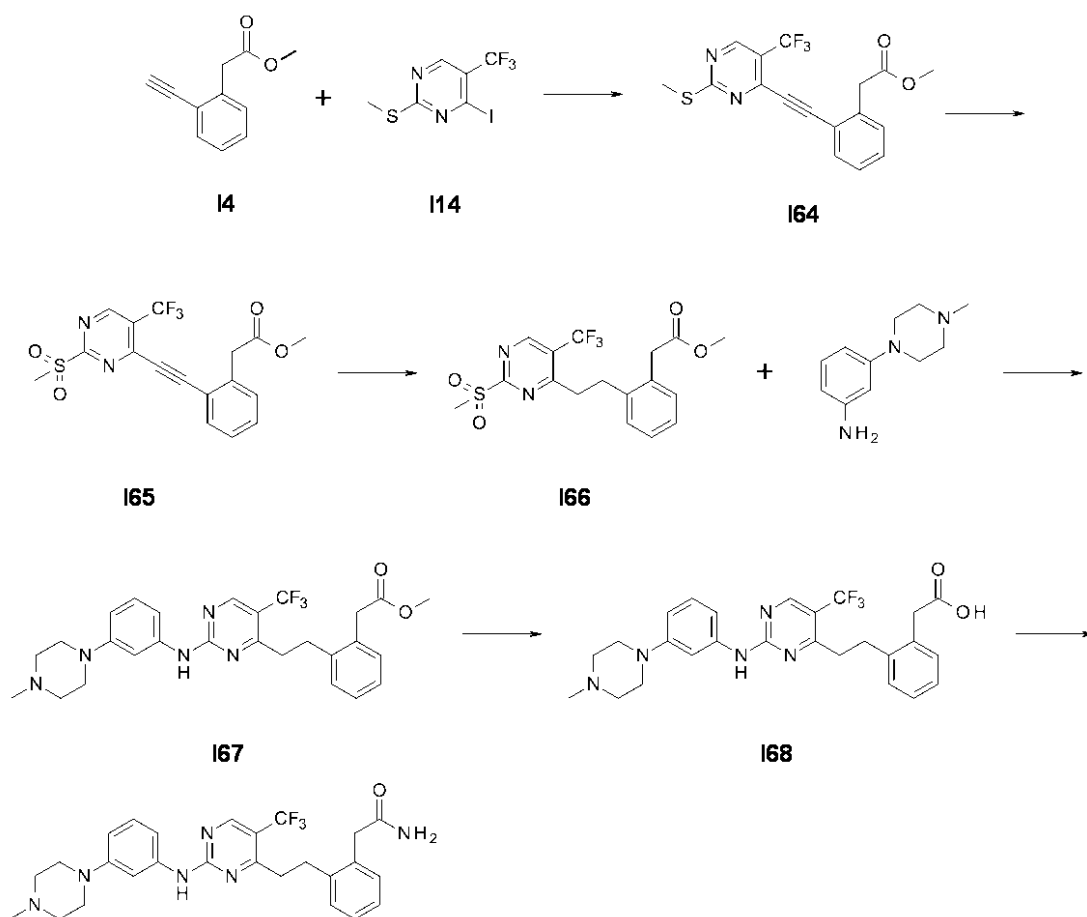
ホルムアルデヒド (H₂O中、37%；15.6 μL、0.210 mmol) を、無水メタノール (5 mL) 中の2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (11) (25 mg、0.053 mmol) の懸濁液に窒素雰囲気下で添加した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.111 g、0.525 mmol) を1回でこの反応混合物に添加した。この反応物を室温で1.5時間にわたって

攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (25 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (25 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、白色の固形物が得られた。この固形物をDCM (2 mL) 及びシクロヘキサン (10 mL) に懸濁させ、次に濾過すると、表題の化合物 (16) (19 mg、73%) が白色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.14 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、7.70–7.61 (m, 2H)、7.44 (s, 1H)、7.27–7.12 (m, 6H)、6.93 (s, 1H)、3.50 (s, 2H)、3.14–2.97 (m, 4H)、2.88 (d, J = 10.6 Hz, 2H)、2.46–2.36 (m, 1H)、2.22 (s, 3H)、2.07–1.93 (m, 2H)、1.78–1.58 (m, 4H)。LCMS法C: 保持時間4.86分; m/z 498 [M+H]⁺。

【0310】

実施例17: 2-(2-(2-(2-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (17)

【化73】



【0311】

(a) メチル 2-(2-(2-(2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート (164)

4-ヨード-2-(メチルチオ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (114) (2.00 g、6.24 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (438 mg、625 μmol)、CuI (119 mg、625 μmol) 及びトリフェニルホスフィン (164 mg、625 μmol) を、オープン乾燥させたマイクロ波反応バイアルに窒素下で入れた

。メチル 2- (2-エチニルフェニル) アセテート (I 4) (1.31 g、7.49 mmol)、THF (20 mL) 及び TEA (10 mL) を添加し、得られた混合物を 100 °C、マイクロ波照射下で 10 分間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、次に残留物をシリカ上に DCM から吸着させた。この事前に吸着させた材料をシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-25% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60 °C)、表題の化合物 (I 64) (1.571 g、69%) がオレンジ色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.71 (d、J = 0.8 Hz、1H)、7.68 (dd、J = 7.7、1.1 Hz、1H)、7.50-7.29 (m、3H)、3.93 (s、2H)、3.71 (d、J = 3.4 Hz、3H)、2.62 (d、J = 3.4 Hz、3H)。

10

【0312】

(b) メチル 2- (2- (2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチニル) フェニル) アセテート (I 65)

メチル 2- (2- (2- (メチルチオ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチニル) フェニル) アセテート (I 64) (3.14 g、8.57 mmol) を DCM (150 mL) に溶解させ、得られた溶液を 0 °C まで冷却した。mCPBA (70%; 4.65 g、18.9 mmol) を添加し、次にこの反応混合物が室温まで温まるにまかせ、室温で攪拌を一晩継続した。この未精製混合物を 10% の NaHCO₃ (200 mL) で洗浄し、層を分離した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、次に減圧下で蒸発させると、淡黄色の固形物を得られた。この固形物をシリカ上に吸着させ、次にシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-50% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60 °C)、表題の化合物 (I 65) (2.876 g、84%) が黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 9.13 (d、J = 0.7 Hz、1H)、7.73 (dd、J = 7.6、0.9 Hz、1H)、7.54-7.46 (m、1H)、7.44-7.32 (m、2H)、3.94 (s、2H)、3.77-3.67 (m、3H)、3.43 (s、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.90 分; m/z 421.0 (M+Na)、399.1 (M+1)、367.0 (M-OMe)、339.1 (M-COOMe)。

20

【0313】

(c) メチル 2- (2- (2- (2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 66)

メチル 2- (2- (2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチニル) フェニル) アセテート (I 65) (1.50 g、3.76 mmol) を DMF (30 mL) に溶解させ、次に 10% の Pd/C (750 mg) を添加した。得られた懸濁液を、H₂ (1 atm) 下で 16 時間にわたって室温で攪拌した。この未精製反応混合物をセライトで濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させると黄色の液体が得られ、これをシリカ上に吸着させた。シリカ上に吸着させた材料をシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-100% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60 °C)、表題の化合物 (I 66) (1.38 g、91%) が黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 9.07 (d、J = 0.7 Hz、1H)、7.30-7.12 (m、4H)、3.72 (s、2H)、3.68 (s、3H)、3.41-3.35 (m、2H)、3.35 (s、3H)、3.20 (dd、J = 9.6、6.3 Hz、2H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.92 分; m/z 425.1 (M+Na)、403.1 (M+1)、401.1 (M-1)、371.1 (M-OMe)、343.1 (M-COOMe)。

30

40

【0314】

(d) メチル 2- (2- (2- (2- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 67)

3- (4-メチルピペラジン-1-ニル) アニリン (36.0 mg、186 μmol)

50

をトリフルオロエタノール (1 mL) に溶解させ、次にメチル 2- (2- (2- (2- (メチルスルホニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 66) (50 mg、124 μmol)、続いてトリフルオロ酢酸 (48 μL) を添加した。得られた混合物を 100°C、マイクロ波照射下で 10 分間にわたって攪拌した。得られた混合物をシリカ上に吸着させ、次にシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-10% の MeOH/DCM)、表題の化合物 (I 67) が黄色の液体として得られた (69 mg)。LCMS 法 C: 保持時間 5.10 分; m/z 514.3 ($M+1$)。この手順を繰り返し、反応生成物を、続く合成ステップに進めるために合わせた。

【0315】

(e) 2- (2- (2- (2- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) 酢酸 (I 68)

メチル 2- (2- (2- (2- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 67) (150 mg、292 μmol) を THF (10 mL) に溶解させ、次に LiOH $\cdot$ H₂O (36.7 mg、876 μmol) を添加した。水 (2 mL)、次に MeOH (1 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌し、次に揮発性物質を減圧下での蒸発により除去した。残留物を MeOH (3 mL) に溶解させ、次に濃縮 HCl で pH 2-3 に酸性化した。揮発性物質を減圧下で蒸発させると、オレンジ色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-20% の MeOH/DCM)、表題の化合物 (I 68) (120 mg、82%) が黄色の結晶性の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 11.04 (bs, 1H)、10.12 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.35 (m, 1H)、7.24-7.18 (m, 5H)、6.72 (m, 1H)、3.77-3.74 (m、残留水シグナルにより部分的に不明瞭になった)、3.44 (m, 3H)、3.17-3.03 (m, 8H)、2.78 (s, 3H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.92 分; m/z 500.3 ($M+1$)、498.2 ($M-1$)、454.3 ($M-\text{COOH}$)。

【0316】

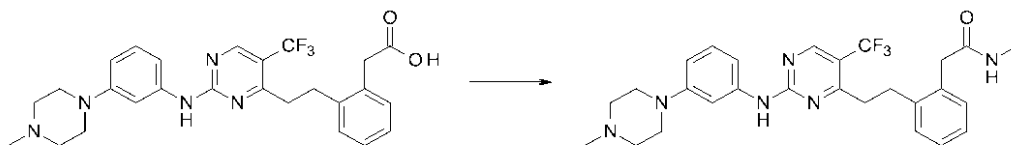
(f) 2- (2- (2- (2- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセトアミド (17)

2- (2- (2- (2- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) 酢酸 (I 68) (75.0 mg、169 μmol) を DMF (1 mL) に溶解させ、次に HATU (129 mg、339 μmol)、DIPEA (57 μL 、339 μmol) 及び塩化アンモニウム (181 mg、3.39 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残留物をエチルアセレートで希釈し、10% の NaHCO₃ で洗浄し、層を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、次に減圧下で蒸発させると、クリーム色の固形物が得られた。このクリーム色の固形物をシリカ上に吸着させ、シリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (0-10% の MeOH/DCM)、表題の化合物 (17) (23.3 mg、28%) がクリーム色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CD₃CN) δ 8.57 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.30-7.16 (m, 5H)、7.09 (d、J=8.0 Hz、1H)、6.71 (dd、J=8.2、1.9 Hz、1H)、3.61 (s, 2H)、3.27 (t、J=4.9 Hz、4H)、3.19-3.03 (m, 4H)、2.92 (bs, 4H)、2.91 (s, 3H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.43 分; m/z 499.7。

【0317】

実施例 18：N-メチル-2-（2-（2-（2-（（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセトアミド（18）

【化 7 4】



168

18

10

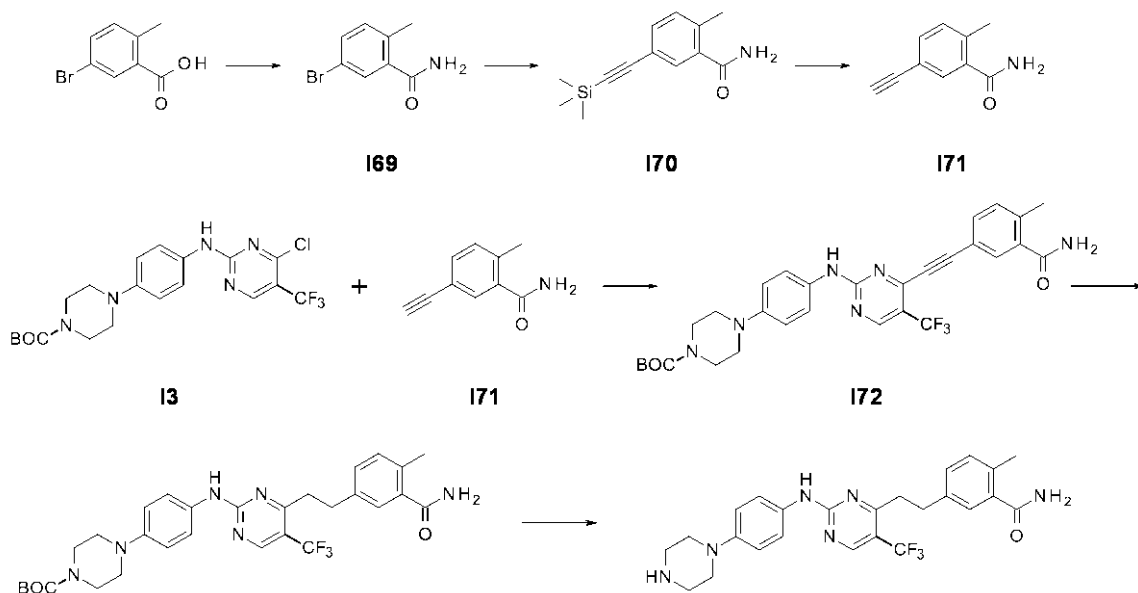
【0318】

2-（2-（2-（2-（（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）酢酸（I 68）（75.0 mg、169 μmol ）を DMF（1 mL）に溶解させ、次に HATU（129 mg、339 μmol ）、DIPEA（57 μL 、339 μmol ）及びメチルアミン（エタノール中、8.0 M；200 μL ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残留物をエチルアセテートで希釈し、10%の NaHCO₃ で洗浄し、層を分離し、有機層を乾燥させ（MgSO₄）、次に減圧下で蒸発させると、クリーム色の固形物が得られた。このクリーム色の固形物をシリカ上に吸着させ、シリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると（0-10%の MeOH/D 20 CM）、表題の化合物（18）（9.0 mg、10%）が固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、CD₃CN） δ 8.56（d、J=0.6 Hz、1H）、8.36-8.28（m、1H）、7.39（s、1H）、7.20（ddd、J=5.6、4.4、1.9 Hz、6H）、6.71-6.65（m、1H）、6.33-6.23（m、1H）、3.56（s、2H）、3.22-3.15（m、4H）、3.10（s、2H）、3.07（s、2H）、2.60（d、J=4.7 Hz、3H）、2.49-2.43（m、4H）。LCMS 法 C：保持時間 4.86 分；m/z 513.3。

【0319】

実施例 19：2-メチル-5-（2-（2-（（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）ベンズアミド（19）

【化 7 5】



I3

I71

I72

I73

19

【0320】

50

(a) 5-ブロモ-2-メチルベンズアミド (I 69)

DMF (8 mL) 中の5-ブロモ-2-メチル安息香酸 (0.538 g、2.50 mmol) 及びHATU (1.289 g、3.390 mmol) の混合物に、DIPEA (0.800 mL、4.59 mmol) を添加した。この混合物を10分間にわたって攪拌してからNH₄OH (0.50 mL) を添加し、次に16時間にわたって室温で攪拌し続けた。この混合物を水中に注ぎ、0℃で20分間にわたって冷却してから得られた沈殿物を真空濾過で回収すると、表題の化合物が得られた (I 69) (0.292 g、55%) ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.58 (d、J=2.1 Hz、1H)、7.45 (dd、J=8.2、2.1 Hz、1H)、7.12 (d、J=8.2 Hz、1H)、5.68 (bs、2H)、2.44 (s、3H)。LCMS法C：保持時間4.89分；m/z 214、216 [M+H]⁺。

10

【0321】

(b) 2-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアミド (I 70)

DMF (3 mL) 中の5-ブロモ-2-メチルベンズアミド (I 69) (0.292 g、1.36 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.049 g、0.070 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.054 g、0.21 mmol) 及びヨウ化銅 (0.036 g、0.19 mmol) の混合物にトリエチルアミン (0.570 mL、4.09 mmol) 及びトリメチルシリルアセチレン (0.210 mL、1.49 mmol) を添加し、得られた混合物をマイクロ波照射下、120℃で25分間にわたって加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると (0-20%のEtOAc/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 70) (0.190 g、60%) が得られた ; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 7.80 (s、1H)、7.40 (m、3H)、7.24 (d、J=7.9 Hz、1H)、2.36 (s、3H)、0.22 (s、9H)。

20

【0322】

(c) 5-エチニル-2-メチルベンズアミド (I 71)

0℃の、THF (4 mL) 中の2-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアミド (I 70) (0.190 g、0.819 mmol) の溶液に、THF (0.5 mL) 中の1.0 MのTBAF溶液を添加した。次に、この混合物をN₂下、0℃で10分間、次に室温で3時間にわたって攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、次に水で希釈した。得られた沈殿物を真空濾過で回収すると、表題の化合物 (I 71) (0.087 g、67%) が得られた ; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 7.80 (s、1H)、7.41 (m、3H)、7.25 (d、J=7.7 Hz、1H)、4.17 (s、1H)、2.36 (s、3H)。

30

【0323】

(d) tert-ブチル4-(4-((4-((3-カルバモイル-4-メチルフェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 72)

DMF (2 mL) 中の5-エチニル-2-メチルベンズアミド (I 71) (0.041 g、0.25 mmol)、tert-ブチル4-(4-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 3) (0.105 g、0.230 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.011 g、0.016 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.010 g、0.038 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.010 g、0.53 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (0.091 mL、0.65 mmol) を添加した。次に、この混合物をマイクロ波照射下、120℃で30分間にわたって加熱した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製すると (0-100%のEtOAc/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 72) (0.092 g、69%) が得られた ; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.24 (s、1H)、8.75 (s、1H)、8.31 (s、1H)、7.90 (s、1H)、7.58 (m、4H)

40

50

、7.39 (m, 1H)、6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H)、3.46 (dd, J=6.3, 3.3 Hz, 4H)、3.06 (m, 4H)、2.42 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間6.22分； m/z 581.2 [M+H]⁺。

【0324】

(e) tert-ブチル4-(4-(4-(3-カルバモイル-4-メチルフェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I73)

DMF (5 mL) 中の tert-ブチル4-(4-(4-(3-カルバモイル-4-メチルフェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I72) (0.092 g, 0.16 mmol) 及び10%のPd/C (0.116 g) の混合物を一晩、H₂雰囲気下で撹拌した。この混合物をセライトで濾過し、次に減圧下で濃縮した。次に、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し(0-100%のEtOAc/石油ベンジン、40-60℃)、生成物をメタノールでトリチュレートした。得られた沈殿物を真空濾過で回収すると、表題の化合物 (I73) (29.5 mg, 32%) が得られた；¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.00 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.55 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.33 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.16 (m, 2H)、6.94 (d, J=9.1 Hz, 2H)、3.46 (m, 4H)、3.04 (m, 8H)、2.32 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間6.18分； m/z 585.3 [M+H]⁺。

【0325】

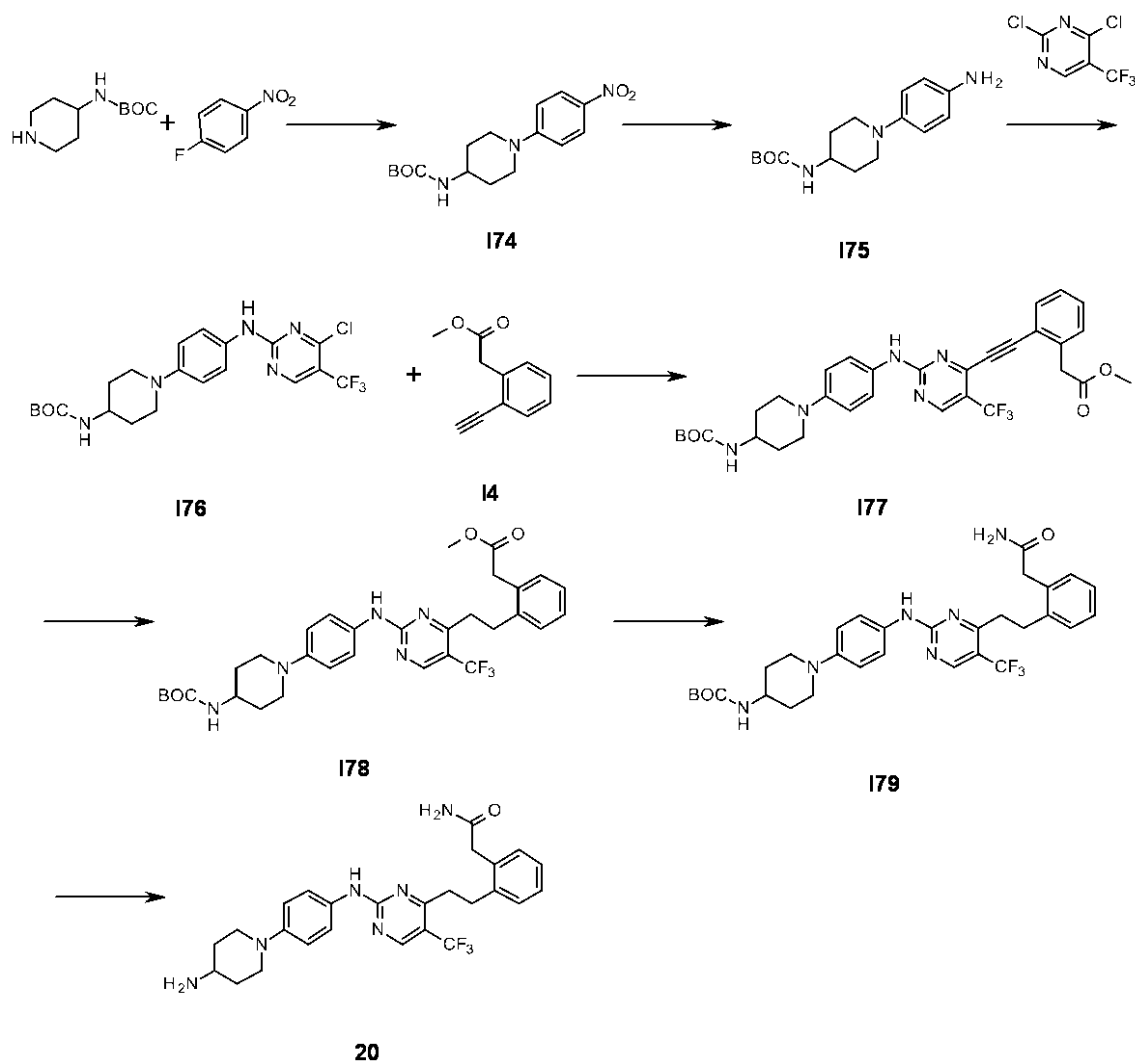
(f) 2-メチル-5-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンズアミド (19)

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル4-(4-(4-(3-カルバモイル-4-メチルフェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I73) (0.029 g, 0.054 mmol) にTFA (0.100 mL, 1.36 mmol) を添加し、この混合物を一晩(16時間)、室温で撹拌した。次に、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc (10 mL) に溶解させた。得られた有機懸濁液を10%のNaOH水溶液(10 mL)で洗浄し、水層をEtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を水(15 mL)で洗浄し、次に減圧下で濃縮した。残留物をDCM (4 mL) 及びTFA (0.200 mL) に溶解させ、一晩(16時間)撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、次にEtOAc (15 mL) で希釈した。得られた溶液を10%のNaOH水溶液(15 mL)で洗浄し、水層をEtOAc (15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水(20 mL)で洗浄し、次に相分離カートリッジを使用して乾燥させてから減圧下で濃縮すると、表題の化合物 (19) (5.1 mg, 21%) が得られた；¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.96 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H)、7.33 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.16 (m, 2H)、6.90 (d, J=9.1 Hz, 2H)、3.01 (m, 8H)、2.83 (m, 4H)、2.32 (s, 3H)。LCMS法C：保持時間4.76分； m/z 485.1 [M+H]⁺。

【0326】

実施例20：2-(2-(2-(2-(4-(4-アミノピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (20)

【化 7 6】



【0327】

(a) tert-ブチル(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I74)

tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(1.200g、5.992mmol)及び4-フルオロニトロベンゼン(0.705g、4.99mmol)を30mLのマイクロ波バイアルに入れ、次にアセトニトリル(20mL)、続いてジイソプロピルエチルアミン(1.778mL、9.986mmol)を添加した。この反応物をマイクロ波照射下、150℃で15分間にわたって加熱した。この反応混合物をEtOAc(200mL)及び2MのHCl水溶液(150mL)で希釈し、層を分離し、水層をEtOAc(2x100mL)で抽出し、有機物を合わせ、ブライン(150mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、表題の化合物(I74)(1.040g、65%)が黄色の固形物として得られた;¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO)δ 8.06-7.99(m、2H)、7.03-6.97(m、2H)、6.88(d、J=7.5Hz、1H)、4.01-3.93(m、2H)、3.62-3.47(m、1H)、3.13-3.02(m、2H)、1.85-1.74(m、2H)、1.44-1.30(m、11H)。

【0328】

(b) tert-ブチル(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I75)

tert-ブチル(1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I74)(1.038g、3.230mmol)を、ドライDMF(15mL)、Et

OAc (15 mL) 及び無水EtOH (15 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc (5 mL) 中の10%のPd/C (0.200 g) をこの溶液に添加し、雰囲気を水素ガス(バルーン)に変更した。この反応物をバルーンで封止し、室温で18時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc (5 x 10 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去するとピンク色の固形物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィにより、石油ベンジン中、0-80%のエチルアセテート、40-60℃のグラジエントで精製すると、表題の化合物(I75) (0.730 g, 78%) が紫-褐色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、4.55-4.41 (m, 1H)、3.64-3.32 (m, 5H)、2.72 (t, J = 11.0 Hz, 2H)、2.08-1.98 (m, 2H)、1.56 (ddd, J = 23.7, 11.3, 3.9 Hz, 2H)、1.45 (s, 9H)。LCMS法C: 保持時間0.38分; m/z 292.0 [M+H]⁺。

【0329】

(c) tert-ブチル(1-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I76)

2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(0.551 g, 2.54 mmol)を、1:1のt-BuOH:1,2-ジクロロエタン混合物(30 mL)中、0℃で攪拌した。ジエチルエーテル(2.903 mL, 2.903 mmol)中の1.0 MのZnCl₂溶液を慎重に10分間にわたって添加し、添加後、反応物を0℃で30分間にわたって攪拌し続けた。1:1のt-BuOH:1,2-ジクロロエタン(15 mL)中のtert-ブチル(1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I75) (0.705 g, 2.42 mmol)の溶液を15分間かけて0℃で滴加し、1:1のt-BuOH:1,2-ジクロロエタン(15 mL)中のNEt₃ (0.405 mL, 2.903 mmol)の溶液を15分間かけて滴加し、この反応物が室温まで温まるにまかせ、18時間にわたって攪拌した。有機溶媒を真空下で蒸発させ、未精製の油性の固形物を水(200 mL)に懸濁させ、この懸濁液を30分間にわたって超音波処理し、生成物を濾過により分離し、固形物を水(10 x 20 mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させた。この材料を更にシリカゲルクロマトグラフィにより、石油ベンジン中、0-50%のエチルアセテート、40-60℃のグラジエントで精製すると、表題の化合物(I76) (0.730 g, 64%) が黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.41 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、6.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、3.60 (d, J = 12.4 Hz, 2H)、2.69 (t, J = 10.9 Hz, 2H)、1.78 (d, J = 10.9 Hz, 2H)、1.54-1.34 (m, 11H)。LCMS法C: 保持時間6.36分; m/z 474.1 [M+H]⁺。

【0330】

(d) メチル2-(2-(2-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)アセテート(I77)

DMF (6 mL) 中のtert-ブチル(1-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I76) (550 mg, 1.17 mmol)、CuI (15 mg, 0.12 mmol)、トリフェニルホスフィン (31 mg, 0.117 mmol) 及びトリエチルアミン (487 µL, 3.50 mmol) の懸濁液を5分間にわたって10 mLのマイクロ波バイアルにおいて超音波処理し、これにPdCl₂(PPh₃)₂ (54.0 mg, 0.077 mmol) 及びメチル2-(2-エチニルフェニル)アセテート(I4) (305 mg, 1.75 mmol) を添加し、この反応物を120℃まで20分間にわたってマイクロ波照射下で加熱した。冷却後、この反応混合物をシリカゲル上でのクロマトグラフィに

グラジエント溶出（石油ベンジン中、0－100％のエチルアセテート、40－60℃）を用いて供すると、表題の化合物（I 77）及びホモカップリングされたアセチレンの混合物が得られ、これを更に精製することなく使用した。

【0331】

（e）メチル2－（2－（2－（2－（（4－（4－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－1－イル）フェニル）アミノ）－5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－4－イル）エチル）フェニル）アセテート（I 78）

DMF（10 mL）及びトリエチルアミン（1 mL）中の未精製メチル2－（2－（2－（（4－（4－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－1－イル）フェニル）アミノ）－5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－4－イル）エチル）フェニル）アセテート（I 77）の溶液に20％のPd（OH）₂（0.92 g）を添加し、得られた懸濁液を室温で一晩、水素雰囲気下で攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキをEtOAc（3 x 75 mL）で洗浄した。合わせた濾液を蒸発乾固させると褐色の固形物が得られ、これをMeOH（25 mL）に懸濁させ、次に超音波処理した。得られた懸濁液を濾過すると、表題の化合物（I 78）（211 mg、29％）が黄褐色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 9.97（s、1H）、8.60（s、1H）、7.55（d、J = 9.0 Hz、2H）、7.29－7.15（m、4H）、6.96－6.78（m、3H）、3.76（s、2H）、3.64－3.49（m、5H）、3.38（s、2H）、3.11－3.00（m、2H）、3.00－2.91（m、2H）、2.68（t、J = 12.0 Hz、2H）、1.80（d、J = 10.7 Hz、2H）、1.48（ddd、J = 15.0、12.2、3.5 Hz、2H）、1.39（s、9H）。LCMS法C：保持時間5.87分；m/z 614 [M+H]⁺。

【0332】

（f）tert－ブチル（1－（4－（（4－（2－（2－アミノ－2－オキソエチル）フェネチル）－5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－2－イル）アミノ）フェニル）ピペリジン－4－イル）カルバメート（I 79）

水酸化リチウム－水和物（43.0 mg、1.03 mmol）を、THF（10 mL）、MeOH（1.0 mL）及び水（1.5 mL）中のメチル2－（2－（2－（2－（（4－（4－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－1－イル）フェニル）アミノ）－5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－4－イル）エチル）フェニル）アセテート（I 78）（211 mg、0.344 mmol）の懸濁液に添加し、得られた混合物を室温で16時間にわたって攪拌した。有機物を真空下で除去し、次に2 MのNaOH水溶液（100 mL）を添加した。得られた溶液をEtOAc（2 x 100 mL）で抽出し、次に、合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、溶媒を真空下で除去すると、白色の固形物が得られた。この固形物をドライTHF（10 mL）及びドライDMF（2 mL）に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（72 mg、0.53 mmol）、EDCI（101 g、0.529 mmol）及びN，N－ジイソプロピルエチルアミン（246 µL、1.41 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で10分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム（203 mg、2.12 mmol）を1回で添加し、この反応物を室温で3日間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc（100 mL）及び飽和NaHCO₃水溶液（100 mL）に溶解させた。層を分離し、水層をEtOAc（70 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（2 x 100 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空下で濃縮すると黄色の固形物が得られ、これを少量のアセトンに溶解させ、石油ベンジン、40－60℃で沈殿させると、表題の化合物（I 79）（138 mg、65％）が黄色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 9.97（s、1H）、8.60（s、1H）、7.56（d、J = 8.9 Hz、2H）、7.44（s、1H）、7.27－7.12（m、4H）、6.96－6.81（m、4H）、3.58（d、J = 12.7 Hz、2H）、3.50（s、2H）、3.15－

2.93 (m、J=15.2、6.3 Hz、4H)、2.67 (t、J=12.0 Hz、2H)、1.79 (d、J=11.4 Hz、2H)、1.55–1.42 (m、2H)、1.39 (s、9H)。LCMS法C：保持時間5.30分； m/z 599 [M+H]⁺。

【0333】

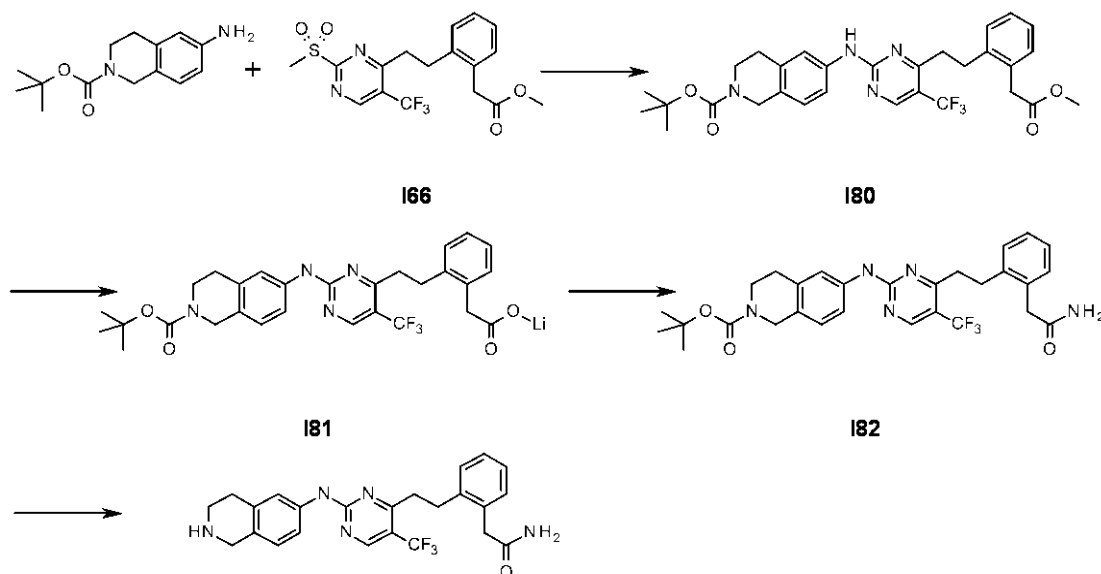
(g) 2-(2-(2-(2-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(20)

tert-ブチル(1-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(I79)(138mg、0.231mmol)を、ドライジクロロメタン(10mL)に窒素雰囲気下で添加した。トリフルオロ酢酸(1.0mL、13mmol)をこの溶液に添加し、この反応物を室温で一晩、攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、EtOAc(50mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(50mL)を残留物に添加し、層を分離した。水層をEtOAc(50mL)で抽出し、合わせた有機物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮すると黄色の固形物が得られ、これをアセトン(約2mL)に溶解させ、石油ベンジン、40–60℃で沈殿させると、表題の化合物(20)(47mg、41%)が白色の固形物として得られた；¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 9.96 (d、J=6.3 Hz、1H)、8.60 (d、J=1.4 Hz、1H)、7.56 (t、J=7.8 Hz、2H)、7.44 (s、1H) 7.32–7.10 (m、4H)、7.03–6.84 (m、3H)、3.70–3.53 (m、2H)、3.50 (s、2H)、3.18–2.91 (m、4H)、2.85–2.60 (m、J=34.4、8.4 Hz、3H)、1.84–1.70 (m、2H)、1.69–1.54 (m、J=15.3、6.6 Hz、2H)。LCMS法C：保持時間4.64分； m/z 499 [M+H]⁺。

【0334】

実施例21：2-(2-(2-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(21)

【化77】



【0335】

(a) tert-ブチル6-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(I80)

tert-ブチル6-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(0.500g, 2.01mmol)、メチル2-(2-(2-(2-(メチルスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(I66)(0.675g, 1.68mmol)、トリフルオロエタノール(3mL)及びTFA(0.3mL)をマイクロ波管に入れ、2分間にわたって超音波処理し、次にマイクロ波照射下、100℃で20分間にわたって加熱した。冷却した混合物を濃縮し、トルエン(3x20mL)で同時蒸発させ、メタノール中の10gSCXカートリッジにロードした。このカートリッジをメタノール(200mL)、次に1%のメタノールメチルアミン(200mL)を使用した溶出に供した。このメタノールメチルアミン溶出液を濃縮すると、褐色のオイル(0.850g)が得られた。このオイルをDCM(5mL)に溶解させ、Boc無水物(549mg, 2.52mmol)を添加した。得られた混合物を18時間にわたってオイルバブラで攪拌し、次にDCM(50mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。水層をDCM(2x50mL)で抽出し、合わせたDCM相を乾燥させ(相分離フィルタ)、蒸発させた。クロマトグラフィ(Isolera、40gシリカカートリッジ、0-50%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)により、表題の化合物(I80)(520mg, 54%)が黄色のシロップとして得られた;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.54(s, 1H)、7.45(s, 2H)、7.38(s, 1H)、7.28-7.18(m, CDCl₃とオーバーラップ)、7.10(d, J=8.5Hz, 1H)、4.56(s, 2H)、3.75(s, 2H)、3.70-3.62(m, 5H)、3.17-3.03(m, 4H)、2.85(t, J=5.6Hz, 2H)、1.50(s, 9H)。LCMS法C: 保持時間6.93分; m/z 571.1 [M+H]⁺、m/z 515.0 [M+*t*Bu+2H]⁺。

【0336】

(b) リチウム2-(2-(2-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート(I81)

tert-ブチル6-((4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(I80)(520mg, 0.91mmol)をTHF(20mL)に溶解させ、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(76mg, 1.8mmol)の溶液を添加した。18時間後、THFを減圧下で除去し、混合物を水(10mL)で希釈し、エチルアセテート(3x50mL)で抽出した。合わせたエチルアセテート相をブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物(I81)(414mg, 収率81%)が黄色の固形物として得られた;¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ 10.36(s, 1H)、8.65(s, 1H)、7.64(s, 1H)、7.59(d, J=8.4Hz, 1H)、7.20-7.02(m, 5H)、4.45(s, 2H)、3.54(t, J=5.8Hz, 2H)、3.17(s, 2H)、3.14-2.98(m, 4H)、2.76(t, J=5.7Hz, 2H)、1.43(s, 9H)。LCMS法C: 保持時間6.51分; m/z 557.1 [M-Li+2H]⁺、501.1 [M-*t*Bu-Li+3H]⁺、457.1 [M-Li-Boc+3H]⁺; m/z 555.1 [M-Li]⁻。

【0337】

(c) tert-ブチル6-((4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(I82)

リチウム2-(2-(2-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル

) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 8 1) (205 mg、0.37 mmol) を DMF (3 mL) に溶解させ、HATU (154 mg、0.41 mmol) を添加した。3 分間の攪拌後、炭酸アンモニウム (212 mg、2.20 mmol) 及び DIPEA (0.26 mL、1.5 mmol) を添加し、この混合物を室温で 18 時間にわたって攪拌した。得られた混合物を水 (50 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) に添加し、次にエチルアセテート (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発乾固させた。残留物をクロマトグラフィに供し (12 g シリカカートリッジ、0-100% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60 °C)、生成物をジエチルエーテルでトリチュレートすると、表題の化合物 (I 8 2) (138 mg、67%) がオフホワイトの発泡体として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.53 (s、1H)、7.57 (s、1H)、7.43 (d、J = 8.9 Hz、2H)、7.29-7.26 (m、CHCl₃ とオーバーラップ)、7.10 (d、J = 8.4 Hz、1H)、5.36 (d、J = 14.4 Hz、2H)、4.55 (s、2H)、3.73 (s、2H)、3.65 (s、2H)、3.15-3.04 (m、4H)、2.85 (t、J = 5.8 Hz、2H)、1.50 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 6.36 分; m/z 556.1 [M+H]⁺、500.0 [M-tBu+2H]⁺、456.1 [M-Boc+2H]⁺; m/z 554.2 [M-H]⁻。

10

【0338】

(d) 2-(2-(2-(2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセトアミド (21)

20

tert-ブチル 6-((4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル) フェネチル)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート (I 8 2) (136 mg、0.245 mmol)、DCM (10 mL) 及び TFA (1 mL) を一緒に室温で攪拌した。3 時間後、この溶液を濃縮し、残留物を 1 M の水酸化ナトリウム (25 mL) で処理した。得られた懸濁液をエチルアセテート (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ蒸発させると、表題の化合物 (21) (81.6 mg、収率 74%) が白色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.06 (s、1H)、8.65 (s、1H)、7.51 (s、1H)、7.48 (dd、J = 8.3、2.1 Hz、1H)、7.42 (s、1H)、7.26-7.21 (m、1H)、7.19-7.13 (m、3H)、6.96 (d、J = 8.3 Hz、1H)、6.90 (s、1H)、3.81 (s、2H)、3.49 (s、2H)、3.17 (d、J = 3.1 Hz、1H)、3.14-3.06 (m、2H)、3.05-2.97 (m、2H)、2.94 (t、J = 5.9 Hz、2H)、2.67 (t、J = 5.6 Hz、2H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.76 分; m/z 456.1 [M+H]⁺; m/z 454.1 [M-H]⁻。

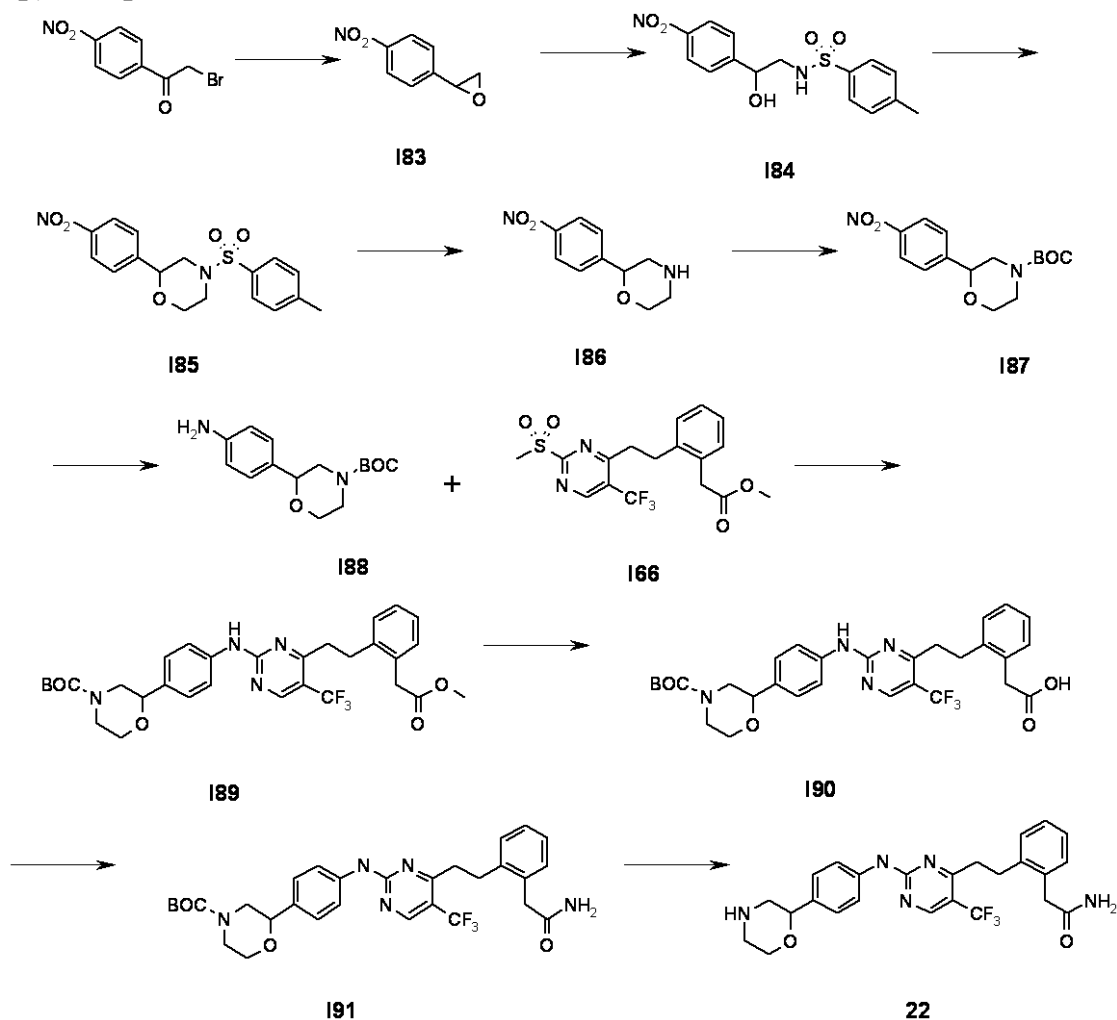
30

【0339】

実施例 22: 2-(2-(2-(2-(4-(モルホリン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセトアミド (22)

40

【化 7 8】



【0340】

(a) 2-(4-ニトロフェニル)オキシラン (I83)

2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (1.9 g、7.9 mmol) をメタノール (30 mL) 中で攪拌し、この懸濁液を氷浴で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (0.33 g、8.7 mmol) を1回で添加し、5分後、氷浴を除去し、混合物を室温で攪拌した。3時間後、炭酸カリウム (1.1 g、7.9 mmol) を添加し、この混合物を室温で更に16時間にわたって攪拌した。メタノールを蒸発させ、水 (50 mL) を添加し、この混合物をDCM (3 x 100 mL) で抽出した。合わせたDCM相をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物 (I83) (1.296 g、収率99%) が黄色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25–8.18 (m, 2H)、7.50–7.41 (m, 2H)、3.96 (dd, $J = 4.1, 2.5$ Hz, 1H)、3.23 (dd, $J = 5.5, 4.1$ Hz, 1H)、2.78 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H)。LCMS法C: 保持時間5.42分。

【0341】

(b) N-(2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (I84)

トシルアミド (0.69 g、4.0 mmol)、2-(4-ニトロフェニル)オキシラン (I83) (0.33 g、2.0 mmol)、ベンジルトリエチル塩化アンモニウム (46 mg、0.20 mmol) 及び炭酸カリウム (28 mg、0.20 mmol) をジオキサン (1.0 mL) に懸濁させ、得られた混合物を90℃で攪拌した。4時間後、この混合物を室温まで冷却し、DCM (15 mL) に注いだ。得られた混合物を濾過し、蒸発

させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (Isolera、40 g シリカカートリッジ、0-100% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 84) がオレンジ色の固形物として得られた (363 mg、収率38%) ; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 8.19-8.13 (m、2H)、7.64-7.59 (m、2H)、7.57-7.52 (m、2H)、7.34 (d、 $J=7.9$ Hz、2H)、7.27 (s、1H)、5.82 (d、 $J=4.5$ Hz、1H)、4.71 (dd、 $J=10.7$ 、6.0 Hz、1H)、2.92 (td、 $J=6.2$ 、1.7 Hz、2H)、2.36 (s、3H)。LCMS 法C：保持時間5.55分、 m/z 335.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0342】

(c) 2-(4-ニトロフェニル)-4-トシルモルホリン (I 85)

N-(2-ヒドロキシ-2-(4-ニトロフェニル)エチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (I 84) (0.610 g、1.34 mmol) を DCM (20 mL) 中で5分間にわたって超音波処理し、0℃まで窒素下で冷却した。NaH (0.220 g、5.44 mmol) の60%分散液を添加し、この混合物を5分間にわたって攪拌してから (2-プロモエチル) ジフェニルスルホニウムトリフルオロメタンスルホネート (1.21 g、2.72 mmol) を添加した。この混合物を17時間にわたって攪拌し、この間に冷却浴を室温にした。エチルアセテート (200 mL)、飽和塩化アンモニウム (80 mL) 及び水 (20 mL) を添加し、層を分離した。水相をエチルアセテート (2 x 100 mL) で抽出し、合わせたエチルアセテート相をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (Isolera、40 g シリカカートリッジ、0-40% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 85) (433 mg、88%) が白色の固形物として得られた ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.22-8.18 (m、2H)、7.63-7.59 (m、2H)、7.52-7.48 (m、2H)、7.33 (dd、 $J=8.5$ 、0.6 Hz、2H)、4.71 (dd、 $J=10.2$ 、2.6 Hz、1H)、4.10 (ddd、 $J=11.6$ 、3.4、1.4 Hz、1H)、3.87 (td、 $J=11.6$ 、2.7 Hz、1H)、3.82-3.77 (m、1H)、3.65 (ddt、 $J=11.6$ 、2.8、1.6 Hz、1H)、2.51 (td、 $J=11.6$ 、3.4 Hz、1H)、2.43 (s、3H)、2.18 (dd、 $J=11.5$ 、10.3 Hz、1H)。LCMS 法C：保持時間6.20分 ; m/z 363.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0343】

(d) 2-(4-ニトロフェニル)モルホリン (I 86)

2-(4-ニトロフェニル)-4-トシルモルホリン (I 85) (430 mg、1.19 mmol)、フェノール (670 mg、7.12 mmol) 及び33%のHBr/AcOH (2.2 mL) の混合物を、封止した管 (マイクロ波管、慣用の加熱) 内で75℃で20時間にわたって加熱した。冷却した混合物を濃縮し、残留物をメタノール中の10 g SCXカートリッジにロードした。このカートリッジをメタノール (200 mL) で洗浄し、次に1%のメタノールメチルアミン (100 mL) での溶出に供した。メチルアミン溶出液を蒸発させると、表題の化合物 (I 86) (204 mg、83%) が黄色のオイルとして得られた ; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.27-8.18 (m、2H)、7.57-7.51 (m、2H)、4.63 (dd、 $J=10.3$ 、2.5 Hz、1H)、4.13-4.04 (m、1H)、3.82 (td、 $J=11.3$ 、3.1 Hz、1H)、3.13 (dd、 $J=12.3$ 、2.5 Hz、1H)、3.06-2.92 (m、2H)、2.74 (dd、 $J=12.3$ 、10.3 Hz、1H)。LCMS 法C：保持時間1.49、1.58分 ; m/z 209.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0344】

(e) tert-ブチル 2-(4-ニトロフェニル)モルホリン-4-カルボキシレート (I 87)

2-(4-ニトロフェニル)モルホリン (I 86) (200 mg、0.961 mmol)

）をDCM（5 mL）に溶解させ、次にDMAP（12 mg、10 mol %）及びBoc無水物（0.265 mL、1.15 mmol）を添加した。1時間後、この混合物をDCM（20 mL）で希釈し、水（20 mL）で洗浄した。水相をDCM（2 x 20 mL）で抽出し、合わせたDCM抽出物を乾燥させ（疎水性フリット）、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると（12 g シリカカートリッジ、0-40 %のエチルアセテート／石油ベンジン、40-60 °C）、表題の化合物（I 87）（0.230 g、78 %）が白色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.26-8.19（m、2H）、7.60-7.53（m、2H）、4.53（dd、J=10.5、2.6 Hz、1H）、4.17（br s、1H）、4.05（dd、J=11.5、2.4 Hz、1H）、3.97（br s、1H）、3.70（td、J=11.7、2.8 Hz、1H）、3.06（t、J=11.2 Hz、1H）、2.84-2.67（m、1H）、1.49（s、9H）。LCMS法C：保持時間6.23分；m/z 209.1 [M-Boc+2H]⁺。

【0345】

（f）tert-ブチル2-（4-アミノフェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（I 88）

tert-ブチル2-（4-ニトロフェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（I 87）（100 mg、0.324 mmol）、活性炭（20 mg）、塩化鉄（III）六水和物（9 mg、10 mol %）、メタノール（1 mL）及びヒドラジン水和物（162 mg、50 %で1.62 mmol）を一緒に5時間にわたって還流させた。この混合物をコットンで濾過し、コットンをDCM（5 mL）で洗浄した。濾液を蒸発させ、95 %のエタノール（3 mL）及びエチルアセテート（2 mL）に再度溶解させた。水（1 mL）中の塩化アンモニウム（173 mg、3.24 mmol）の溶液、続いてインジウム粉末（153 mg、1.30 mmol）を添加した。この混合物を4時間にわたって還流させ、次に濾過した。回収した固形物をDCM（20 mL）で洗浄し、次に合わせた濾液を水（10 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム（10 mL）で希釈した。水相をDCM（2 x 25 mL）で洗浄し、合わせたDCM抽出物を乾燥させ（相分離フィルタ）、蒸発させた。残留物を95 %のエタノール（3 mL）に溶解させ、還流させながら更に水（1 mL）中のインジウム粉末（153 mg、1.30 mmol）及び塩化アンモニウム（173 mg、3.24 mmol）で処理した。3時間後、この混合物を水（10 mL）で希釈し、濾過した。回収した固形物を順次エチルアセテート（25 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム（10 mL）で洗浄した。濾液水相を分離し、エチルアセテート（2 x 25 mL）で洗浄した。合わせた有機抽出物をブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると（12 g シリカカートリッジ、0-100 %のエチルアセテート／石油ベンジン、40-60 °C）、表題の化合物（I 88）（51.4 mg、収率57 %）の黄色のオイルとして得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 7.19-7.12（m、2H）、6.71-6.63（m、2H）、4.33-4.25（m、1H）、4.03-3.85（m、3H）、3.73-3.60（m、3H）、3.02（s、1H）、2.84（s、1H）。LCMS法C：保持時間4.72分；m/z 179.1 [M-Boc+2H]⁺。

【0346】

（g）tert-ブチル2-（4-（（4-（2-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェネチル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（I 89）

tert-ブチル2-（4-アミノフェニル）モルホリン-4-カルボキシレート（I 88）（50 mg、0.18 mmol）及びメチル2-（2-（2-（2-（メチルスルホニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセテート（I 67）（72 mg、0.18 mmol）を、トリフルオロエタノール（1.2 mL）及びTFA（0.12 mL）中、マイクロ波照射下（100 °C／20分）で加熱した。この混合物を濃縮し、トルエンから蒸発させ、メタノール（1 mL）中の5 g SC

10

20

30

40

50

Xカートリッジにロードした。このカートリッジをメタノール（50 mL）で洗浄し、次に1%のメチルアミン／メタノール（50 mL）での溶出に供した。塩基性溶出液を濃縮し、ジクロロメタン（5 mL）に溶解させた。Boc無水物（0.062 mL、0.27 mmol）を添加し、この混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。混合物をシリカゲル上に蒸発させ、クロマトグラフィに供すると（12 gシリカカートリッジ、0–60%のエチルアセテート／石油ベンジン、40–60℃）、表題の化合物（I 89）（46 mg、収率42%）が淡黄色のオイルとして得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.55（s、1H）、7.64（d、J=8.6 Hz、2H）、7.47（s、1H）、7.37（d、J=8.5 Hz、2H）、7.29–7.18（m、CHCl₃とのオーバーラップ）、4.41（d、J=8.4 Hz、1H）、4.08（m、3H）、3.76（s、2H）、3.73–3.64（m、4H）、3.16–2.98（m、5H）、2.85（s、1H）、1.51–1.47（m、9H）。LCMS法C：保持時間6.88分；m/z 601.1 [M+H]⁺、545.1 [M–tBu+2H]⁺。

【0347】

(h) 2–(2–(2–(2–((4–(4–(tert–ブトキシカルボニル)モルホリン–2–イル)フェニル)アミノ)–5–(トリフルオロメチル)ピリミジン–4–イル)エチル)フェニル)酢酸（I 90）

tert–ブチル 2–(4–((4–(2–(2–メトキシ–2–オキソエチル)フェネチル)–5–(トリフルオロメチル)ピリミジン–2–イル)アミノ)フェニル)モルホリン–4–カルボキシレート（I 89）（46 mg、0.077 mmol）をTHF（2 mL）に溶解させ、水（0.5 mL）中の水酸化リチウム水和物（6.0 mg、0.15 mmol）を添加した。18時間後、この混合物を濃縮し、水（5 mL）で希釈し、pHを3に6MのHClで調節した。この混合物をエチルアセテート（3 x 10 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ蒸発させると、表題の化合物（I 90）（39 mg、収率85%）が淡黄色のシロップとして得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.52（s、1H）、7.54（d、J=8.4 Hz、2H）、7.35–7.27（m、4H）、4.38（d、J=10.1 Hz、1H）、4.07–3.80（m、5H）、3.67（td、J=11.7、2.7 Hz、1H）、3.06（s、4H）、2.84（s、2H）、1.47（s、9H）。LCMS法C：保持時間6.49分；m/z 587.1 [M+H]⁺、531.0 [M–tBu+2H]⁺、487.1 [M–Boc+2H]⁺；m/z 585.2 [M–H][–]。

【0348】

(i) tert–ブチル 2–(4–((4–(2–(2–アミノ–2–オキソエチル)フェネチル)–5–(トリフルオロメチル)ピリミジン–2–イル)アミノ)フェニル)モルホリン–4–カルボキシレート（I 91）

2–(2–(2–(2–((4–(4–(tert–ブトキシカルボニル)モルホリン–2–イル)フェニル)アミノ)–5–(トリフルオロメチル)ピリミジン–4–イル)エチル)フェニル)酢酸（I 90）（39 mg、0.066 mmol）をDMF（3 mL）に溶解させ、炭酸アンモニウム（38 mg、0.40 mmol）、HATU（28 mg、0.073 mmol）及びDIPEA（0.046 mL、0.27 mmol）を添加した。この黄色の混合物を室温で18時間にわたって攪拌し、次に水（30 mL）及びブライン（10 mL）に添加した。この混合物をエチルアセテート（3 x 30 mL）で抽出し、合わせたエチルアセテート相をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると（4 g失活シリカカートリッジ、0–100%のエチルアセテート／石油ベンジン中の1%のイソプロピルアミン、40–60℃）、表題の化合物（I 91）（23.3 mg、収率60%）が無色のガラスとして得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.53（s、1H）、7.78（s、1H）、7.61（d、J=8.4 Hz、2H）、7.37（d、J=8.5

10

20

30

40

50

H z、2 H)、7. 31-7. 19 (m、5 H、CHCl₃とオーバーラップ)、5. 58 (s、1 H)、5. 42 (s、1 H)、4. 40 (d、J=8. 5 H z、1 H)、4. 08-3. 84 (m、3 H)、3. 74-3. 63 (m、3 H)、3. 16-3. 00 (m、5 H)、2. 85 (s、1 H)、1. 48 (s、9 H)。LCMS法C：保持時間6. 29分；m/z 586. 1 [M+H]⁺、530. 1 [M-t Bu+2H]⁺、608. 1 [M+Na]⁺；m/z 584. 1 [M-H]⁻。

＊カートリッジは、3体積のエチルアセテート中の1%のイソプロピルアミンで処理し、続いて3体積（グラジエント：100-0%）のエチルアセテート／石油ベンジン、40-60℃中の1%のイソプロピルアミンですすぐことで失活させた。

【0349】

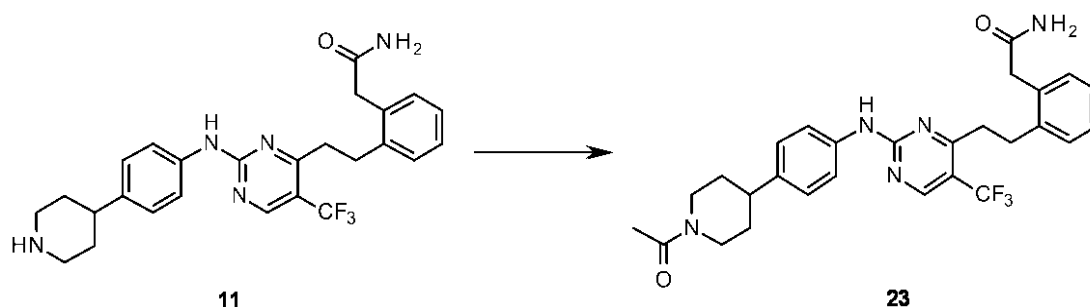
(j) 2-(2-(2-(2-(4-(モルホリン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(22)

tert-ブチル 2-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)モルホリン-4-カルボキシレート(I91)(23 mg、0. 039 mmol)を、DCM(3 mL)及びTFA(0. 3 mL)と共に攪拌した。18時間後、この混合物を濃縮し、残留物を10%のNaOH水溶液(1 mL)及びブライン(1 mL)に懸濁させた。この混合物をエチルアセテート(5 x 3 mL)で抽出し、合わせたエチルアセテート相をブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ蒸発させると、表題の化合物(22)(17 mg、89%)が白色の固形物として得られた；¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ 10. 19 (s、1 H)、8. 67 (s、1 H)、7. 74-7. 67 (m、2 H)、7. 42 (s、1 H)、7. 27 (d、J=8. 6 H z、2 H)、7. 25-7. 21 (m、1 H)、7. 19-7. 14 (m、3 H)、6. 91 (s、1 H)、4. 32 (dd、J=10. 1、2. 1 H z、1 H)、3. 86 (d、J=10. 9 H z、1 H)、3. 58 (dt、J=11. 2、7. 2 H z、1 H)、3. 50 (s、2 H)、3. 15-2. 98 (m、4 H)、2. 89 (dd、J=12. 3、2. 2 H z、1 H)、2. 72 (d、J=5. 2 H z、2 H)。LCMS法C：保持時間4. 75分；m/z 486. 1 [M+H]⁺、508. 0 [M+Na]⁺；m/z 484. 1 [M-H]⁻。

【0350】

実施例23：2-(2-(2-(2-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド

【化79】



【0351】

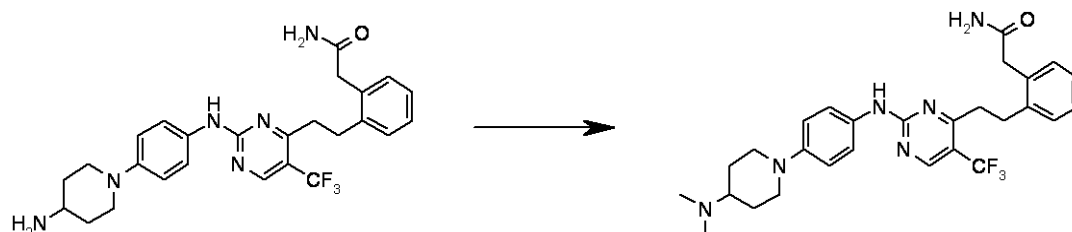
トリエチルアミン(34. 6 μL、0. 248 mmol)及び無水酢酸(23. 4 μL、0. 248 mmol)を、DMF(10 mL)中の2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド(11)(30 mg、0. 062 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を室温で20時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc(20 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(20 mL

L)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。この溶液を濾過し、真空下で濃縮すると白色の固形物が得られ、これをDCM (約2 mL)及びシクロヘキサン (約10 mL)に懸濁させた。この懸濁液を濾過すると、表題の化合物 (23) (24 mg、72%)がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.14 (s、1H)、8.66 (s、1H)、7.71–7.63 (m、2H)、7.42 (s、1H)、7.27–7.12 (m、6H)、6.91 (s、1H)、4.57–4.48 (m、1H)、3.93–3.90 (m、1H)、3.50 (s、2H)、3.16–3.06 (m、3H)、3.06–2.97 (m、2H)、2.77–2.65 (m、1H)、2.62–2.51 (m、ピークは溶媒により不明瞭になった)、2.03 (s、3H)、1.81–1.74 (m、2H)、1.57 (qd、J = 12.6、4.2 Hz、1H)、1.49–1.35 (m、1H); LCMS法C: 保持時間5.89分; m/z 526 [M+H]⁺。

【0352】

実施例24: 2-(2-(2-(2-(4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (24)

【化80】



20

24

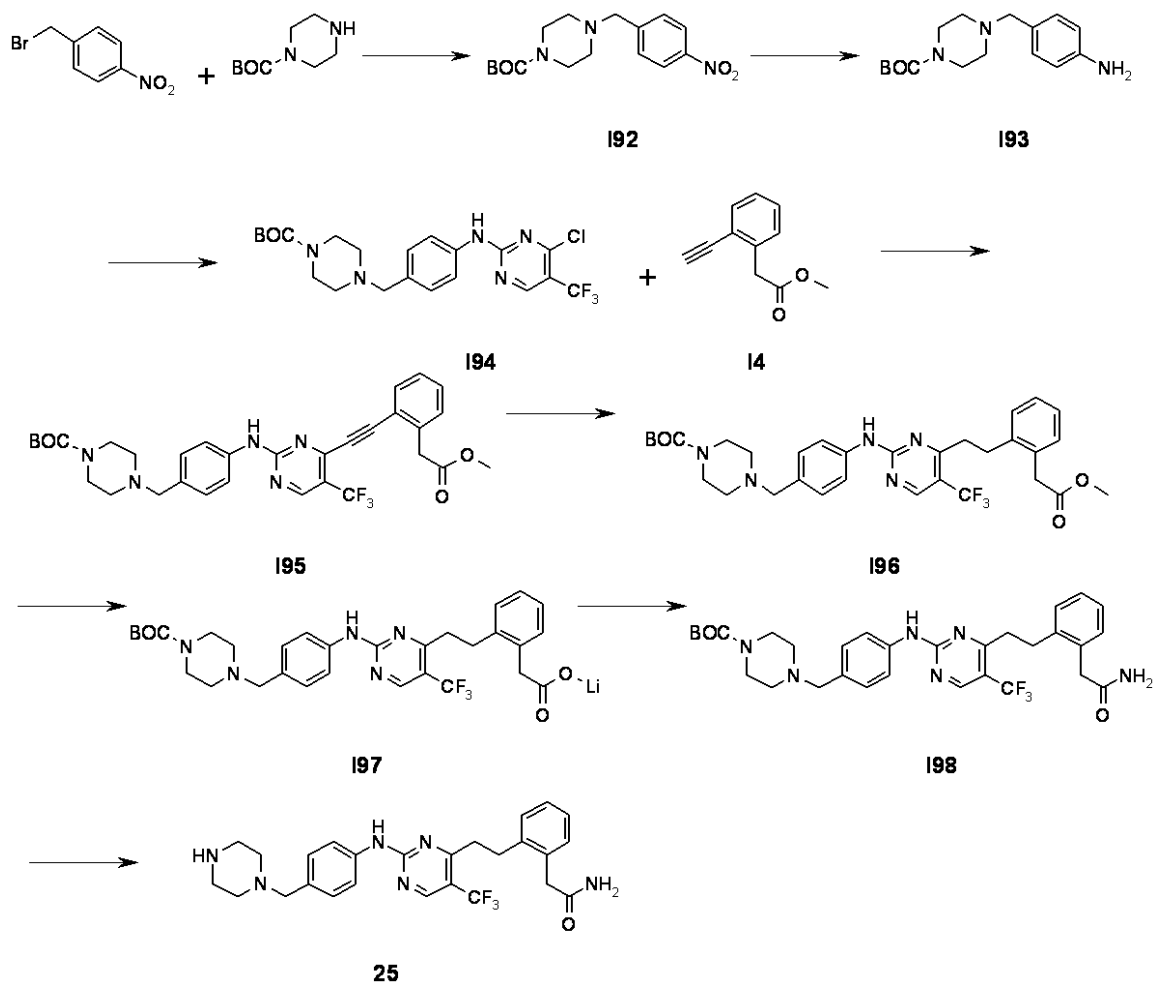
【0353】

無水メタノール (2 mL) 中の2-(2-(2-(2-(4-(4-アミノピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (20) (30 mg、0.060 mmol)の懸濁液に、37%のホルムアルデヒド水溶液 (7 μL、0.06 mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.038 g、0.18 mmol)を窒素雰囲気下で添加した。得られた懸濁液を室温で2.5時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (50 mL)と水 (50 mL)との間で分配した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空下で除去すると、未精製で黄色のオイルが得られた。この未精製のオイルをシリカゲル上でのクロマトグラフィに供すると (Biota g e I s o l e r a : EtOAc中、0–100%のMeOH)、表題の化合物 (24) (11 mg、35%)が黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOD) δ 8.51 (s、1H)、7.57–7.51 (m、2H)、7.31–7.18 (m、4H)、7.04–6.99 (m、2H)、3.76–3.67 (m、4H)、3.20–3.13 (m、2H)、3.09–3.03 (m、J = 9.9、5.5 Hz、2H)、2.76–2.64 (m、2H)、2.34 (s、7H)、2.01 (d、J = 12.7 Hz、2H)、1.66 (qd、J = 12.4、3.9 Hz、2H)。LCMS法C: 保持時間4.77分; m/z = 527 [M+1]⁺。

【0354】

実施例25: 2-(2-(2-(2-(4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (25)

【化 8 1】



10

20

【0355】

(a) tert-ブチル 4-(4-ニトロベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I 92)

30

1-(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン (1.08 g, 5.00 mmol) を、力強く攪拌した DMF (5 mL) 中の tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.02 g, 5.50 mmol) 及び炭酸ナトリウム (0.583 g, 5.50 mmol) の混合物に室温で添加し、得られた混合物を 2 時間にわたって攪拌した。水 (25 mL) を添加し、得られた懸濁液を 5 分間にわたって静置し、次に濾過した。回収した固形物を水 (25 mL) で洗浄し、空気乾燥させると、表題の化合物 (I 92) (1.523 g、収率 95%) が得られた；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32–8.10 (m, 2H)、7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、3.59 (s, 2H)、3.52–3.39 (m, 4H)、2.43–2.34 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)。LCMS 法 C：保持時間 4.58 分、m/z 266.1 [M-tBu + 2H]⁺、222.1 [M-Boc + 2H]⁺。

40

【0356】

(b) tert-ブチル 4-(4-アミノベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I 93)

tert-ブチル 4-(4-ニトロベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I 92) (0.500 g, 1.56 mmol)、エチルアセテート (100 mL) 及び 10% の Pd/C (150 mg) を水素雰囲気下、50 psi で振盪させた。2 時間後、この混合物をセライトで濾過し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィに供すると (12 g シリカカートリッジ、0–60% のエチルアセテート/石油ベンジン、40–60°C)、表題の化合物 (I 93) (327 mg、収率 72%) が白色の固形物として得られた；¹H

50

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11–7.05 (m, 2H)、6.67–6.61 (m, 2H)、3.62 (s, 2H)、3.43–3.37 (m, 6H)、2.40–2.30 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間1.80分；m/z 292.1 [M+H]⁺。

【0357】

(c) tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I94)

1:1のジクロロエタン：tert-ブタノール中の2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.546 g、2.52 mmol)を、0℃に窒素下で冷却した。1.0Mのジエチルエーテル (3.43 mL、3.34 mmol)中の塩化亜鉛 (I1)の溶液を添加し、この混合物を1時間にわたって0℃で攪拌した。1:1のジクロロエタン：tert-ブタノール (20 mL)中のtert-ブチル4-(4-アミノベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I93) (0.667 g、2.29 mmol)を30分かけて、続いて1:1のジクロロエタン：tert-ブタノール (10 mL)中のトリエチルアミン (0.351 mL、2.52 mmol)を滴加した。この混合物を一晩攪拌し、この間に氷浴を室温にした。この混合物をシリカゲル上に濃縮し、クロマトグラフィに供すると (40 gシリカカートリッジ、0–100%のエチルアセテート／石油ベンジン、40–60℃) 残留物が得られ、これを石油ベンジン、40–60℃でトリチュレートすると、表題の化合物 (I94) (0.976 g、90%)がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ 8.68 (d、J=0.6 Hz、1H)、7.85 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.51 (d、J=8.6 Hz、2H)、4.30 (s、2H)、3.27–3.00 (br、溶媒とオーバーラップ)、1.47 (s、9H)。LCMS法C：5.08分；m/z 472.1 [M+H]⁺；m/z 470.1 [M-H]⁻。

【0358】

(d) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I95)

tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I94) (0.500 g、1.06 mmol)及びメチル2-(2-エチニルフェニル)アセテート (I4) (0.203 g、1.17 mmol)をDMF (10 mL)に溶解させ、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (I1)クロリド (37 mg、5 mol%)を添加した。この混合物を窒素で10分間にわたって脱気し、次にヨウ化銅 (I) (10 mg、5 mol%)及びトリエチルアミン (0.738 mL、5.30 mmol)を添加した。この混合物をマイクロ波照射下 (100℃/20分)で加熱し、次に濃縮した。残留物のクロマトグラフィにより (12 gシリカカートリッジ、0–100%のエチルアセテート／石油ベンジン、40–60℃)、表題の化合物 (I95) (192 mg、収率30%)が褐色のオイルとして得られた；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s、1H)、7.68 (dd、J=7.6、1.0 Hz、1H)、7.59 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.50 (s、1H)、7.42 (dd、J=7.5、1.4 Hz、1H)、7.38–7.29 (m、4H)、3.95 (s、2H)、3.70 (s、3H)、3.50 (s、2H)、3.45–3.40 (m、4H)、2.43–2.35 (m、4H)、1.45 (s、9H)。LCMS法C：保持時間5.30分；m/z 610.1 [M+H]⁺、m/z 608.2 [M-H]⁻。

【0359】

(e) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I96)

tert-ブチル4-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フ

エニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I 95) (190 mg、0.312 mmol) を力強く、DMF (10 mL) 中の10%のPd/C (100 mg) と共に水素雰囲気下で攪拌した。2 後、この反応物をパール管にエチルアセテート (10 mL) の助けを借りて移し、この混合物を45 psi で水素化した。18 時間後、パールマン触媒 (100 mg) 及びトリエチルアミン (0.2 mL) を添加し、この混合物を水素下、40 psi で振盪させた。3 時間後、この混合物をエチルアセテート (50 mL) で希釈し、セライトで濾過し、セライトをエチルアセテート (2 x 25 mL) で洗浄した。濾液をエチルアセテート (100 mL) で希釈し、5%の塩化リチウム溶液 (3 x 100 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると、表題の化合物 (I 96) (127 mg、収率66%) が黄色のシロップとして得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.54 (s、1H)、7.63-7.56 (m、2H)、7.46 (s、1H)、7.31 (d、J=8.5 Hz、2H)、7.26-7.17 (m、4H)、3.75 (s、2H)、3.68 (s、3H)、3.50 (s、2H)、3.46-3.40 (m、4H)、3.17-3.05 (m、4H)、2.45-2.34 (m、4H)、1.45 (s、9H)。LCMS 法C: 保持時間5.63分; m/z 614.2 [M+H]⁺; m/z 612.1 [M-H]⁻。

【0360】

(f) リチウム 2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - ((4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 97)

tert-ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (2-メトキシ-2-オキソエチル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I 96) (120 mg、0.196 mmol) を THF (4 mL) に溶解させ、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (25 mg、0.59 mmol) の溶液を添加した。この混合物を室温で18 時間にわたって攪拌し、次に濃縮し、残留物をトルエンから蒸発させると、表題の化合物 (I 97) が黄褐色の固形物として得られ、これを精製せずに使用した。LCMS 法C: 保持時間5.17分; m/z 600.2 [M-Li+2H]⁺; 544.1 [M-tBu-Li+3H]⁺; m/z 598.2 [M-Li]⁻。

【0361】

(g) tert-ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (2-アミノ-2-オキソエチル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンジル) ピペラジン-1-カルボキシレート (I 98)

未精製リチウム 2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - ((4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセテート (I 97) を DMF (2 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (210 mg、3.92 mmol)、HATU (149 mg、0.392 mmol) 及び DIPEA (68.0 µL、0.392 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で18 時間にわたって攪拌し、次に濃縮した。残留物を飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) とエチルアセテート (50 mL) とで分配し、水相を更なるエチルアセテート (2 x 50 mL) で抽出し、合わせたエチルアセテート相をブライン (3 x 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (4 g シリカカートリッジ、エチルアセテート/石油ベンジン中、40-60 °C の1%のイソプロピルアミンの20-100%のグラジエント、次にエチルアセテート中のメタノール/1%のイソプロピルアミンの0-5%のグラジエント) 残留物が得られ、これをクロマトグラフィに供すると (12 g シリカカートリッジ、エチルアセテート/石油ベンジン、40-60 °C 中の1%のイソプロピルアミンの80-100%のグラジエント)、表題の化合物 (I 98) (34 mg、エステルから2ステップでの収率29%) が白色の発泡体として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8

. 54 (s, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.31 (d, J=8.5 Hz, 2H)、7.29-7.20 (m, 8H)、5.38 (s, 2H)、3.73 (s, 2H)、3.49 (s, 2H)、3.46-3.39 (m, 4H)、3.16-3.04 (m, 4H)、2.44-2.34 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)。LCMS法C：保持時間5.08分； m/z 599.1 $[M+H]^+$ 、499.1 $[M-Boc+2H]^+$ ； m/z 597.2 $[M-H]^-$ 。

【0362】

(h) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (25)

tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I98) (34 mg, 0.057 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、TFA (0.4 mL) を添加した。得られた混合物を16時間にわたって室温で攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を10%のNaOH水溶液 (2 mL) 及びブライン (3 mL) に懸濁させ、エチルアセテート (4 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発乾固させた。残留物をジエチルエーテルでトリチュレートすると、表題の化合物 (25) (27.5 mg, 98%) が黄色の固形物として得られた； ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.17 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、7.72-7.66 (m, 2H)、7.26-7.20 (m, 3H)、7.20-7.13 (m, 3H)、6.90 (s, 1H)、3.49 (s, 2H)、3.37 (s, 2H)、3.14-2.98 (m, 4H)、2.67 (t, J=4.7 Hz, 4H)、2.26 (s, 4H)。LCMS法C：保持時間4.52分； m/z 499.1 $[M+H]^+$ ； m/z 497.1 $[M-H]^-$ 。

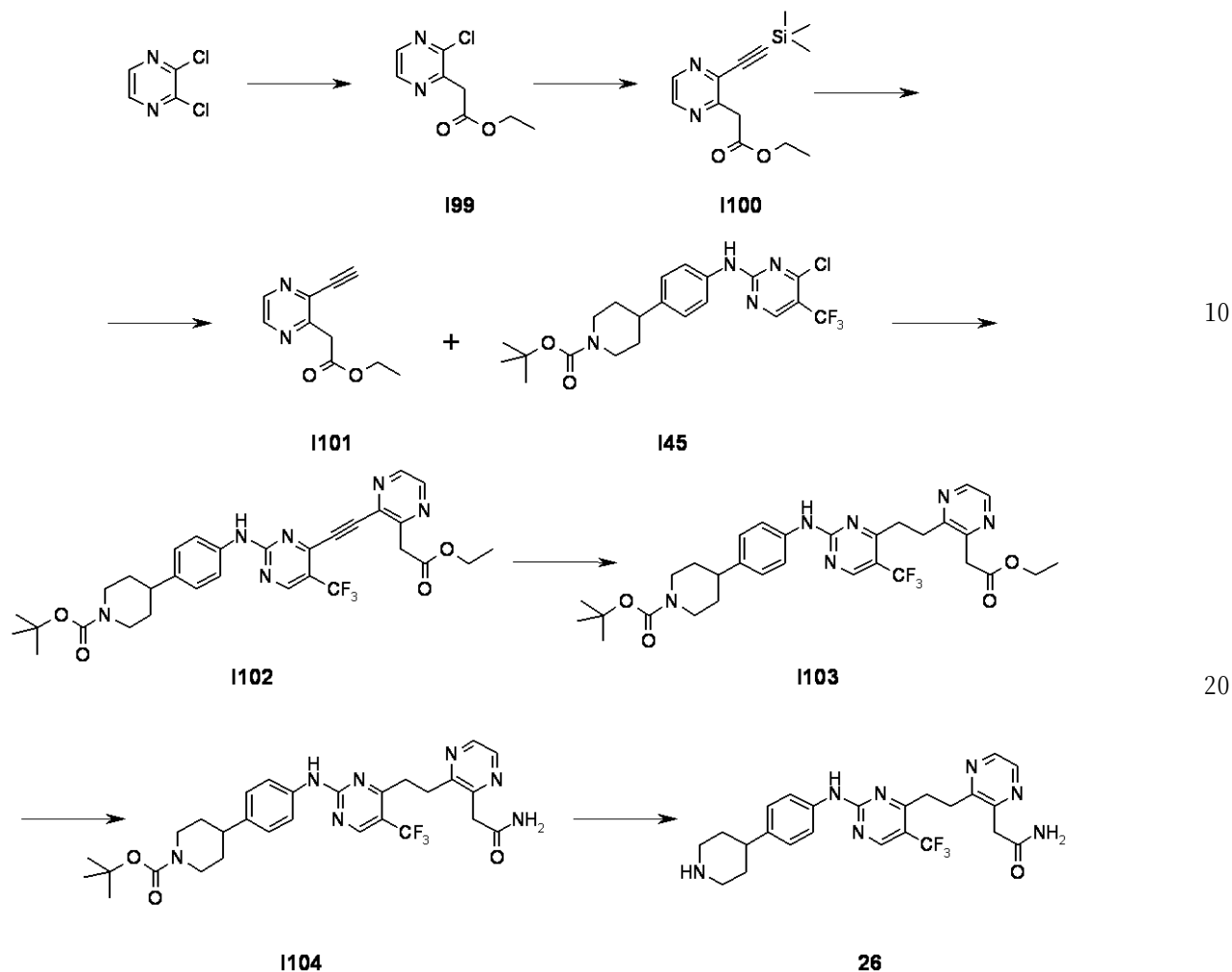
【0363】

実施例26：2-(3-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピラジン-2-イル)アセトアミド (26)

10

20

【化 8 2】



【0364】

(a) エチル 2- (3-クロロピラジン-2-イル) アセテート (I99)

0℃、窒素下にあるトルエン (14.8 mL、14.8 mmol) 中の 1.0 M の LiHMDs の溶液に、2,3-ジクロロピラジン (0.699 mL、6.71 mmol) 及びエチルアセテート (0.725 mL、7.38 mmol) を添加した。この混合物を一晚、18 時間にわたって攪拌し、氷浴が室温まで温まるにまかせた。この混合物を飽和塩化アンモニウム (100 mL) に注ぎ、ジエチルエーテル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせたエーテル抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (40 g シリカカートリッジ、0-25% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I99) (0.414 g、収率 31%) が淡黄色のオイルとして得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.46 (d、J = 2.5 Hz、1H)、8.31 (d、J = 2.5 Hz、1H)、4.22 (q、J = 7.1 Hz、2H)、4.03 (s、2H)、1.27 (t、J = 7.1 Hz、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.16 分。

【0365】

(b) エチル 2- (3- ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン-2-イル) アセテート (I100)

シュレンク管内のエチル 2- (3-クロロピラジン-2-イル) アセテート (I99) (0.410 g、2.04 mmol)、DMF (6 mL)、トリエチルアミン (2 mL)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (72 mg、5 mol%) 及びヨウ化銅 (I) (19 mg、5 mol%) の混合物を 3 真空/窒素サイクルで脱気し、次にトリメチルシリルアセチレン (0.866 mL、6.13 mmol) を窒素下で添

加した。この管に窒素をフラッシングし、封止し、90℃に加熱した。18時間後、この混合物を冷却し、水(50 mL)に注いだ。飽和塩化アンモニウム(50 mL)を添加し、この混合物をジエチルエーテル(3 x 100 mL)で抽出した。合わせたエーテル相をブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると(40 g シリカカートリッジ、0-30%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物(I 100)(0.386 g、収率72%)が黄色のオイルとして得られた;¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.47-8.41(m、2H)、4.20(q、J=7.1 Hz、2H)、4.05(s、2H)、1.26(t、J=7.1 Hz)、0.28(s、9H)。LCMS法C: 保持時間6.20分; m/z 263.1 [M+H]⁺。

10

【0366】

(c) エチル 2-(3-エチニルピラジン-2-イル) アセテート (I 101)

THF(15 mL)中のエチル 2-(3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-イル) アセテート(I 100)(0.386 g、1.47 mmol)を0℃に冷却し、THF(1.84 mL、1.84 mmol)中の1.0 MのTBAF溶液を添加した。この混合物を2分間にわたって攪拌し、次に水(150 mL)に注いだ。得られた混合物をジエチルエーテル(2 x 150 mL)で抽出し、合わせたエーテル相をブラインで洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物(I 101)(0.209 g、収率75%)が黄色-褐色のオイルとして得られた;¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.50-8.47(m、2H)、4.21(q、J=7.1 Hz、2H)、4.08(s、2H)、3.49(s、1H)、1.26(t、J=7.1 Hz、3H)。LCMS法C: 保持時間4.88分; m/z 191.1 [M+H]⁺。

20

【0367】

(d) tert-ブチル 4-(4-(4-(3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピラジン-2-イル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 102)

tert-ブチル 4-(4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I 43)(140 mg、0.306 mmol)、エチル 2-(3-エチニルピラジン-2-イル)アセテート(I 101)(64 mg、0.34 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(11 mg、5 mol%)及びDMF(2 mL)をマイクロ波管に入れ、窒素で10分間にわたって脱気した。ヨウ化銅(I)(3 mg、5 mol%)及びトリエチルアミン(0.192 mL、1.38 mmol)を窒素下で添加し、得られた混合物をマイクロ波照射下で加熱した(120℃/15分)。冷却した混合物を濃縮し、残留物をシリカゲル上に蒸発させた。クロマトグラフィにより(12 g シリカカートリッジ、0-100%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物(I 102)(95.5 mg、収率52%)が黄色の固形物として得られた;¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.47(s、1H)、8.87(d、J=0.5 Hz、1H)、8.76-8.71(m、2H)、7.63(d、J=8.6 Hz、2H)、7.23(d、J=8.6 Hz、2H)、4.15-3.99(m、6H)、2.80(s、2H)、2.70-2.63(m、1H)、1.80-1.70(m、2H)、1.55-1.44(m、2H)、1.42(s、9H)、1.14(t、J=7.1 Hz、3H)。LCMS法C: 保持時間6.73分; m/z 633.1 [M+Na]⁺、555.0 [M-tBu+2H]⁺、511.1 [M-Boc+2H]⁺; m/z 609.1 [M-H]⁻。

30

40

【0368】

(e) tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピラジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 103)

tert-ブチル 4-(4-(4-(3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピ

50

ラジン-2-イル) エチニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 102) (187 mg、0.306 mmol) を DMF (20 mL) 及びトリエチルアミン (0.1 mL) に溶解させ、DMF (2 mL) 中の10%のPd/C (0.100 g) のスラリーを添加した。この混合物を3回の真空/水素サイクルでパージし、次に力強く水素雰囲気下で攪拌した。17時間後、この混合物をセライトで濾過し、セライトをエチルアセテート (200 mL) で洗浄した。合わせた濾液を1:1の水:飽和ブライン (4 x 100 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物 (I 103) (142 mg、76%) が黄色のオイルとして得られた; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$) δ 8.51 (d, $J=0.6$ Hz, 1H)、8.42 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、8.34 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.20-7.13 (m, 2H)、4.21 (dd, $J=11.4, 1.8$ Hz, 2H)、4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、3.97 (s, 2H)、3.37 (s, 4H)、2.87 (br s)、2.70 (tt, $J=11.9, 3.3$ Hz, 1H)、1.83 (d, $J=12.4$ Hz, 2H)、1.59 (ddd, $J=25.6, 12.9, 4.4$ Hz, 2H)、1.48 (s, 9H)、1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。LCMS法C: 保持時間6.76分; m/z 615.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、559.1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$ 、515.1 $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 。

【0369】

(f) tert-ブチル4- (4- ((4- (2- (3- (2-アミノ-2-オキシエチル) ピラジン-2-イル) エチル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 104)

tert-ブチル4- (4- ((4- (2- (3- (2-エトキシ-2-オキシエチル) ピラジン-2-イル) エチル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 103) (142 mg、0.231 mmol) を THF (10 mL) 及びメタノール (5 mL) に溶解させ、次に水 (2.5 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (48.0 mg、1.16 mmol) の溶液を添加した。この混合物を室温で17時間にわたって攪拌し、次に濃縮した。残留物を2回、トルエンから蒸発させ、次にDMF (20 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (62 mg、1.2 mmol)、HOBt (47 mg、0.35 mmol)、PyBOP (181 mg、0.347 mmol) 及びDIPEA (0.161 mL、0.924 mmol) を添加した。2時間後、この混合物を水 (1 mL) でクエンチし、濃縮し、残留物を1:3の飽和ブライン:水 (30 mL) とエチルアセテート (20 mL) との間で分配した。水相をエチルアセテート (3 x 20 mL) で洗浄し、次に合わせたエチルアセテート相をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (12 g シリカカートリッジ、20-100%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60°C、次に100%のエチルアセテートを10カラム体積)、表題の化合物 (I 104) (66.2 mg、収率49%) が無色のシロップとして得られた; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$) δ 8.40 (d, $J=0.6$ Hz, 1H)、8.29 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、8.24 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 2H)、7.09-7.01 (m, 2H)、4.10 (d, $J=13.3$ Hz, 2H)、3.81-3.75 (m, 2H)、3.34-3.23 (m, 4H)、2.76 (br s)、2.58 (tt, $J=12.0, 3.4$ Hz, 1H)、1.71 (d, $J=12.2$ Hz, 2H)、1.47 (ddd, $J=25.5, 12.8, 4.3$ Hz, 2H)、1.38 (s, 9H)。LCMS法C: 6.17分; m/z 586.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、530.1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$ 、486.1 $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$; m/z 584.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0370】

(g) 2- (3- (2- (2- ((4- (ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ピラジン-2-イル) アセ

トアミド (26)

tert-ブチル 4-((4-((4-(2-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピラジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I104) (66 mg, 0.11 mmol)、DCM (20 mL) 及び TFA (2 mL) を室温で 17 時間にわたって攪拌し、次に濃縮した。残留物を 10% の NaOH (10 mL) 及び ブライン (10 mL) に懸濁させ、この混合物をエチルアセテート (4 x 20 mL) で抽出した。合わせたエチルアセテート相をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物 (26) (47 mg, 収率 85%) が黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.05 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.54 (d, J = 6.7 Hz, 2H)、7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.07-2.97 (m, 2H)、2.63-2.53 (m, 溶媒とオーバーラップ)、1.67 (d, J = 12.1 Hz, 2H)、1.55-1.43 (m, 2H)、1.23 (s, 1H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.36 分; m/z 486.1 [M+H]⁺; m/z 484.1 [M-H]⁻。

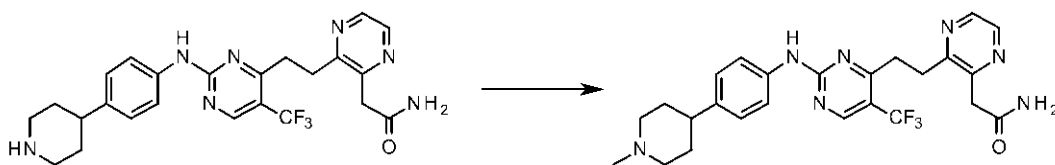
10

【0371】

実施例 27: 2-(3-(2-(2-((4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピラジン-2-イル)アセトアミド (27)

20

【化 83】



26

27

30

【0372】

2-(3-(2-(2-((4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピラジン-2-イル)アセトアミド (26) (42 mg, 0.087 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解させ、37% のホルムアルデヒド (26 μL, 0.35 mmol) を添加した。5 分後、ナトリウムトリ (アセトキシ) ボロヒドリド (92 mg, 0.44 mmol) を添加し、この混合物を 3 時間にわたって攪拌した。この溶液を濃縮し、残留物を 10% の水酸化ナトリウム (1 mL) に懸濁させた。5 分後、ブライン (2 mL) を添加し、この混合物をエチルアセテート (5 x 3 mL) で抽出した。合わせたエチルアセテート相をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物 (27) (34 mg, 収率 77%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.07 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H)、7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、4.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.17 (d, J = 4.3 Hz, 2H)、3.05-2.92 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、2.20 (s, 2H)、1.82-1.61 (m, 4H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.53 分; m/z 500.1 [M+H]⁺; m/z 498.2 [M-H]⁻。

40

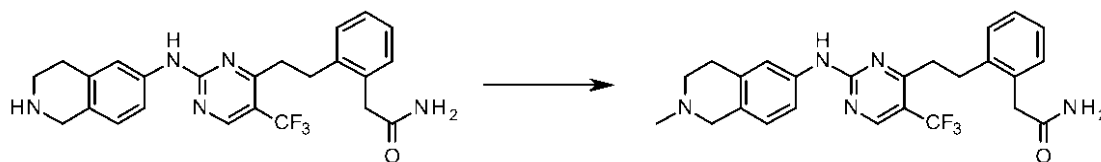
【0373】

実施例 28: 2-(2-(2-(2-((2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ

50

ソキノリン-6-イル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセトアミド (28)

【化84】



21

28

10

【0374】

2-(2-(2-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) フェニル) アセトアミド (21) (25 mg, 0.055 mmol) をメタノール (2 mL) に懸濁させ、37%の水性ホルムアルデヒド (0.016 mL, 0.22 mmol) を添加した。この混合物を5分間にわたって攪拌し、次にナトリウムトリ(アセトキシ)ボロヒドリド (58 mg, 0.27 mmol) を添加した。室温での2時間にわたる攪拌後、この混合物を濃縮し、残留物を10%のNaOH水溶液 (1 mL) で5分間にわたって処理した。ブライン (2 mL) を添加し、この混合物をエチルアセテート (5 x 5 mL) で抽出した。合わせたエチルアセテート抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発させると、表題の化合物 (28) (22.8 mg, 収率88%) がオフホワイトの固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$) δ 8.54 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)。LCMS法C: 保持時間4.78分; m/z 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 468.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

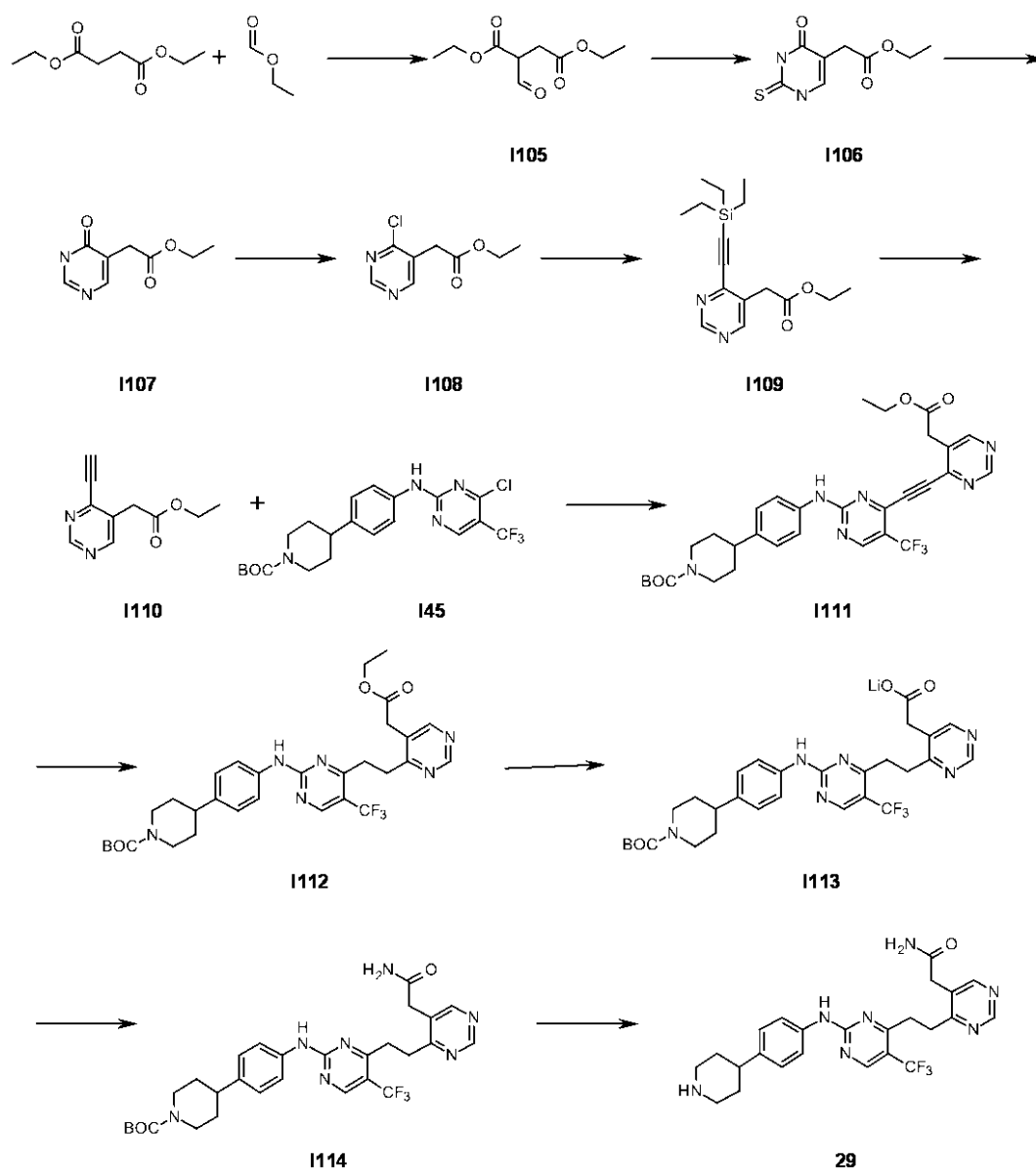
20

【0375】

実施例29: 2-(4-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) エチル) ピリミジン-5-イル) アセトアミド (29)

30

【化 8 5】



【0376】

(a) ジエチル 2-ホルミルスクシネート (I105)

ジエチルスクシネート (26.1g、25.0mL、0.150mol) 及びエチルホルメート (11.1g、12.1mL、0.150mol) の混合物を1.5時間かけて、ジエチルエーテル (120mL) 中のナトリウム (3.40g、0.150mol) の攪拌懸濁液に0℃、窒素下で滴加した。添加完了後、攪拌を室温で17時間にわたって継続した。水 (120mL) を慎重に得られた懸濁液に添加し、攪拌を、全ての固形物が溶解するまで継続した。層を分離し、水層をジエチルエーテル (100mL) で洗浄した。次に、水層をpH5に11NのHClを使用して酸性化し、ジエチルエーテル (3x100mL) で抽出し、酸性化層のエーテル抽出物を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、次に減圧下で蒸発乾固させると、表題の化合物 (I105) (16.5g) が黄色の流動性の液体として得られた。未精製生成物を更には精製せず、以下のステップで直接使用した。

【0377】

(b) エチル 2-(4-オキソ-2-チオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル) アセテート (I106)

ナトリウムエトキシド (6.105g、89.71mmol) を無水エタノール (15

10

20

30

40

50

0 mL) に窒素雰囲気下で添加し、続いて無水エタノール (30 mL) 中のジエチル-2-ホルミルスクシネート (I 105) (未精製、16.5 g) 及びチオウレア (6.829 g、89.71 mmol) を添加した。この反応混合物を還流下、1 時間にわたって加熱し、次に室温まで冷却し、室温で攪拌を 16 時間にわたって継続した。揮発性物質を減圧下で蒸発させると褐色で油性の固形物が得られた。冷たい酢酸水溶液 (15%; 120 mL) を添加し、得られた混合物を超音波処理し、次に 0 °C で全ての残留物が懸濁するまで攪拌した。得られた沈殿物を濾過により回収した。このフィルターケーキを水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させると、表題の化合物 (I 106) (6.31 g、2 ステップで収率 19%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 7.44 (s、1H)、4.05 (q、J = 7.1 Hz、2H)、3.28 (s、2H)、1.17 (t、J = 7.1 Hz、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 2.92 分; m/z 213.0 [M-H]⁻。

【0378】

(c) エチル 2-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) アセテート (I 107)

水中のラネーニッケル懸濁液 (Aldrich; 25 mL) を、水 (200 mL) 中のエチル 2-(4-オキソ-2-チオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル) アセテート (I 106) (3.0 g、14 mmol) の攪拌懸濁液に室温で添加した。得られた懸濁液を還流下、20 時間にわたって加熱し、次に室温で更に 70 時間にわたって攪拌した。この混合物をセライトの薄いパッドで濾過し、フィルターケーキを温水 (200 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で蒸発させると、淡青色の固形物が得られた (約 1.8 g)。ジクロロメタン (250 mL) を添加し、得られた懸濁液を超音波浴で微細な懸濁固形物が得られるまで超音波処理した。この微細な懸濁液を還流下、力強く攪拌しながら 1 時間にわたって加熱し、熱いままセライトのパッドで濾過し、フィルターケーキを熱いジクロロメタン (200 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で蒸発乾固させると、表題の化合物 (I 107) (1.01 g、収率 40%) が白色のふわふわした固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.12 (s、1H)、8.00-7.97 (m、1H)、4.19 (q、J = 7.1 Hz、2H)、3.49 (s、2H)、1.28 (t、J = 7.1 Hz、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 2.05 分; m/z 183.1 [M+H]⁺。

【0379】

(d) エチル 2-(4-クロロピリミジン-5-イル) アセテート (I 108)

エチル 2-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-5-イル) アセテート (I 107) (0.868 g、4.77 mmol) に POCl₃ (6 mL) を窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を還流するまで 5 分間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。この反応物をゆっくりと水 (300 mL) に添加し、水溶液を DCM (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮すると、表題の化合物 (I 108) (0.885 g、収率 93%) が淡黄色のオイルとして得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.93 (s、1H)、8.61 (s、1H)、4.21 (q、J = 7.1 Hz、2H)、3.76 (s、2H)、1.28 (t、J = 7.1 Hz、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.09 分; m/z 201.1、203.1 [M+H]⁺。

【0380】

(e) エチル 2-(4-((トリエチルシリル) エチニル) ピリミジン-5-イル) アセテート (I 109)

ドライ DMF (15 mL) 中のエチル 2-(4-クロロピリミジン-5-イル) アセテート (I 108) (0.823 g、4.10 mmol) の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン (1.715 mL、12.31 mmol)、続いてトリフェニルホスフィン (0.124 g、0.473 mmol)、トランス-ジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム (II) (0.144 g、0.205 mmol)、Cu(I)I (0.078

10

20

30

40

50

g、0.410 mmol) 及び最後に (トリエチルシリル) アセチレン (1.470 mL、8.204 mmol) を添加した。次に、この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で25分間にわたって加熱し、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Isolera Biota ge、40 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0-30%の EtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I109) (1.176 g、収率94%) が黄色-オレンジ色のオイルとして得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 9.08 (s、1H)、8.68 (s、1H)、4.18 (q、J=7.1 Hz、2H)、3.80 (s、2H)、1.26 (t、J=7.1 Hz、3H)、1.10-1.01 (m、9H)、0.77-0.67 (m、6H) LCMS 法C: 保持時間6.64分; m/z 305.1 [M+H]⁺。

10

【0381】

(f) エチル 2- (4-エチニルピリミジン-5-イル) アセテート (I110)

窒素雰囲気下のドライ THF (40 mL) 中のエチル 2- (4- (トリエチルシリル) エチニル) ピリミジン-5-イル) アセテート (I109) (1.174 g、3.856 mmol) の溶液に、酢酸 (0.243 mL、4.24 mmol)、続いて TBAF (THF 中、1.0 M、4.049 mL、4.049 mmol) を 0℃で滴加した。この反応物をこの温度で5分間にわたって攪拌し、次に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 及び DCM (100 mL) に注いだ。層を分離し、水層を DCM (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、褐色のオイルが得られた。この未精製材料をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Isolera Biota ge、40 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0-60%の EtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I110) (0.397 g、収率54%) が褐色のオイルとして得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 9.11 (s、1H)、8.72 (s、1H)、4.20 (q、J=7.1 Hz、2H)、3.81 (s、2H)、3.56 (s、1H)、1.27 (t、J=7.1 Hz、3H)。LCMS 法C: 保持時間4.78分; m/z 191.1 [M+H]⁺。

20

【0382】

(g) tert-ブチル 4- (4- ((4- ((5- (2-エトキシ-2-オキソエチル) ピリミジン-4-イル) エチニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I111)

30

ドライ DMF (15 mL) 中のエチル 2- (4-エチニルピリミジン-5-イル) アセテート (I110) (0.146 g、0.766 mmol) 及び tert-ブチル 4- (4- ((4-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I45) (0.250 g、0.547 mmol) の窒素脱気溶液に、トリエチルアミン (0.305 mL、2.19 mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.016 g、0.055 mmol)、トランス-ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.019 g、0.027 mmol) 及び Cu(I)I (0.010 g、0.055 mmol) を添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱し、次に真空下で濃縮すると、褐色のゴムが得られた。この未精製材料をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Isolera Biota ge、40 g Si カートリッジ、石油ベンジン中、0-70%の EtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I111) (0.093 g、収率27%) が黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.50 (s、1H)、9.23 (s、1H)、8.97 (s、1H)、8.88 (s、1H)、7.63 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.23 (d、J=8.6 Hz、2H)、4.14-4.04 (m、4H)、3.96 (s、2H)、2.81 (br s、2H)、2.70-2.61 (m、1H)、1.75 (d、J=11.9 Hz、2H)、1.53-1.37 (m、11H)、1.14 (t、J=7.1 Hz、3H)。LCMS 法C: 保持時間6.64分; m/z 609.2 [M-

40

50

H] ⁻。

【0383】

(h) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(5-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピリミジン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I112)

tert-ブチル4-(4-(4-(5-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピリミジン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I111) (0.108 g、0.177 mmol) を、ドライDMF (10 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。EtOAc (2 mL) 中のPd/C (10 重量%; 0.040 g) をこの溶液に添加し、雰囲気
10
を水素ガス(バルーン)に変更した。反応物をバルーンで封止し、室温で22時間にわたって攪拌した。触媒をセライトでの濾過により除去し、セライトをEtOAc (5 x 20 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると灰色がかった半固形物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると(Isolera Biotage、12 g Si
カートリッジ、石油ベンジン中、0-70%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物(I112) (0.096 g、収率88%) が淡黄色の発泡体として得られた; ¹H

NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.06 (s、1H)、9.00 (s、1H)、8.64 (s、1H)、8.59 (s、1H)、7.56 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.16 (d、J = 8.6 Hz、2H)、4.11-4.04 (m、4H)、3.83 (s、2H)、3.28-3.21 (m、4H)、2.79 (br s、2H)
20
、2.68-2.58 (m、1H)、1.74 (d、J = 13.1 Hz、2H)、1.52-1.38 (m、11H)、1.14 (t、J = 7.1 Hz、3H)。LCMS法C: 保持時間6.65分; m/z 615.1 [M+H]⁺。

【0384】

(i) リチウム2-(4-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリミジン-5-イル)アセテート (I113)

LiOH、H₂O (0.020 g、0.468 mmol) を、THF (7 mL)、水 (1.5 mL) 及びメタノール (1 mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-(2-(5-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピリミジン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボ
30
キシレート (I112) (0.096 g、0.156 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (70 mL) 及び2 MのNaOH水溶液 (80 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 70 mL) で抽出し、合わせた有機物をブライン (70 mL) で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物(I113) (0.096 g、定量的) が淡黄色の固形物として得られた。LCMS法C: 保持時間6.19分; m/z 587.1 [M+H]⁺。

【0385】

(j) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(5-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピリミジン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I114)

リチウム2-(4-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリミジン-5-イル)アセテート (I113) (0.092 g、0.16 mmol) をドライTHF (7 mL) 及びドライDMF (1 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。この溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.023 g、0.17 mmol)、EDCI (0.033 g、0.17 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.109 mL、0.624 mmol) を添加し、この反応混合物を室
40
温で10分間にわたって攪拌した。炭酸アンモニウム (0.075 g、0.78 mmol)
50

を1回で添加し、この反応物を室温で24時間にわたって攪拌した。更なる試薬を添加し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.011 g)、EDCI (0.016 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.055 mL) 及び炭酸アンモニウム (0.035 g)、この反応物を更に20時間にわたって35℃で攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液をEtOAc (70 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (70 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 70 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、油性の固形物が得られた。未精製生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製すると (Isolera Biota ge, 12 g Siカートリッジ、石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃、次にEtOAc中、0-100%のメタノール)、表題の化合物 (I114) (0.076 g、収率83%) が淡黄色の発泡体として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.03 (s、1H)、8.94 (s、1H)、8.64 (s、1H)、8.53 (s、1H)、7.64 (br s、1H)、7.55 (d、J=7.6 Hz、2H)、7.16 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.11 (br s、1H)、4.12-4.04 (m、2H)、3.57 (s、2H)、3.30-3.21 (m、4H)、2.77 (br s、2H)、2.68-2.58 (m、1H)、1.74 (d、J=12.7 Hz、2H)、1.53-1.37 (m、11H)。LCMS法C: 保持時間6.12分; m/z 586.1 [M+H]⁺。

10

【0386】

20

(k) 2-(4-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリミジン-5-イル)アセトアミド (29)

tert-ブチル4-(4-(4-(2-(5-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピリミジン-4-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I114) (0.076 g、0.13 mmol) を、DCM (5 mL) に窒素雰囲気下で溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.298 mL、3.89 mmol) をこの溶液に添加し、この反応物を室温で23時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、EtOAc (70 mL) 及び2MのNaOH水溶液 (70 mL) を残留物に添加し、層を分離した。水層をEtOAc (2 x 70 mL) で抽出し、合わせた有機物をブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮すると、淡黄色のゴムが得られた。メタノール (約5 mL) 及びシクロヘキサン (約15 mL) をこの生成物に添加し、揮発性物質の一部を真空下で除去すると (約50%) 黄色のオイルが得られ、これは溶媒溶液から分離され、慎重に新しいフラスコにピペットで移された。除去した溶液を真空下で濃縮し、次に更に高真空下で乾燥させると、淡黄色のゴムが得られた。ジエチルエーテル (5 mL) 及びメタノール (1 mL) を添加し、この溶液を真空下で濃縮した。この方法を2回ジエチルエーテルで繰り返すと、表題の化合物 (29) (35 mg、収率56%) が淡い黄色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOD) δ 8.91 (s、1H)、8.53-8.50 (m、2H)、7.52 (d、J=8.2 Hz、2H)、7.21-7.16 (m、2H)、3.70 (s、2H)、3.42-3.34 (m、4H)、3.27-3.20 (m、2H)、2.84 (td、J=12.5、2.6 Hz、2H)、2.70 (tt、J=12.2、3.9 Hz、1H)、1.89 (d、J=13.7 Hz、2H)、1.72 (ddd、J=16.4、12.9、4.0 Hz、2H)。LCMS法C: 保持時間4.46分; m/z 486.1 [M+H]⁺。

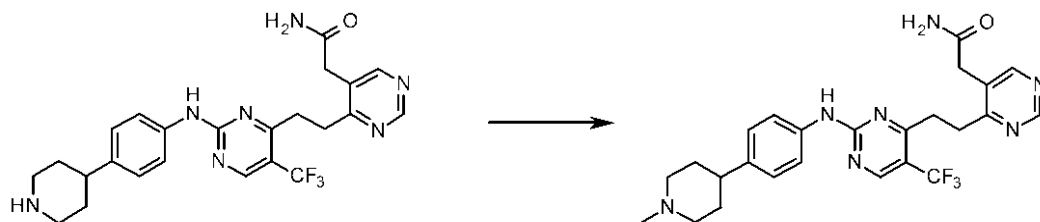
30

40

【0387】

実施例30: 2-(4-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリミジン-5-イル)アセトアミド (30)

【化 8 6】



29

30

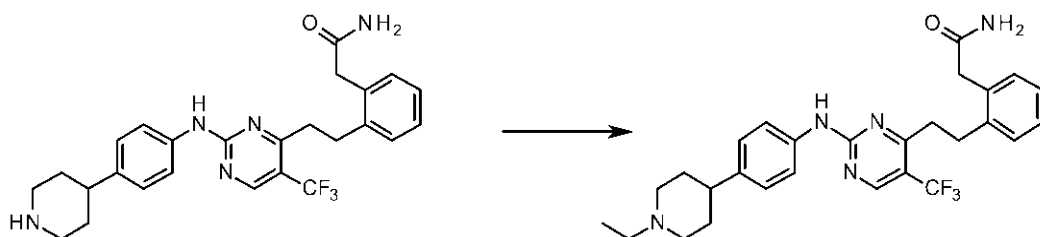
【0388】

無水メタノール（2 mL）中の 2-（4-（2-（2-（4-（ピペリジン-4-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）ピリミジン-5-イル）アセトアミド（29）（0.029 g、0.060 mmol）の懸濁液に、37% のホルムアルデヒド水溶液（0.018 mL、0.24 mmol）を窒素雰囲気下で添加し、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.063 g、0.30 mmol）を添加した。反応物を、室温で 2.5 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc（50 mL）及び飽和 NaHCO₃ 水溶液（30 mL）で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc（2 x 30 mL）で抽出し、合わせた有機層を水（40 mL）、ブライン（40 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮すると固形物が得られ、これを DCM（約 10 mL）及びメタノール（約 1 mL）に溶解させ、真空下で濃縮した。この工程を DCM だけで 2 回繰り返した。得られたオフホワイトの固形物を DCM（5 mL）に懸濁させ、シクロヘキサンを添加した（約 10 mL）。この懸濁液を超音波処理し、生成物を濾過により回収した。固形物を石油ベンジン、40-60℃（5 x 10 mL）で洗浄し、空気乾燥させ、続いて高真空下で乾燥させると、表題の化合物（30）（0.017 g、収率 57%）がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 10.01（s、1H）、8.94（s、1H）、8.63（s、1H）、8.53（s、1H）、7.64（s、1H）、7.54（d、J = 8.0 Hz、2H）、7.15（d、J = 8.5 Hz、2H）、7.11（s、1H）、3.57（s、2H）、3.28-3.22（m、4H）、2.87（d、J = 11.2 Hz、2H）、2.46-2.36（m、1H）、2.20（s、3H）、1.98（t、J = 10.6 Hz、2H）、1.76-1.58（m、4H）。LCMS 法 C：保持時間 4.52 分；m/z 500.1 [M+H]⁺。

【0389】

実施例 31：2-（2-（2-（2-（4-（1-エチルピペリジン-4-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセトアミド（31）

【化 8 7】



11

31

【0390】

アセトアルデヒド（84.5 μL、1.51 mmol）を、無水メタノール（10 mL）中の 2-（2-（2-（2-（4-（ピペリジン-4-イル）フェニル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）アセトアミド（

11) (91.0 mg、0.188 mmol) の懸濁液に窒素雰囲気下で添加した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.638 g、3.01 mmol) を1回で添加し、反応物を室温で24時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc (35 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 35 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM (5 mL) 及び MeOH (2 mL) に溶解させた。シクロヘキサン (20 mL) を添加し、溶媒を真空下で除去すると黄褐色の固形物が得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (石油ベンジン中、0-100% の EtOAc、40-60 °C; 次に EtOAc 中、0-75% の MeOH)、白色の固形物が得られた。この固形物を DCM (5 mL) 及びシクロヘキサン (20 mL) に懸濁させ、濾過すると、表題の化合物 (31) (40.7 mg、42%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.13 (s、1H)、8.65 (s、1H)、7.66 (d、J = 8.6 Hz、2H)、7.43 (s、1H)、7.26-7.12 (m、6H)、6.92 (s、1H)、3.50 (s、2H)、3.14-3.06 (m、2H)、3.05-2.92 (m、4H)、2.43 (tt、J = 11.7、3.7 Hz、1H)、2.33 (q、J = 7.2 Hz、2H)、1.93 (td、J = 11.5、2.1 Hz、2H)、1.73 (dd、J = 11.8、2.0 Hz、2H)、1.62 (ddd、J = 24.8、12.4、3.6 Hz、2H)、1.01 (t、J = 7.2 Hz、3H); LCMS 法 C: 保持時間 4.90 分; m/z 512 [M+H]⁺。

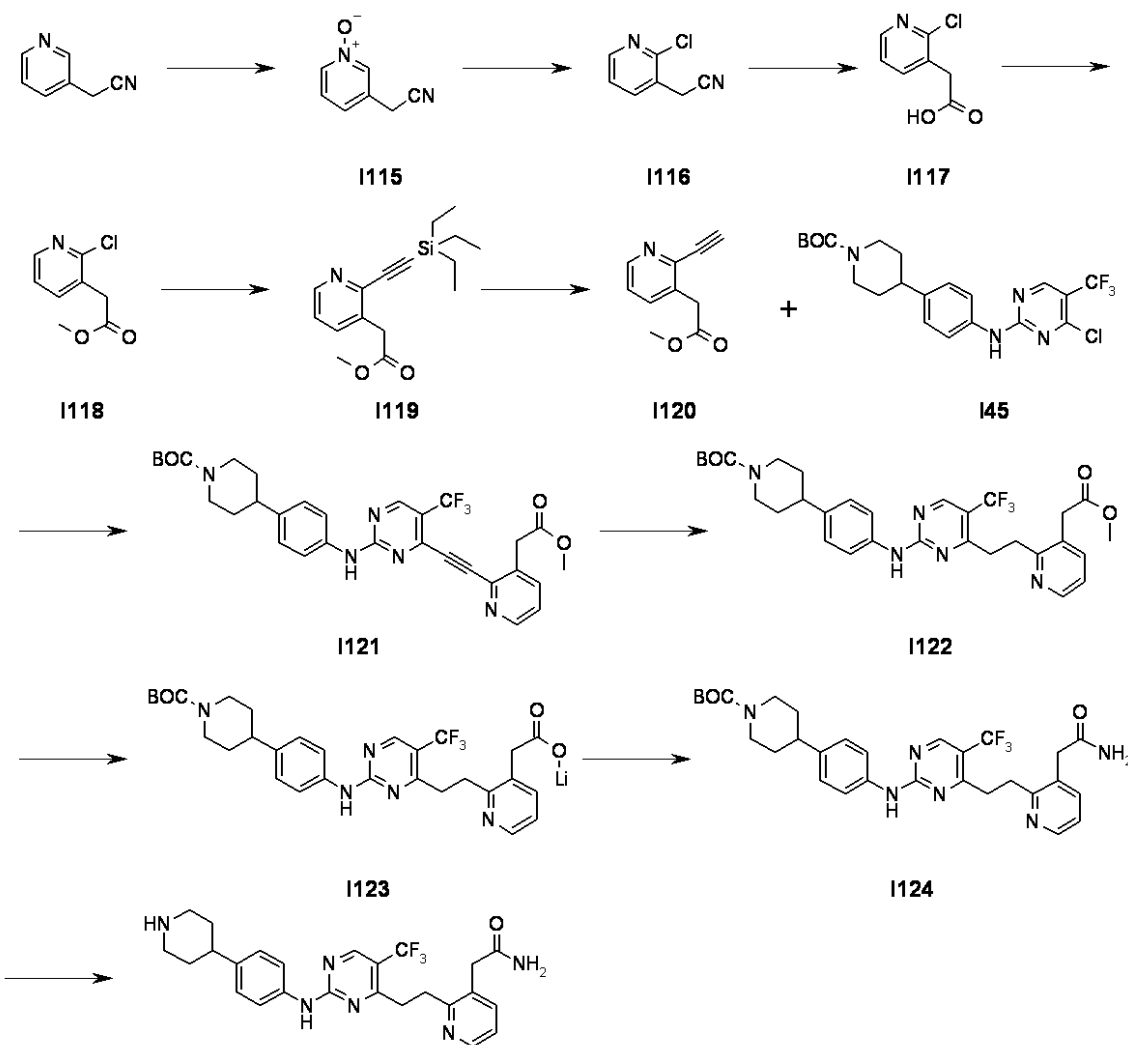
10

20

【0391】

実施例 32: 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (32)

【化 8 8】



10

20

32

30

【0392】

(a) (1-オキシピリジン-3-イル) アセトニトリル (I115)

30%の過酸化水素(12 mL)を酢酸(40 mL)中の3-ピリジルアセトニトリル(7.50 g、63.5 mmol)の溶液に添加し、この混合物を95℃で20時間にわたって加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、室温で72時間にわたって攪拌した。次に、水(35 mL)を添加し、溶液を減圧下で濃縮した。水(2 x 100 mL)を残留物に添加し、溶液を減圧下で濃縮した。残留水を、トルエン(2 x 100 mL)を使用して共沸により除去すると、表題の化合物(I115)(8.3 g、97%)が淡黄色の固形物として得られ、これを更に精製することなく使用した。

40

【0393】

(b) (2-クロロピリジン-3-イル) アセトニトリル (I116)

(1-オキシピリジン-3-イル) アセトニトリル(I115)(4.00 g、29.8 mmol)をゆっくりと、POCl₃(50 mL)の攪拌溶液に添加した。この混合物を80℃まで10-15分毎に5-7℃ずつ上昇させながら加熱した。次に、この反応物を還流下、3時間にわたって加熱した。過剰なPOCl₃を蒸留により除去し、褐色の残留物を慎重に冷水(200 mL)に注いだ。次に、飽和NaHCO₃溶液(300 mL)を慎重に添加した。固形NaHCO₃を何回かに分けてこの水性混合物に気体の発生が停止するまで添加した。水層を2つに分離し(各250 mL)、それぞれをEtOAc(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、Na₂

50

SO₄で乾燥させた。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（石油ベンジン中、0–100%のEtOAc）、2つの異性化合物の混合物が得られた。この混合物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで再精製すると（石油ベンジン中、0–40%のジエチルエーテル、40–60℃）、表題の化合物（I 116）（0.932 g、20%）が白色の固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.41（dd、J=4.8、1.8 Hz、1H）、7.90（ddt、J=7.6、1.7、0.7 Hz、1H）、7.34（dd、J=7.6、4.8 Hz、1H）、3.87（s、2H）。LCMS法C：保持時間4.50分；m/z 153 [M+H]⁺。

【0394】

10

（c）（2-クロロピリジン-3-イル）酢酸（I 117）

15% w/wのNaOH（15 mL）の溶液を、（2-クロロピリジン-3-イル）アセトニトリル（I 116）（0.932 g、6.11 mmol）に添加した。この混合物を還流下、35分間にわたって加熱し、次に室温まで冷却した。この混合物を更に0℃まで冷却し、次に濃縮HCl（約5 mL）でpH 1まで酸性化した。この懸濁液を1時間にわたって氷浴中で静置した。沈殿物を濾過し、冷たいプロパン-2-オール（3 x 15 mL）で洗浄すると、表題の化合物（I 117）（1.05 g、100%）がオフホワイトの固形物として得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 12.63（s、1H）、8.32（dd、J=4.8、1.9 Hz、1H）、7.86（dd、J=7.5、1.9 Hz、1H）、7.41（dd、J=7.5、4.8 Hz、1H）、3.75（s、2H）。LCMS法C：保持時間4.06分；m/z 172 [M+H]⁺。

20

【0395】

（d）メチル 2-（2-クロロピリジン-3-イル）アセテート（I 118）

塩化アセチル（0.651 mL、9.16 mmol）を、MeOH（30 mL）中の（2-クロロピリジン-3-イル）酢酸（I 117）（1.048 g、6.108 mmol）の懸濁液に添加した。この混合物を還流下、20時間にわたって加熱した。揮発性物質を真空中で除去し、残留物をDCM（100 mL）と飽和NaHCO₃（100 mL）との間で分配した。層を分離し、水層をDCM（2 x 100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、溶媒を減圧下で除去するとオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（石油ベンジン中、0–40%のEtOAc、40–60℃）、表題の化合物（I 118）（0.863 g、76%）が淡黄色のオイルとして得られた；¹H NMR（400 MHz、d₆-DMSO）δ 8.34（dd、J=4.8、1.9 Hz、1H）、7.88（dd、J=7.5、1.9 Hz、1H）、7.43（dd、J=7.5、4.8 Hz、1H）、3.86（s、2H）、3.65（s、3H）。LCMS法C：保持時間5.04分；m/z 186 [M+H]⁺。

30

【0396】

（e）メチル 2-（2-（（トリエチルシリル）エチニル）ピリジン-3-イル）アセテート（I 119）

脱気したDMF（3 mL）中のトリエチルシリルアセチレン（0.579 mL、3.23 mmol）の溶液及びトリエチルアミン（0.901 mL、6.47 mmol）を、脱気したDMF（4 mL）中のメチル 2-（2-クロロピリジン-3-イル）アセテート（I 118）（0.200 g、1.08 mmol）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（75.6 mg、0.108 mmol）、Cu（I）I（30.8 mg、0.162 mmol）及びトリフェニルホスフィン（42.4 mg、0.162 mmol）の混合物に添加し、得られた混合物を90℃で20時間にわたって加熱した。冷却した混合物をEtOAcで希釈し、セライトプラグに通し、エチルアセテート（100 mL）で洗浄した。水（75 mL）を濾液に添加し、層を分離した。水層をEtOAc（2 x 75 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると暗褐色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上でのカラム

40

50

ムクロマトグラフィで精製すると（シクロヘキサン中、0–50%のEtOAc）、表題の化合物（I 119）（0.353 g）が褐色のオイルとして得られ、これを更に精製することなく使用した；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.50（dd、J = 4.8、1.6 Hz、1H）、7.62（dd、J = 7.8、1.6 Hz、1H）、7.22（dd、J = 7.8、4.8 Hz、1H）、3.86（s、2H）、3.70（s、3H）、1.05（t、J = 7.9 Hz、9H）、0.75–0.67（m、6H）。LCMS法C：保持時間6.55分；m/z 290 [M+H]⁺。

【0397】

（f）メチル2-（2-エチニルピリジン-3-イル）アセテート（I 120）

TBAF（THF中、1Mの溶液；0.207 mL、0.207 mmol）の溶液を、THF（2 mL）中のメチル2-（2-（（トリエチルシリル）エチニル）ピリジン-3-イル）アセテート（I 119）（50.0 mg、0.173 mmol）の溶液に0℃で添加した。この反応物を2分間にわたって0℃で攪拌し、次に飽和NaHCO₃（20 mL）で希釈した。次に、EtOAc（20 mL）を添加し、層を分離した。水層をEtOAc（2 x 20 mL）で抽出し、次に合わせた有機層を水（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を真空中で除去すると褐色で油性の残留物が得られた。このオイルをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（シクロヘキサン中、0–55%のEtOAc）、表題の化合物（I 120）（25.9 mg、86%）がオレンジ色のオイルとして得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.52（dd、J = 4.8、1.6 Hz、1H）、7.65（dd、J = 7.9、1.6 Hz、1H）、7.29–7.24（m、ピークは溶媒により不明瞭になった）、3.87（s、2H）、3.72（s、3H）、3.35（s、1H）。LCMS法C：保持時間4.74分；m/z 176 [M+H]⁺。

【0398】

（g）tert-ブチル4-（4-（（4-（（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）ピリジン-2-イル）エチニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 121）

ジメチルホルムアミド（2 mL）中のメチル2-（2-エチニルピリジン-3-イル）アセテート（I 120）（43.6 mg、0.249 mmol）の溶液及びトリエチルアミン（107 μL、0.765 mmol）を、ジメチルホルムアミド（2 mL）中のtert-ブチル4-（4-（（4-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 45）（87.4 mg、0.191 mmol）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（13 mg、0.019 mmol）、Cu（I）I（5.5 mg、0.029 mmol）及びトリフェニルホスフィン（7.5 mg、0.017 mmol）の混合物に添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で10分間にわたって加熱した。冷却した混合物をEtOAcで希釈し、セライトプラグに通し、エチルアセテート（100 mL）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAc（70 mL）と水（50 mL）との間で分配した。層を分離し、水層をEtOAc（2 x 50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（70 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると、暗褐色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（石油ベンジン中、0–40%のEtOAc、40–60℃）、表題の化合物（I 121）（81.5 mg、72%）が褐色の粘性のオイルとして得られ、これを更に精製することなく使用した。

【0399】

（h）tert-ブチル4-（4-（（4-（2-（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）ピリジン-2-イル）エチル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 122）

DMF（10 mL）中のtert-ブチル4-（4-（（4-（（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）ピリジン-2-イル）エチニル）-5-（トリフルオロメチル）ピ

リミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 1 2 1) (81.5 mg, 0.137 mmol) の溶液を、DMF (7 mL) 中の10%のPd/C (170 mg) の溶液に添加した。この反応物を、室温で24時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。この反応物をセライトのパッドで濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去するとオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製すると(石油ベンジン中、0-40%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I 1 2 2) (61.4 mg, 75%) が粘性のオイルとして得られた; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H)、8.46 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H)、7.56-7.50 (m, 3H)、7.49 (s, 1H)、7.19-7.14 (m, 2H)、7.12 (dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H)、4.23 (bs, 2H)、3.72 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.40-3.33 (m, 2H)、3.32-3.23 (m, 2H)、2.80 (t, J=12.1 Hz, 2H)、2.62 (tt, J=12.1, 3.5 Hz, 1H)、1.81 (d, J=12.9 Hz, 2H)、1.65-1.55 (m, 2H)、1.48 (s, 9H)。LCMS法C: 保持時間6.01分; m/z 622 [M+Na]⁺、600 [M+H]⁺、544 [M-tブチル+2H]⁺。

【0400】

(i) リチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) プリミジン-4-イル) エチル) プリジン-3-イル) アセテート (I 1 2 3)

LiOH・H₂O (19.1 mg, 0.455 mmol) を、THF (7 mL)、水 (1.5 mL) 及びメタノール (1 mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-(2-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル) プリジン-2-イル) エチル)-5-(トリフルオロメチル) プリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 1 2 2) (90.9 mg, 0.152 mmol) の溶液に添加した。得られた混合物を、室温で20時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (50 mL) 及び飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、表題の化合物 (I 1 2 3) (81.3 mg, 91%) が淡黄色の粘性のオイルとして得られた。

【0401】

(j) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル) プリジン-2-イル) エチル)-5-(トリフルオロメチル) プリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (I 1 2 4)

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.4 mg, 0.151 mmol)、EDCI (29.0 mg, 0.151 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.192 mL, 1.10 mmol) を、ドライTHF (6 mL) 及びドライDMF (1 mL) 中のリチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) プリミジン-4-イル) エチル) プリジン-3-イル) アセテート (I 1 2 3) (81.3 mg, 0.137 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。炭酸アンモニウム (106 mg, 1.10 mmol) を1回で10分後、この攪拌反応混合物に添加した。この反応物を、室温で18時間にわたって攪拌し続けた。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (50 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (50 mL) で洗浄した。水層をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去すると、淡黄色のオイルが得られた。この未精製材料をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製すると(石油ベンジン中、0-100%のEtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I 1 2 4) (66.3 mg, 83%) が白色の半固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J=0.4 Hz, 1H)、8.49 (dd, J=4.8, 1.7

10

20

30

40

50

H z、1 H)、7.62 (s、1 H)、7.54 (dd、J=7.7、1.7 H z、1 H)、7.51 (d、J=8.7 H z、2 H)、7.19-7.13 (m、3 H)、5.40-5.35 (m、2 H)、4.23 (s、2 H)、3.68 (s、2 H)、3.41-3.35 (m、2 H)、3.32-3.24 (m、2 H)、2.80 (t、J=12.6 H z、2 H)、2.63 (tt、J=12.0、3.4 H z、1 H)、1.81 (d、J=12.5 H z、2 H)、1.65-1.57 (m、ピークは溶媒により不明瞭になった)、1.48 (s、9 H)。LCMS法C：保持時間5.25分；m/z 607 [M+Na]⁺、585 [M+H]⁺、529 [M-tブチル+2H]⁺。

【0402】

(k) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (32)

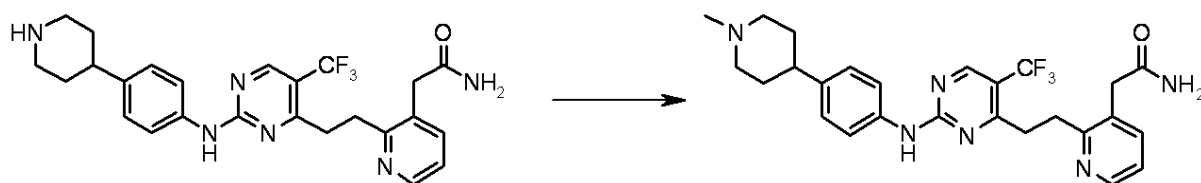
トリフルオロ酢酸 (0.337 mL、4.40 mmol) を、ドライDCM (15 mL) 中のtert-ブチル4-(4-(4-(2-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピリジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I124) (64.3 mg、0.110 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加し、この反応物を室温で23時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をEtOAc (40 mL) と2MのNaOH (50 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去すると黄色の固形物が得られ、これをDCM (5 mL) 及びシクロヘキサン (15 mL) に懸濁させた。沈殿物を濾過すると、表題の化合物 (32) (35.5 mg、53%) が黄色の固形物として得られた；¹H

NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.05 (s、1 H)、8.64 (s、1 H)、8.36 (dd、J=4.8、1.7 H z、1 H)、7.62-7.55 (m、3 H)、7.53 (s、1 H)、7.18 (dd、J=7.6、4.8 H z、1 H)、7.15 (d、J=8.6 H z、2 H)、7.00 (s、1 H)、3.53 (s、2 H)、3.24 (s、4 H)、3.02 (d、J=11.9 H z、2 H)、2.61-2.52 (m、ピークは溶媒により不明瞭になった)、1.67 (d、J=11.3 H z、2 H)、1.49 (qd、J=12.2、3.8 H z、2 H)。LCMS法C：保持時間1.50、1.59分；m/z 485 [M+H]⁺。

【0403】

実施例33：2-(2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (33)

【化89】



32

33

【0404】

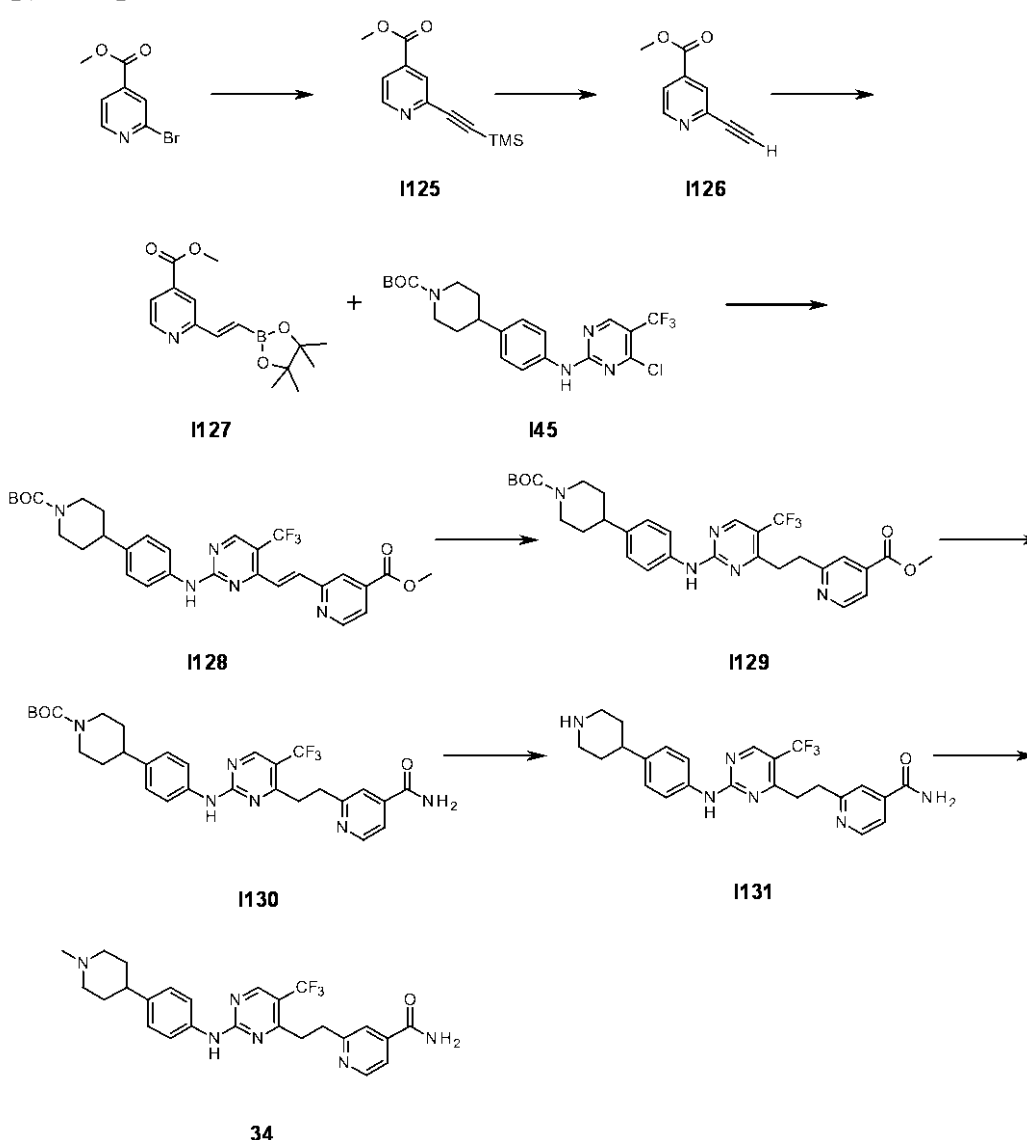
ホルムアルデヒド (H₂O中、37 wt%；16.5 μL、0.222 mmol) を、無水メタノール (5 mL) 中の2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (32) (22 mg、0.044 mmol) の懸濁液に窒素雰囲気下で添加した。次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (94.0 mg

、0.444 mmol) を1回で添加し、この反応物を室温で2時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残留物をEtOAc (25 mL) 及び飽和NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x 25 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去すると、白色の固形物が得られた。この固形物をDCM (5 mL) 及びシクロヘキサン (20 mL) に懸濁させ、濾過すると、表題の化合物 (33) (16 mg、72%) がオフホワイトの固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) δ 10.06 (s、1H)、8.64 (s、1H)、8.36 (dd、J=4.8、1.7 Hz、1H)、7.59 (dd、J=7.7、1.2 Hz、3H)、7.53 (s、1H)、7.20–7.13 (m、3H)、7.00 (s、1H)、3.53 (s、2H)、3.24 (s、4H)、2.91 (d、J=10.6 Hz、2H)、2.47–2.39 (m、1H)、2.24 (s、3H)、2.12–1.99 (m、2H)、1.78–1.59 (m、4H)。LCMS法C：保持時間1.51、1.579分; m/z 499 [M+H]⁺。

【0405】

実施例34：2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソニコチンアミド (34)

【化90】



【0406】

10

20

30

40

50

(a) メチル 2-((トリメチルシリル)エチニル)イソニコチネート (I 1 2 5)

メチル 2-ブロモニコチネート (1.00 g、4.63 mmol)、PdCl₂(PPH₃)₂ (162 mg、0.231 mmol)、トリフェニルホスフィン (60.7 mg、0.231 mmol) 及び Cu(I)I (44.1 mg、0.231 mmol) をオープン乾燥させた反応フラスコに窒素下に入れ、次に TMS-アセチレン (785 µL、5.55 mmol)、ドライで脱気した THF (5 mL) 及び トリエチルアミン (5 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌し、次に減圧下で蒸発させると黒色の残留物が得られ、これをシリカゲル上に吸着させた。クロマトグラフィにより (SiO₂、0-20%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 1 2 5) (708.6 mg、収率 66%) が暗色の液体として得られた；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.75-8.61 (m、1H)、7.98 (dd、J=1.0、0.4 Hz、1H)、7.74 (dd、J=5.1、1.6 Hz、1H)、3.94 (s、3H)、0.26 (s、9H)。LCMS 法 C：保持時間 6.38 分；m/z 234.1 [M+1]⁺。

10

【0407】

(b) メチル 2-エチニルイソニコチネート (I 1 2 6)

THF (150 mL) 中のメチル 2-((トリメチルシリル)エチニル)イソニコチネート (I 1 2 5) (8.00 g、34.2 mmol) の溶液に、TBAF (THF 中、1.0 M) (51.4 mL、51.4 mmol) を 0℃ で添加した。得られた溶液が室温まで温まるにまかせ、室温で攪拌を 1 時間にわたって継続した。この反応混合物をエチルアセテート (50 mL) で希釈し、10%の NaHCO₃ (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で蒸発させると、暗褐色/黒色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上に吸着させ、クロマトグラフィで精製すると (SiO₂、0-20%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 1 2 6) (4.5 g、81%) が黄色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.73 (dd、J=5.1、0.9 Hz、1H)、8.01 (dd、J=1.5、0.9 Hz、1H)、7.80 (dd、J=5.1、1.6 Hz、1H)、3.95 (s、3H)、3.22 (s、1H)。

20

【0408】

(c) (E)-メチル 2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)イソニコチネート (I 1 2 7)

30

THF (5 mL) 中のメチル 2-エチニルイソニコチネート (I 1 2 6) (100 mg、0.621 mmol)、Cu(I)Cl (1.84 mg、0.0186 mmol)、NaOtBu (3.6 mg、0.037 mmol)、ビスピナコラトジボロン (189 mg、3.74 mmol)、キサントホス (10.7 mg、0.0937 mmol) 及び メタノール (40 mg、1.2 mmol) の溶液を、室温で 4 時間にわたって窒素下で攪拌した。この未精製の反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、溶媒を減圧下、蒸発により除去した。クロマトグラフィで精製すると (SiO₂、0-20%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 1 2 7) (141.3 mg、79%) が黄色の液体として得られた；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.70 (dd、J=5.0、0.6 Hz、1H)、7.93-7.90 (m、1H)、7.67 (dt、J=4.4、2.2 Hz、1H)、7.46 (d、J=18.3 Hz、1H)、6.67 (d、J=18.3 Hz、1H)、3.91 (s、3H)、1.27 (s、12H)。

40

【0409】

(d) (E)-メチル 2-(2-(2-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ビニル)イソニコチネート (I 1 2 8)

2.0 M の Na₂CO₃ 水溶液 (0.3 mL) を、1,4-ジオキササン (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 4 5) (100 mg

50

、0.103 mmol)、(E)-メチル2-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビニル)イソニコチネート(I127)(76 mg、0.26 mmol)、Pd(PPh₃)₄(75 mg、0.66 mmol)、LiCl(28 mg、0.66 mmol)の溶液に添加し、得られた混合物を窒素下、90℃で16時間にわたって攪拌した。この未精製混合物を減圧下で蒸発させ、シリカゲル上に吸着させた。クロマトグラフィにより(SiO₂、0-50%のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物(I128)(110 mg、86%)が黄色の固形物として得られた；¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.84(d、J=4.9 Hz、1H)、8.64(s、1H)、8.14(d、J=15.1 Hz、1H)、8.02(s、1H)、7.88(dd、J=15.1、1.6 Hz、1H)、7.80(dd、J=4.9、1.5 Hz、1H)、7.60(d、J=8.5 Hz、2H)、7.36(s、1H)、7.25(m、1H)、4.33-4.19(m、2H)、4.00(s、3H)、2.82(m、2H)、2.67(m、1H)、1.85(d、J=12.7 Hz、2H)、1.64(dd、J=12.5、4.0 Hz、2H)、1.59(s、9H)。LCMS法C：保持時間6.93分；m/z 584.21[M+1]⁺、582.1[M-1]⁻、528.1[M-tBu+2]⁺。

【0410】

(e)メチル2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソニコチネート(I129)

MeOH(10 mL)中の(E)-メチル2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ビニル)イソニコチネート(I128)(110 mg、0.188 mmol)及び10%のPd/C(20 mg)の懸濁液を水素雰囲気下、大気圧で16時間にわたって攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させると、表題の化合物(I129)(70 mg、63%)が黄色の液体として得られた；¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.68(dd、J=5.1、0.7 Hz、1H)、8.51(s、1H)、7.76(s、1H)、7.66(dd、J=5.1、1.5 Hz、1H)、7.54-7.47(m、3H)、7.18(t、J=5.5 Hz、2H)、4.22(s、2H)、3.93(d、J=3.9 Hz、3H)、3.43-3.35(m、2H)、3.34-3.26(m、2H)、2.80(t、J=12.1 Hz、2H)、2.63(d、J=3.5 Hz、1H)、1.82(d、J=12.3 Hz、2H)、1.67-1.54(m、2H)、1.48(d、J=7.1 Hz、3H)。LCMS法C：保持時間6.75分；m/z 586.1[M+1]⁺、584.2[M-1]⁻。

【0411】

(f)tert-ブチル4-(4-(4-(2-(4-カルバモイルピリジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(I130)

THF(5 mL)、水(1 mL)及びMeOH(0.5 mL)中のメチル2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソニコチネート(I129)(70.0 mg、0.120 mmol)及びLiOH·H₂O(15 mg、0.36 mmol)の溶液を、室温で4時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させると黄色の固形物を得られ、これをドライDMF(4 mL)に溶解させた。HATU(133 mg、0.350 mmol)、DIPEA(60 µL、0.034 mmol)及び塩化アンモニウム(187 mg、3.50 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物をエチルアセテートで希釈した。得られた溶液を10%のNaHCO₃水溶液で洗浄し、次に有機層を乾燥させ(MgSO₄)、揮発性物質を減圧下での蒸発により除去した。残留物をシリカゲル上に

吸着させ、クロマトグラフィで精製すると (SiO₂、0-100%のエチルアセテート／石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 130) (50mg、50%) が無色の固形物として得られた；¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.67 (dd、J=5.1、0.7Hz、1H)、8.51 (s、1H)、7.60 (s、1H)、7.55 (s、1H)、7.53 (d、J=8.6Hz、2H)、7.44 (dd、J=5.1、1.6Hz、1H)、7.18 (d、J=8.5Hz、2H)、6.37-6.20 (m、1H)、6.18-5.96 (m、1H)、4.22 (s、2H)、3.34 (tt、J=10.4、5.0Hz、4H)、2.63 (s、1H)、1.81 (d、J=12.7Hz、2H)、1.73 (s、2H)、1.60 (dd、J=12.7、4.1Hz、2H)、1.48 (s、9H)。LCMS法C：保持時間6.04分；m/z 571.2 [M+1]⁺、569.2 [M-1]⁻、515.2 [M-t-Bu+2]⁺。

【0412】

(g) 2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソニコチンアミド (I 131)
トリフルオロ酢酸 (100μL、0.131mmol) を、DCM (4mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(4-カルバモイルピリジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I 130) (50mg、88μmol) の溶液に添加し、得られた混合物を1時間にわたって室温で攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物をクロマトグラフィで精製すると (SiO₂、0-50%のMeOH/DCM)、表題の化合物 (I 131) (28mg、68%) が無色の固形物として得られた；¹H NMR (400MHz、d₄-MeOD) δ 8.55 (d、J=5.2Hz、1H)、8.49 (s、1H)、7.74 (s、1H)、7.61 (dd、J=5.2、1.3Hz、1H)、7.53 (d、J=8.3Hz、2H)、7.17 (d、J=8.5Hz、2H)、3.46 (d、J=12.7Hz、2H)、3.37 (t、J=7.0Hz、2H)、3.27 (dt、J=3.2、1.6Hz、5H)、3.18-3.04 (m、2H)、2.83 (ddd、J=12.1、8.7、3.6Hz、1H)、2.03 (d、J=13.8Hz、2H)、1.88 (ddd、J=16.7、13.6、3.8Hz、2H)。LCMS法C：保持時間4.44分；m/z 471.1 [M+1]⁺、469.1 [M-1]⁻。

【0413】

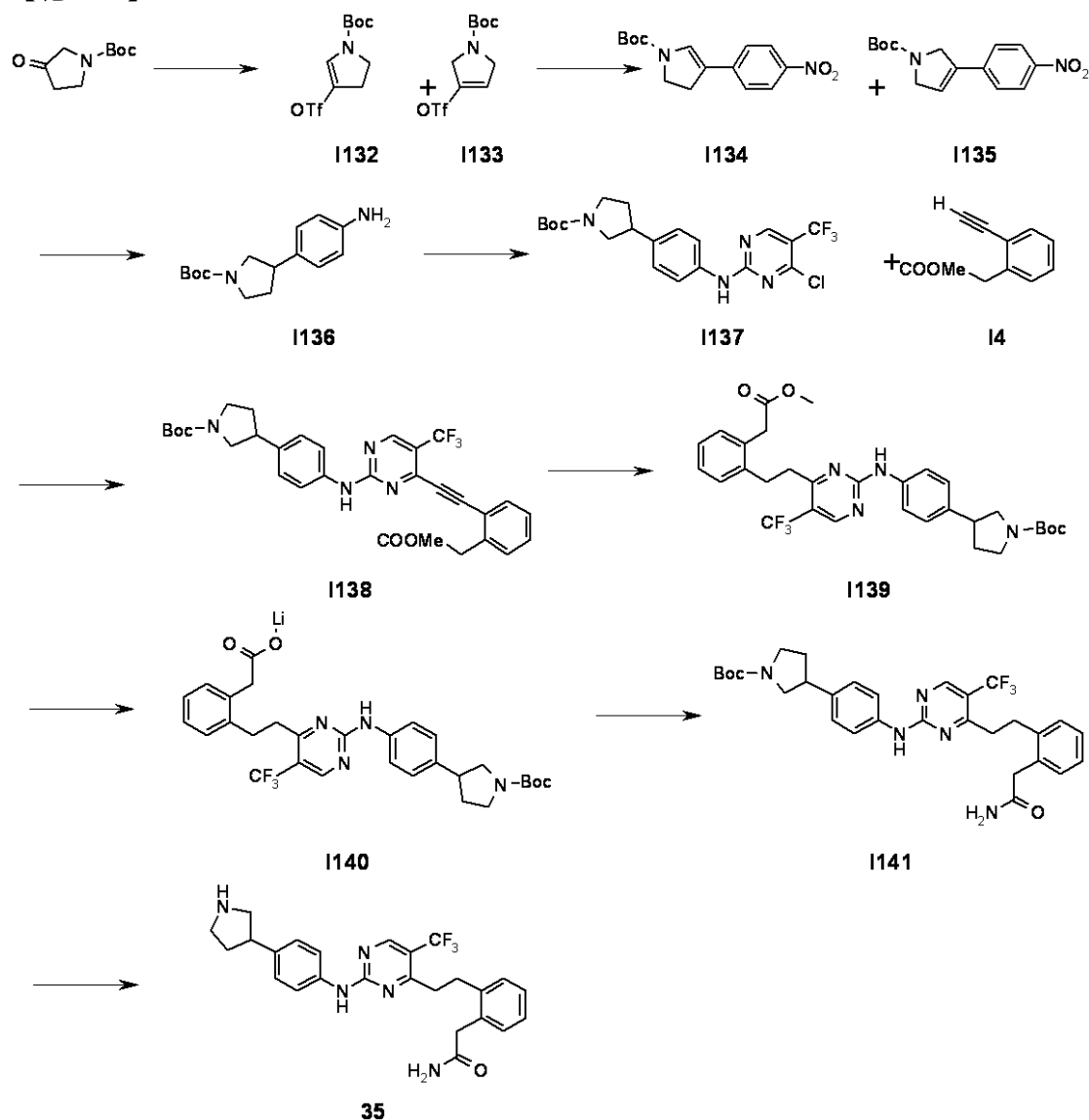
(h) 2-(2-(2-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソニコチンアミド (34)

ホルムアルデヒド溶液 (37%、水性；24μL、0.30mmol) を、ドライMeOH (2mL) 中の 2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)イソニコチンアミド (I 131) (28mg、60μmol) の溶液に添加した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (63mg、0.30mmol) を添加し、得られた混合物を室温で2時間にわたって窒素下で攪拌した。エチルアセテートを添加し、得られた溶液をシリカゲル上に吸着させた。クロマトグラフィにより (SiO₂、0-50%のMeOH/DCM)、表題の化合物 (34) (14mg、49%) が無色の固形物として得られた；¹H NMR (400MHz、d₄-MeOD) δ 8.58 (d、J=4.9Hz、1H)、8.51 (s、1H)、7.73 (s、1H)、7.61 (dd、J=5.2、1.6Hz、1H)、7.53 (d、J=8.5Hz、2H)、7.18 (d、J=8.6Hz、2H)、3.51-3.31 (m、4H)、2.99 (d、J=11.7Hz、2H)、2.56-2.44 (m、1H)、2.32 (s、3H)、2.15 (d、J=2.8Hz、2H)、1.87-1.70 (m、4H)。LCMS法C：保持時間4.50分；m/z 485.1 [M+1]⁺、483.1 [M-1]⁻。

【0414】

実施例 35：2-(2-(2-(2-(4-(ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (35)

【化 9 1】



【 0 4 1 5 】

(a) tert-ブチル4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (I132及びI133)

THF (20 mL) 中のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.01 g、5.50 mmol) の攪拌溶液に、THF (7 mL) 中の tert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (0.925 g、5.00 mmol) の溶液を -78℃ で滴加した。15 分間にわたる攪拌後、THF (12 mL) 中の N-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.79 g、5.00 mmol) を添加し、この反応混合物を -78℃ で更に 3 時間にわたって攪拌し、次に室温で 1 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を 10% の NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。

有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（石油ベンジン中、 $20-80^\circ\text{C}$ ）のジクロロメタン、 $40-60^\circ\text{C}$ ）、表題の化合物の混合物（I 132 及び I 133）

(1.44 g、90%)が淡黄色のオイルとして得られた； ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.65 (s、1H)、5.66 (d、 $J=17.5\text{ Hz}$ 、2H)、4.21–4.09 (m、8H)、1.41 (s、18H)。

【0416】

(b) *tert*-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート (I134 及び I135)

2 M の Na_2CO_3 水溶液 (5.70 mL、9.09 mmol) を、1,4-ジオキサン (10 mL) 中の 4-ニトロフェニルボロン酸 (0.909 g、1.52 mmol、1.2 当量)、*tert*-ブチル 4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート (I134 及び I135) (1.44 g、4.54 mmol)、LiCl (0.385 g、9.08 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.57 g、1.36 mmol) の脱気混合物に添加した。この反応混合物を、80-90℃で4時間にわたって攪拌した。得られた混合物を EtOAc (70 mL) に溶解させ、有機層を H_2O (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させると、暗赤色のオイルが得られた。このオイルをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (石油ベンジン中、0-20%の EtOAc、40-60℃)、表題の化合物の混合物 (I134 及び I135) (0.442 g、34%) が淡黄色の固形物として得られた； ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.41-8.32 (m、2H)、8.24-8.19 (m、2H)、7.81-7.73 (m、2H)、7.52 (dd、 $J=8.8$ 、2.4 Hz)、6.43-6.33 (m、1H)、4.58-4.48 (m、4H)、4.42-4.31 (m、4H)、1.52 (s、9H)、1.51 (s、9H)。

10

【0417】

(c) *tert*-ブチル 3-(4-アミノフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (I136)

EtOH (10 mL) 及び DMF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート (I134 及び I135) (0.442 g、1.52 mmol) の溶液を、DMF (10 mL) 中の 10% の Pd/C (255 mg) の溶液に添加した。この反応物を、室温で17時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。この反応物をセライトのパッドで濾過し、EtOAc (130 mL) で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると褐色のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (石油ベンジン中、0-50%の EtOAc、40-60℃)、表題の化合物 (I136) (0.307 g、77%) が褐色のオイルとして得られた； ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.02 (d、 $J=8.4$ Hz、2H)、6.64 (d、 $J=8.4$ Hz、2H)、3.85-3.49 (m、4H)、3.43-3.29 (m、1H)、3.29-3.15 (m、2H)、2.18 (d、 $J=6.5$ Hz、1H)、1.97-1.85 (m、1H)、1.47 (d、 $J=4.7$ Hz、9H)。LCMS 法 C：保持時間 4.88 分； m/z 163.2 [$\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$] $^+$ 。

20

30

【0418】

(d) *tert*-ブチル 3-(4-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (I137)

塩化亜鉛 (Et_2O 中、1.0 M) (1.40 mL、1.40 mmol) を、1:1 の DCE/ t -BuOH (10 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (180 μL 、1.29 mmol) の溶液に 0℃、窒素ガス流下で添加した。この混合物を1時間にわたって0℃で攪拌し、次に1:1の DCE/ t -BuOH (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(4-アミノフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (I136) (0.307 g、1.17 mmol) を添加した。次に、1:1の DCE/ t -BuOH (5 mL) 中の NEt_3 (0.180 mL、1.29 mmol、1.1 当量) の溶液を 0℃で滴加した。最後の添加後、この反応混合物を力強く更に30分間にわたって0℃で攪拌し、次に室温で16時間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去すると褐色で油性の残留物が得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると (石油ベンジン中、0-50%の EtOAc、40-60℃)、淡黄色の固形物が

40

50

得られた。この固形物をMeOH（15mL）及び水（15mL）に懸濁させた。沈殿物を濾過すると、表題の化合物（I137）（0.449g、87%）が淡黄色の固形物として得られた；¹H NMR（400MHz、CDCl₃）¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 8.56（s、1H）、7.53（d、J=8.5Hz、2H）、7.40（s、1H）、7.26（s、2H）、3.92–3.73（m、1H）、3.69–3.51（m、1H）、3.48–3.22（m、3H）、2.26（s、1H）、2.03–1.90（m、1H）、1.48（s、9H）。LCMS法C：保持時間6.68分；m/z 443.0 [M+H]⁺、441.1 [M-H]⁻。

【0419】

(e) tert-ブチル3-（4-（（4-（（2-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェニル）エチニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（I138）

ジメチルホルムアミド（3mL）中のメチル2-エチニルベンゾエート（I4）（0.21g、1.2mmol）の溶液及びトリエチルアミン（0.57mL、4.1mmol）を、ジメチルホルムアミド（4mL）中のtert-ブチル3-（4-（（4-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（I137）（0.45g、1.0mmol、1当量）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（71mg、0.10mmol）、Cu（I）I（30mg、0.15mmol）及びトリフェニルホスフィン（40mg、0.15mmol、0.15）の混合物に添加した。この反応混合物をマイクロ波照射下、120℃で15分間にわたって加熱した。この反応物を冷却し、この混合物をEtOAcで希釈し、セライトプラグに通し、EtOAc（60mL）で洗浄した。水（50mL）を添加し、層を分離した。水層をEtOAc（2x50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（50mL）及びブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、溶媒を真空下で除去すると、暗褐色の残留物が得られた。この残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（石油ベンジン中、0–20、次に20–50%のEtOAc、40–60℃）、表題の化合物（I138）（0.53g、90%）がオレンジ色のオイルとして得られた；¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ 8.62（s、1H）、7.68（dd、J=7.7、1.0Hz、1H）、7.58（d、J=8.4Hz、2H）、7.47–7.41（m、2H）、7.39–7.30（m、4H）、7.24（s、1H）、3.96（s、2H）、3.87–3.75（m、1H）、3.70（s、3H）、3.68–3.52（m、1H）、3.48–3.22（m、3H）、2.30–2.21（m、1H）、2.02–1.94（m、1H）、1.49（s、9H）。LCMS法C：保持時間6.82分；m/z 581.1 [M+H]⁺。

【0420】

(f) tert-ブチル3-（4-（（4-（2-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェネチル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（I139）

EtOH（10mL）中のtert-ブチル3-（4-（（4-（（2-（2-メトキシ-2-オキソエチル）フェニル）エチニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピロリジン-1-カルボキシレート（I138）（0.527g、0.906mmol）の溶液を、DMF（6mL）中の10%のPd/C（0.500g）の溶液に添加した。この反応物を、室温で24時間にわたって水素雰囲気下で攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、EtOAc（80mL）で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると、黄色のオイルが得られた。これをDMF/EtOH（1：1、10mL）に溶解させ、DMF中の10%のPd/C（0.500g、1当量）のスラリーを添加した。この反応物をH₂雰囲気下、室温で更に24時間にわたって攪拌した。反応物をセライトのパッドで濾過し、EtOAc（80mL）で洗浄した。溶媒を真空下で除去すると黄色のオイルが得られ、これをシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィで精製すると（石油ベンジン中、0–45%のEtOAc、40–60℃）、表題の化合物

(I 139) (0.126 g, 24%) が褐色のオイルとして得られた; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30–7.17 (m, 6H), 3.91–3.72 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66–3.52 (m, 1H), 3.47–3.21 (m, 3H), 3.17–3.04 (m, 4H), 2.23 (d, $J=20.4$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J=21.1, 10.2$ Hz, 1H), 1.48 (d, $J=3.1$ Hz, 9H)。LCMS法C: 保持時間6.91分; m/z 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 607 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0421】

(g) リチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート (I 140)

LiOH, H_2O (0.015 g, 0.65 mmol, 3当量) を、THF (7 mL)、水 (1.5 mL) 及びメタノール (1 mL) 中の tert-ブチル3-(4-(4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (I 139) (0.13 g, 0.22 mmol) の溶液に添加し、得られた混合物を室温で70時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物を EtOAc (50 mL) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物 (I 140) (0.12 g, 99%) が淡黄色のオイルとして得られた; LCMS法C: 保持時間6.56分; m/z 571.1 $[\text{M}-\text{Li}+2\text{H}]^+$, 515.1 $[\text{M}-\text{Li}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$, 471.1 $[\text{M}-\text{Li}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$, 569.2 $[\text{M}-\text{Li}-\text{H}]^-$ 。

【0422】

(h) tert-ブチル3-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (I 141)

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (38.0 mg, 0.28 mmol)、EDCI (50.0 mg, 0.32 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (187 μL , 1.08 mmol) を、ドライ THF (6 mL) 及びドライ DMF (1 mL) 中のリチウム2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセテート (I 140) (124 mg, 0.215 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。炭酸アンモニウム (101 mg, 1.08 mmol) を1回で攪拌反応混合物に10分後に添加し、この反応物を室温で23時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留溶液を EtOAc (65 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (65 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、淡黄色のオイルが得られた。この未精製材料をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製すると (石油ベンジン中、0–80% の EtOAc、40–60 $^\circ\text{C}$)、表題の化合物 (I 141) (76 mg, 62%) が白色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.29–7.20 (m, 4H、溶媒により不明瞭になった)、5.36 (d, $J=21.2$ Hz, 2H), 3.89–3.76 (m, 1H), 3.66–3.51 (m, 2H), 3.45–3.27 (m, 4H), 3.15–3.04 (m, 4H), 2.29–2.25 (m, 1H), 2.01–1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。LCMS法C: 保持時間6.37分; m/z 570.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 568.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0423】

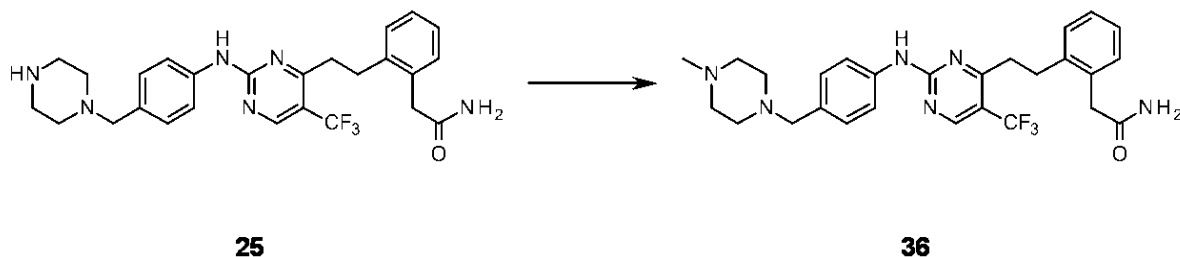
(i) 2-(2-(2-(2-(4-(ピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (35)

DCM (20 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-(4-(2-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (I141) の溶液に TFA (4.0 mL) を添加し、この反応混合物を室温で 30 分間にわたって攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を EtOAc (10 mL) 及び 2 M の NaOH (10 mL) に溶解させた。有機層を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出し、合わせた層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、黄色の固形物が得られた。この固形物をシクロヘキサンに懸濁させ、濾過すると、褐色の固形物 (42 mg) が得られた。この生成物を更に RP-HPLC で精製した (Waters、H₂O 中、0-80% の CH₃CN、流量 10 mL/分で 20 分)。生成物を含有している画分を 2 M の NaOH で塩基性化し (pH 10)、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物 (35) (17 mg、27%) が褐色のオイルとして得られた；¹H-NMR (400 MHz、d₄-MeOD) δ 8.56 (d、J=0.6 Hz、1H)、7.73-7.68 (m、2H)、7.33-7.16 (m、6H)、3.67 (s、2H)、3.60-3.46 (m、2H)、3.42-3.33 (m、2H)、3.14 (m、5H)、2.45 (dtd、J=10.1、7.1、3.4 Hz、1H)、2.18-2.05 (m、1H)；LCMS 法 C：保持時間 4.84 分；m/z 470.1 [M+H]⁺。

【0424】

実施例 36：2-(2-(2-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (36)

【化 92】



【0425】

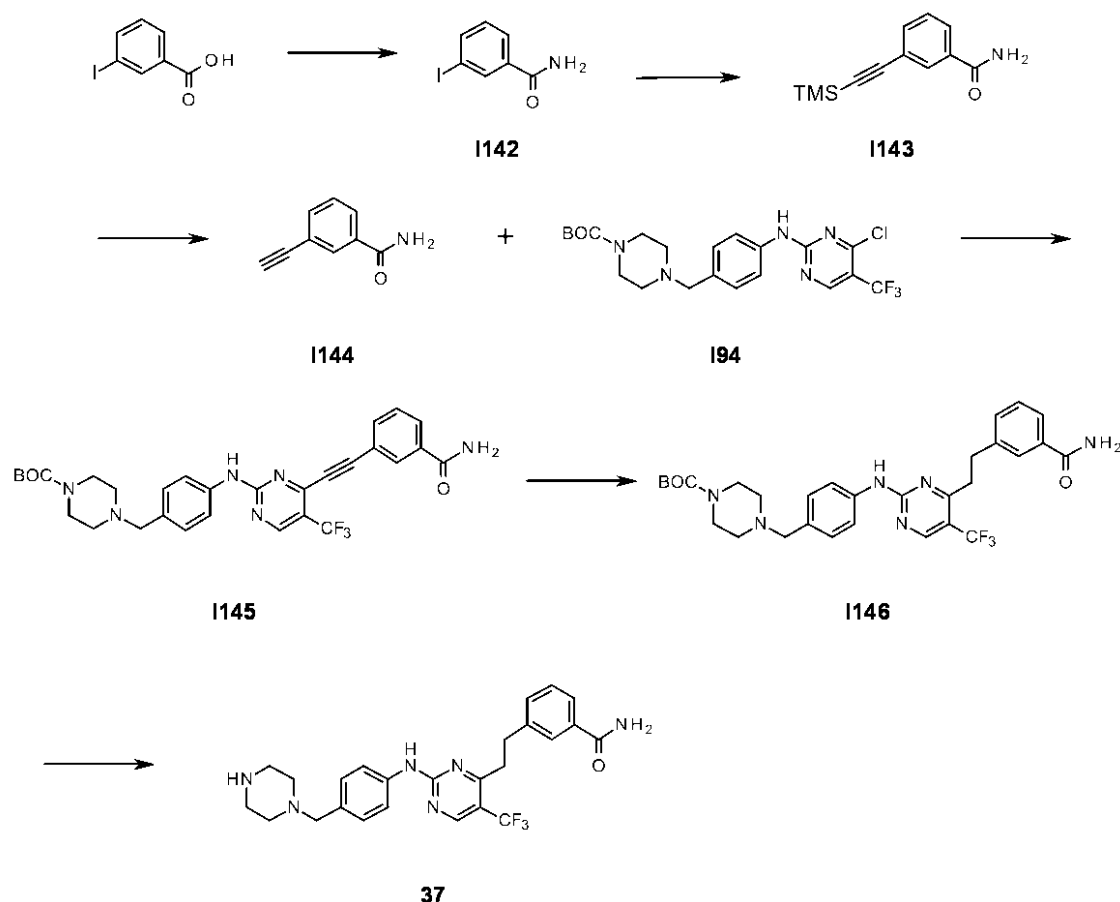
2-(2-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)アセトアミド (25) (11 mg、0.022 mmol) を、メタノール (1 mL) に溶解させた。37% のホルムアルデヒド溶液 (7 μL)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (24 mg、0.11 mmol) を添加した。この混合物を力強く室温で 2 時間にわたって攪拌し、次に濃縮した。残留物を 10% の水酸化ナトリウム (1 mL) 及びブライン (2 mL) に懸濁させ、次にエチルアセテート (5 x 2 mL) で抽出した。合わせたエチルアセテート相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、残留物を DCM から蒸発させると、表題の化合物 (36) (10.3 mg、収率 94%) がオフホワイトの固形物として得られた；¹H-NMR (400 MHz、d₄-MeOD) δ 8.46 (d、J=0.5 Hz、1H)、7.60-7.54 (m、2H)、7.20 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.18-7.13 (m、1H)、7.13-7.07 (m、3H)、3.57 (s、2H)、3.46 (s、2H)、3.06 (qd、J=6.8、3.1 Hz、2H)、3.01-2.94 (m、2H)、2.54 (s、8H)、2.29 (s、3H)。LCMS 法 C：4.70 分；m/z 513.2 [M+H]⁺；m/z 51

1. 0 [M-H]⁻.

【0426】

実施例 37：3-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンズアミド (37)

【化93】



【0427】

(a) 3-ヨードベンズアミド (I142)

3-ヨード安息香酸 (2.00 g、8.06 mmol) を THF (20 mL) に溶解させ、次に塩化オキサリル (1.4 mL、16 mmol) 及び DMF (0.05 mL) を添加し、得られた混合物を 2 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物を THF (20 mL) 及び濃縮アンモニア水溶液 (10 mL) に溶解させた。60 分後、水 (200 mL) を添加し、更に 30 分後、得られた沈殿物を濾過により回収し、空気乾燥させると、表題の化合物 (I142) (1.97 g、収率 99%) が白色の粉末として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOH) δ 8.23 (t、J = 1.8 Hz、1H)、7.90 (ddd、J = 7.9、1.7、1.0 Hz、1H)、7.86 (ddd、J = 7.8、1.7、1.0 Hz、1H)、7.24 (t、J = 7.8 Hz、1H)。LCMS 法 C：保持時間 5.29 分、m/z 248.1 [M+H]⁺。

【0428】

(b) 3-(トリメチルシリル)エチニル)ベンズアミド (I143)

3-ヨードベンズアミド (I142) (1.00 g、4.05 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.142 g、5 mol%)、ヨウ化銅 (I) (0.077 g、10 mol%)、DMF (4 mL) 及びジイソプロピルアミン (12 mL) を、マイクロ波管に入れた。この混合物を 10 分間にわたって窒素で脱気し、次にトリメチルシリルアセチレン (0.69 mL、4.9 mmol) を添加し、得られた混合物をマイクロ波照射下、120℃で 15 分間にわたって加熱した。揮発性物質を

減圧下で蒸発させ、残留物をクロマトグラフィに供すると (Biotage Isolera、40 g シリカカートリッジ、0-100% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I 143) (0.569 g、収率 65%) が褐色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.88 (td、 $J=1.8$ 、0.5 Hz、1H)、7.78 (ddd、 $J=7.8$ 、1.8、1.2 Hz、1H)、7.63-7.59 (m、1H)、7.40 (td、 $J=7.8$ 、0.5 Hz、1H)、6.05 (br s、1H)、5.67 (br s、1H)、0.26 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.94 分、 m/z 218.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0429】

(c) 3-エチニルベンズアミド (I 144)

10

3-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアミド (I 143) (0.565 g、2.60 mmol) を THF (33 mL) に溶解させ、THF (3.25 mL、3.25 mmol) 中の 1M の TBAF を添加した。2 時間後、この反応物を水 (200 mL) に注ぎ、得られた溶液をジエチルエーテル (3 x 200 mL) で抽出した。合わせたエーテル相をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に蒸発させると、表題の化合物 (I 144) (0.357 g、収率 95%) が黄褐色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.92 (t、 $J=1.5$ Hz、1H)、7.83-7.79 (m、1H)、7.64 (dt、 $J=7.7$ 、1.4 Hz、1H)、7.42 (td、 $J=7.8$ 、0.5 Hz、1H)、6.07 (br s、1H)、5.77 (br s、1H)、3.13 (s、1H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.74 分、 m/z 146.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0430】

(d) tert-ブチル 4-(4-((4-((3-カルバモイルフェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 145)

tert-ブチル 4-(4-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 94) (0.30 g、0.64 mmol)、3-エチニルベンズアミド (I 144) (102 mg、0.70 mmol)、ヨウ化銅 (I) (12 mg、10 mol%)、トリフェニルホスフィン (17 mg、10 mol%)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (22 mg、5 mol%)、DMF (3 mL) 及びトリエチルアミン (0.443 mL、3.18 mmol) をマイクロ波管に入れ、窒素で 5 分間にわたって脱気した。得られた混合物をマイクロ波照射下、120℃で 15 分間にわたって加熱し、次に室温に冷却した。冷却した混合物を 5% の炭酸カリウム水溶液 (150 mL) に添加し、得られた混合物をエチルアセテート (3 x 150 mL) で抽出した。合わせたエチルアセテート相を水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ、次に蒸発させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (Biotage Isolera: 12 g シリカカートリッジ、20-100% のエチルアセテート/石油ベンジン、40-60℃、次に 0-10% のメタノール/エチルアセテート)、表題の化合物 (I 145) (107 mg、収率 29%) が黄色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 10.46 (s、1H)、8.84 (s、1H)、8.17 (s、1H)、8.09 (t、 $J=1.7$ Hz、1H)、8.04 (dt、 $J=7.9$ 、1.4 Hz、1H)、7.77 (dt、 $J=7.8$ 、1.3 Hz、1H)、7.71-7.66 (m、2H)、7.66-7.52 (m)、7.27 (d、 $J=8.6$ Hz、2H)、3.44 (s、2H)、2.33-2.26 (m、4H)、1.38 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.06 分; m/z 581.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、525.1 $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$; m/z 579.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

30

40

【0431】

(e) tert-ブチル 4-(4-((4-(3-カルバモイルフェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボ

50

キシレート (I 146)

tert-ブチル 4-(4-(4-(3-カルバモイルフェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 145) (105 mg、0.18 mmol) 及び Pd/C (75 mg) の懸濁液を DMF (5 mL) 及び トリエチルアミン (0.15 mL) 中、30℃、水素下で 18 時間にわたって攪拌した。濾過後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物をクロマトグラフィに供すると (Biotage Isolera: 4 g シリカカートリッジ、0-2% のメタノール/エチルアセテート)、表題の化合物 (I 146) (66.6 mg、収率 63%) が白色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 10.20 (s、1H)、8.67 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.79 (s、1H)、7.74-7.50 (m、8H)、7.40-7.35 (m、2H)、7.33 (s、1H)、7.24 (d、 $J=8.6$ Hz、2H)、3.43 (s、2H)、3.17-3.04 (m、4H)、2.36-2.23 (m、4H)、1.38 (s、9H)。LCMS 法 C: 保持時間 5.05 分; m/z 585.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 583.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

10

【0432】

(f) 3-(2-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ベンズアミド (37)

tert-ブチル 4-(4-(4-(3-カルバモイルフェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (I 146) (65 mg、0.11 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、次に TFA (1 mL) を添加し、得られた混合物を室温で 18 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残留物を 10% の水酸化ナトリウム (25 mL) とエチルアセテート (25 mL) との間で分配した。水相をエチルアセテート (3 x 25 mL) で抽出し、次に合わせたエチルアセテート相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をトルエン (2 x 2 mL) 及び DCM (2 x 0.5 mL) で洗浄すると、表題の化合物 (37) (22 mg、収率 40%) が白色の固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 10.19 (s、1H)、8.66 (s、1H)、7.94 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.74-7.64 (m、3H)、7.40-7.35 (m、2H)、7.35-7.29 (m、1H)、7.23 (d、 $J=8.2$ Hz、2H)、3.38 (s、2H)、3.17-3.02 (m、4H)、2.75-2.61 (m、4H)、2.29 (s、4H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.52 分; m/z 485.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z 483.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

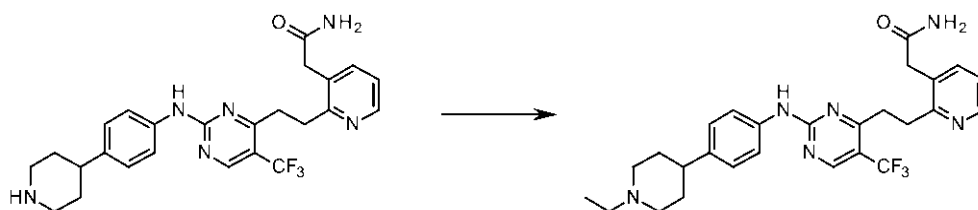
20

30

【0433】

実施例 38: 2-(2-(2-(2-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (38)

【化 94】



40

32

38

【0434】

DMF (5 mL) 中の 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (32) (74 mg、0.15 mmol)、ブromoエタン (1

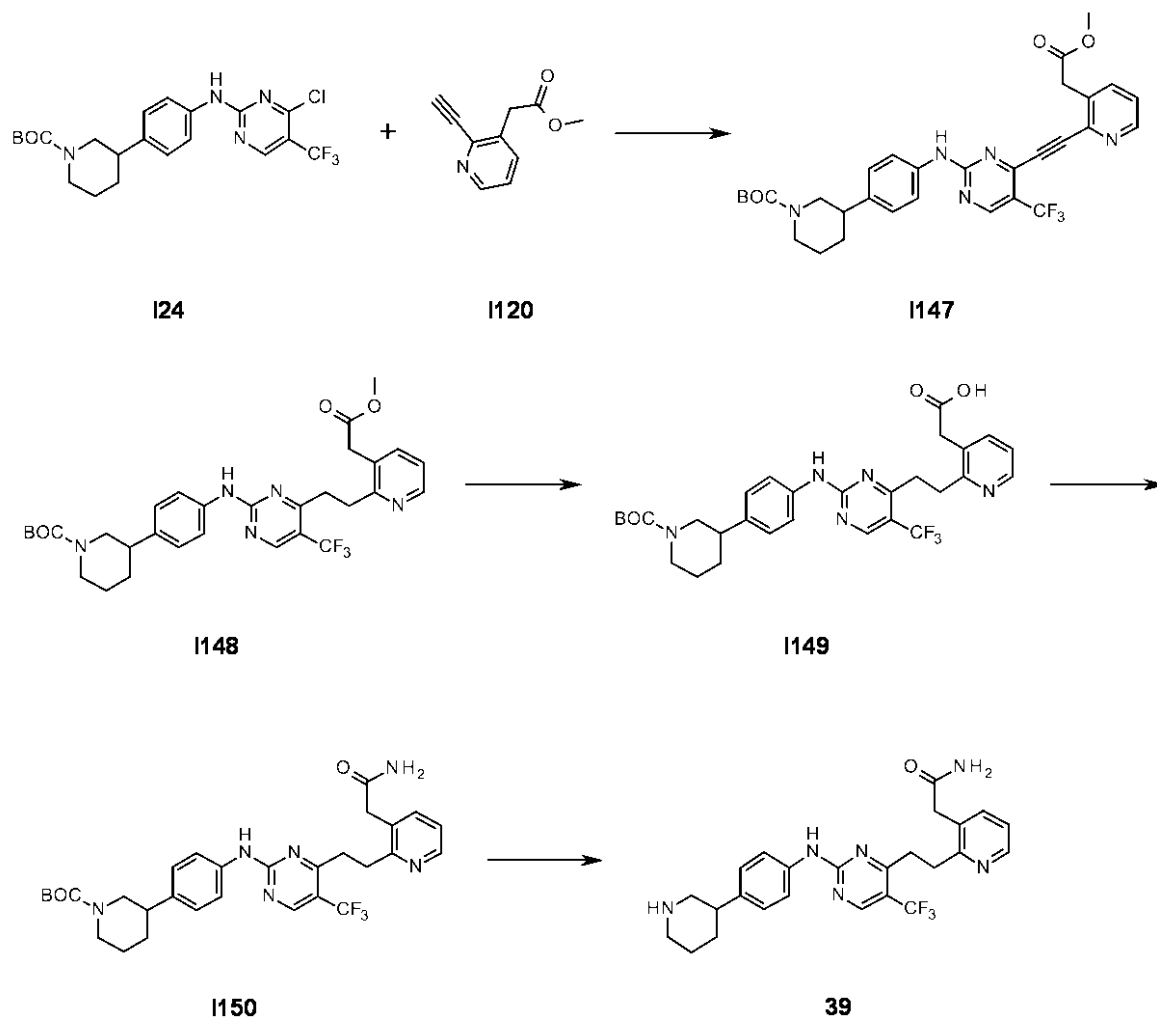
50

2 μ L、0.16 mmol) 及び炭酸カリウム (63 mg、0.46 mmol) の混合物を、48 時間にわたって室温、不活性雰囲気下で攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をエチルアセテート (20 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) との間で分配した。水層をエチルアセテート (2 x 30 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、次に乾燥させた (MgSO_4)。溶媒を減圧下で除去し、得られた固形物をクロマトグラフィに供すると (Biotage Isolera: C-18 逆相カラム、 H_2O 中、0-100% の MeCN)、表題の化合物 (38) (22 mg、28%) がオフホワイトの固形物として得られた; ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) δ 10.07 (s、1H)、8.65 (s、1H)、8.37 (dd、 $J=4.8$ 、1.7 Hz、1H)、7.65-7.57 (m、3H)、7.55 (s、1H)、7.26-7.13 (m、3H)、7.02 (s、1H)、3.54 (s、2H)、3.25 (s、4H)、2.98 (d、 $J=11.3$ Hz、2H)、2.48-2.30 (m、3H)、1.95 (q、 $J=11.7$ 、11.3 Hz、2H)、1.73 (d、 $J=10.5$ Hz、2H)、1.63 (qd、 $J=12.4$ 、3.6 Hz、2H)、1.03 (t、 $J=7.2$ Hz、3H)。LCMS 法 C: 保持時間 4.16 分; m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0435】

実施例 39: 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (39)

【化 95】



【0436】

(a) tert-ブチル 3-(4-(4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル

）ピリジン-2-イル）エチニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 147）

THF（1 mL）及びトリエチルアミン（0.199 mL、1.43 mmol）中のメチル2-（2-エチニルピリジン-3-イル）アセテート（I 120）（0.100 g、0.571 mmol）の溶液を、ジメチルホルムアミド（3 mL）中のtert-ブチル3-（4-（（4-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 24）（0.217 g、0.476 mmol）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（0.033 g、0.048 mmol）、Cu（I）I（0.014 g、0.071 mmol）及びトリフェニルホスフィン（0.019 g、0.071 mmol）の混合物に添加した。得られた混合物をマイクロ波照射下、120℃で20分間にわたって加熱し、次に冷却し、10分間にわたって脱気し、マイクロ波照射下、120℃で更に20分間にわたって加熱した。冷却した混合物をエチルアセテートで希釈し、得られた溶液をセライトプラグに通し、エチルアセテート（250 mL）で洗浄した。揮発性物質を除去すると褐色の固形物が得られ、これをクロマトグラフィに供すると（Biotage Isolera：25 g シリカカートリッジ、石油ベンジン中、0-40%のEtOAc、40-60℃）、表題の化合物（I 147）（0.061 g、22%）が得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.63（s、1H）、8.62（d、J=1.2 Hz、1H）、7.72（dd、J=7.9、1.3 Hz、1H）、7.57（d、J=8.4 Hz、2H）、7.54（s、1H）、7.35（dd、J=7.9、4.7 Hz、1H）、7.23（d、J=8.5 Hz、1H）、4.30-4.06（m）3.95（s、2H）、3.71（s、3H）、2.84-2.58（m、3H）、2.06-1.98（m）、1.70-1.66（m、2H）、1.69-1.51（m、2H）、1.47（s、9H）。10

【0437】

（b）tert-ブチル3-（4-（（4-（2-（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）ピリジン-2-イル）エチル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 148）

DMF（9 mL）及びトリエチルアミン（1 mL）中のtert-ブチル3-（4-（（4-（（3-（2-メトキシ-2-オキソエチル）ピリジン-2-イル）エチニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（I 147）（0.061 g、0.10 mmol）の溶液に、DMF（3 mL）中のPd/C（0.070 g）のスラリーを添加した。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で16時間にわたって攪拌した。この未精製反応混合物をエチルアセテートで希釈し、次にセライトのパッドで濾過した。このセライトをエチルアセテートで洗浄し、濾液を合わせた。溶媒を真空下で除去すると褐色のオイルが得られ、これをDMF（9 mL）及びトリエチルアミン（1 mL）に溶解させた。DMF（3 mL）中のPd/C（0.070 g）のスラリーを添加し、得られた混合物を水素雰囲気下、室温で更に19時間にわたって攪拌した。この未精製反応混合物をエチルアセテートで希釈し、次にセライトのパッドで濾過した。このセライトをエチルアセテートで洗浄し、濾液を合わせた。溶媒を真空下で除去すると褐色のオイルが得られ、これをクロマトグラフィに供すると（Biotage Isolera：25 g シリカカートリッジ、石油ベンジン中、0-50%のEtOAc、40-60℃）、表題の化合物（I 148）（0.030 g、49%）が黄色のオイルとして得られた；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 8.50（s、1H）、8.46（dd、J=4.8、1.7 Hz、1H）、7.61-7.46（m、4H、NH）、7.19（d、J=8.6 Hz、2H）、7.12（dd、J=7.7、4.8 Hz、1H）、4.35-3.99（m）、3.72（s、2H）、3.70（s、3H）、3.37（J=7.4 Hz、2H）、3.28（t、J=6.9 Hz、2H）、2.80-2.57（m、3H）、2.07-1.95（m）、1.91-1.69（m、2H）、1.69-1.50（m、3H）、1.46（s、9H）。LCMS 法C：保持時間=6.00分、m/z 600.2 [M+H]⁺。30

【0438】

(c) 2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)酢酸 (I149)

THF (7 mL)、水 (1.5 mL) 及び MeOH (1 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-(4-(2-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピリジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I148) (0.030 g、0.050 mmol) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.020 g、0.48 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 17 時間にわたって攪拌し、次に揮発性物質を真空下で除去し、残留物をエチルアセテート (10 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をエチルアセテート (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、次に溶媒を真空下で除去すると、表題の化合物 (I149) (0.029 g、99%) が白色の固形物として得られた。LCMS 法 C: 保持時間 5.50 分、m/z = 586.1 [M+H]⁺、584.2 [M-H]⁻。

10

【0439】

(d) tert-ブチル 3-(4-(4-(2-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピリジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I150)

20

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20 mg、0.15 mmol)、EDCI・HCl (32 mg、0.17 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (45 µL、0.26 mmol) を、ドライ DMF (5 mL) 中の 2-(2-(2-(2-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)酢酸 (I149) (29 mg、0.051 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で添加した。炭酸アンモニウム (50 mg、0.52 mmol) を 1 回で 10 分後に添加し、次に攪拌を室温で 17 時間にわたって継続した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20.0 mg、0.15 mmol)、EDCI・HCl (32 mg、0.17 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (45 µL、0.26 mmol) を更に添加し、次に炭酸アンモニウム (50 mg、0.52 mmol) を 1 回で 10 分後に添加した。得られた溶液を 25℃で 24 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残留物をエチルアセテート (10 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL) との間で分配した。水層をエチルアセテート (2 x 10 mL) で抽出し、次に合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させた。残留物をクロマトグラフィに供すると (Biotage Isolera: 10 g シリカカートリッジ、0-100% の EtOAc/石油ベンジン、40-60℃、次に 10 g シリカカートリッジ、50-100% の EtOAc/石油ベンジン、40-60℃)、表題の化合物 (I150) (0.023 g、77%) が白色の固形物として得られた; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.49 (s、1H)、8.46 (dd、J = 4.8、1.6 Hz、1H)、7.77 (br s、1H)、7.57-7.44 (m、3H)、7.19 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.14 (dd、J = 7.6、4.8 Hz、1H)、5.63 (d、J = 22.0 Hz、2H)、4.35-3.96 (m)、3.67 (s、2H)、3.41-3.33 (m、2H)、3.27 (t、J = 6.9 Hz、2H)、2.83-2.58 (m、3H)、2.01-1.99 (m、1H)、1.80-1.71 (m、1H)、1.68 (s、3H)、1.65-1.52 (m、2H)、1.46 (s、9H)。

30

40

【0440】

(e) 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (39)

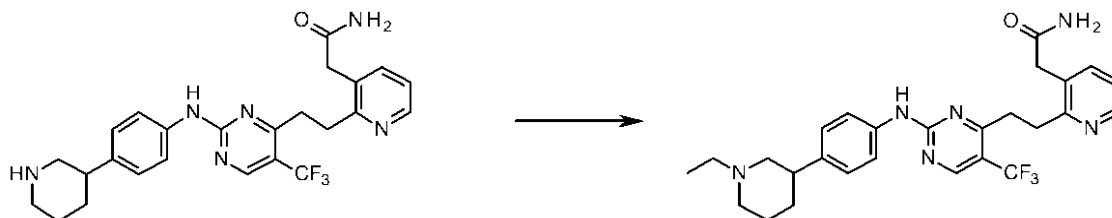
50

DCM (7 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(4-((4-(2-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピリジン-2-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (I150) (23 mg、0.039 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。得られた溶液を室温で 17 時間にわたって攪拌し、次に揮発性物質を真空下で除去した。残留物をエチルアセテート (50 mL) と 2.0 M の NaOH 溶液 (50 mL) との間で分配し、次に有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させてから真空下で蒸発させると、表題の化合物 (39) (18 mg、94%) が白色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOH) δ 8.52 (s、1H)、8.37 (dd、J=4.9、1.6 Hz、1H)、7.67 (dd、J=7.7、1.6 Hz、1H)、7.61 (d、J=8.6 Hz、2H)、7.27-7.17 (m、3H)、3.68 (s、2H)、3.39-3.32 (m、2H)、3.27 (d、J=8.7 Hz、2H)、3.21-3.14 (m、2H)、2.82-2.70 (m、3H)、2.07-1.94 (m、1H)、1.94-1.83 (m、1H)、1.80-1.64 (m、2H)。LCMS 法 C：保持時間 4.12 分、m/z = 485.1 [M+H]⁺、483.1 [M-H]⁻。

【0441】

実施例 40：2-(2-(2-(2-(4-(1-エチルピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (40)

【化 96】



39

40

【0442】

N,N-ジイソプロピルエチルアミン (18.0 μL、0.103 mmol) を、DMF (5 mL) 中の 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド (39) (17 mg、0.034 mmol) の溶液に添加した。この混合物を 5 分間にわたって攪拌し、次にブromoエタン (4.0 μL、0.051 mmol) を添加し、攪拌を 24 時間にわたって室温で継続した。ブromoエタン (4.0 μL、0.051 mmol) を更に追加し、この反応混合物を更に 16 時間にわたって室温で攪拌した。揮発性物質を真空下で蒸発させ、残留物をエチルアセテート (10 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をエチルアセテート (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過と続く減圧下での溶媒の除去によりベージュ色の固形物が得られ、これを質量指向性 (mass-directed) 分取 HPLC に供すると、表題の化合物 (40) (6.2 mg、36%) が白色の固形物として得られた；¹H NMR (400 MHz、d₄-MeOH) δ 8.54 (s、1H)、8.38 (dd、J=4.8、1.5 Hz、1H)、7.69-7.66 (m、3H)、7.28-7.19 (m、3H)、3.68 (s、2H)、3.59-3.46 (m、2H)、3.38-3.22 (m、d₄-MeOH により部分的に不明瞭になった)、3.19-3.08 (m、2H)、3.04-2.80 (m、3H)、2.12-1.99 (m、2H)、1.99-1.70 (m、2H)、1.34 (t、J=7.3 Hz、3H)。LCMS 法 C：保持時間 = 4.20 分、m/z = 513.2 [M+H]⁺、511.2 [M-H]⁻。

10

20

30

40

50

】。

【0443】

バイオアッセイ

本発明の化合物の活性を、生化学的及び細胞学的アッセイを用いて分析することができる。

【0444】

FAKでの一次効力を、Alpha Screen（登録商標）テクノロジーバイオケミカルアッセイを用いて評価することができる。

【0445】

この結合の動力学を、Biacore（登録商標）S51センサを使用した表面プラズモン共鳴（SPR）テクノロジーアッセイにより更に研究することによって、 K_a 、 k_d 、ひいては K_D を確立し得る。極めて強力な化合物の場合に起こり得るように、タンパク質からのオフレートが大きくオンレートを上回る場合、 K_D は、タンパク質／リガンド結合親和性の正確な尺度となる。

【0446】

細胞内でFAKを阻害する本発明の化合物の能力を、Meso Scale Discovery社の機器SECTOR Imager 6000を使用して行うELISAタイプのアッセイで評価することができる。このアッセイにおいては、Y397-FAKのリン酸化を阻害する本発明の化合物の能力を判定する。

【0447】

非FAK活性に起因する細胞増殖の阻害に対する本発明の化合物の効果を、適切な細胞株を使用した2D増殖アッセイを用いて評価し得る。これによって本発明の化合物の標的以外での活性及び潜在的な毒性がわかる。したがって、Y397-FAKのリン酸化及び2D増殖の阻害の比較は、FAK特異的な介在作用及び標的以外での活性に起因する潜在的な毒性の尺度となる。

【0448】

VEGFR3での一次効力は、Alpha Screen（登録商標）テクノロジーバイオケミカルアッセイを用いて評価することができる。

【0449】

細胞内でVEGFR3を阻害する本発明の化合物の能力は、ELISAタイプのアッセイで評価することができる。

【0450】

FAKバイオケミカルAlpha Screen（登録商標）アッセイ

ビオチン標識したペプチドを基質（アミノ酸配列：ビオチン-Glu-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂）として使用する。FAK酵素を昆虫細胞において、6個のヒスチジンアミノ酸及びタバコエッチウイルス（TeV）切断配列でN末端をタグ付けした触媒ドメイン（アミノ酸411-686）として発現させた。細胞の超音波処理による溶解後、キナーゼを、Ni固定化金属アフィニティクロマトグラフィ、N末端グリシンが残るTeV切断及びゲル濾過により精製した。15 μ lのアッセイ反応物を、Greinerブランドの白色384ウェル低容量プレートに入れた。全ての反応物は、10mMのHEPES（pH7.4）、25mMのNaCl、10mMのMgCl₂、0.01%（v/v）のTween-20、50 μ MのNa₃VO₄、0.01%（w/v）のニワトリ卵白からのアルブミン、111nMのペプチド基質、80 μ MのATP及び4ng／反応物のFAK酵素を含有し、ネガティブコントロール反応物では酵素を除外した。化合物を、DMSO中で作成した希釈系列から体積100nlで添加し、ポジティブ及びネガティブコントロール反応物には同じ体積のDMSOを化合物を入れずに添加した。プレートを接着シールで封止し、90分間にわたって30℃でインキュベートした。反応を停止させ、検出試薬を同時に添加した。生成物の量を、ストレプトアビジンをコーティングしたドナー及び抗ホスホチロシン（P-Tyr-100）アクセプタビーズを使

10

20

30

40

50

用して、PerkinElmer社のAlphaScreen（登録商標）ビーズ間の増幅蛍光として定量化した。5 μ lの10mMのHEPESを含有する各反応物に（pH 7.4）、25mMのNaCl、100mMのEDTA、0.01%（v/v）のTween-20及び各ビーズタイプ6.25 μ g/mlを添加した。プレートに6時間にわたってインキュベートしてから、PerkinElmer社のEnVision（登録商標）プレートリーダーによりHTS AlphaScreen（登録商標）モードで読み取りを行った。IC₅₀値は、同じプレート上のコントロールと比較しての各反応物についての阻害率（%I）を計算し（ $\%I = (I - CN) / (CP - CN)$ ）。CN/CPはそれぞれネガティブ/ポジティブ反応物の平均である）、次にこの%Iデータ対化合物濃度[I]を $\%I = (A + ((B - A) / (1 + (C / [I])^D)))$ にフィットさせることによって得られ、ここでAは下方漸近線であり、Bは上方漸近線であり、CはIC₅₀値であり、Dはスロープファクターである。

【0451】

【表 1】

結果

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	2.1
2	2.5
3	1.9
4	1.5
5	2.4
6	4.2
7	9.6
8	6.1
9	7.0
10	2.9
11	3.0
12	6.3
13	0.60
14	21
15	18
16	2.0
17	3.4
18	13
19	7.7
20	0.81
21	2.4
22	2.8
23	0.39
24	0.77
25	3.0
26	20
27	7.2
28	0.30
29	11
30	11
31	3.6
32	3.5
33	6.2
34	5.7
35	7.7
36	2.3
37	15
38	23
39	14

10

20

30

40

【0452】

FAK Biacore（登録商標）SPRアッセイ

化合物の結合パラメータを、Biacore（登録商標）S51センサを使用して測定した。抗GST抗体を、製造業者の推奨に従い、一級アミンのカップリングによりCM5

50

チップに固定した。

【0453】

ランニングバッファ（0.01MのHEPES（pH7.4）、0.15MのNaCl、0.005%の界面活性剤P20、10mMのMgCl₂、1%のDMSO）において、N末端GST融合精製FAK酵素は、スポット1、2の両方に捕捉された。続いて、各サイクルの開始時に30nMのPF562, 271をロードすることによってスポット1をブロックした。試験化合物の濃度系列を、スポットに25℃で注入した。特異的結合を、スポット2及び1のシグナル間の差として計算し、続いて溶媒補正を行った。1サイト結合モデルにフィットさせると運動速度定数 k_d 及び k_a 並びに平衡結合定数 $K_D = k_d / k_a$ が得られた。

10

【0454】

予想 $K_D < 5$ nMの化合物に関し、N末端GST融合精製FAK酵素は、抗GST抗体をコーティングしたチップのスポット2だけに捕捉された。化合物の注入サイクル後、チップ表面を、10mMのグリシン-HCl（pH2.2）で再生してから酵素を再度捕捉させた。結合センサーグラムを、上述したようにして分析した。

【0455】

【表 2】

結果

化合物	K _D (nM)
1	0.49
2	1.5
3	0.91
4	0.73
5	0.57
6	6.3
7	2.3
8	1.0
9	7.0
10	0.96
11	0.61
12	0.92
13	0.47
14	6.1
15	5.0
16	1.3
17	3.5
18	13
19	7.8
20	0.63
21	0.44
22	0.99
23	1.3
24	0.77
25	1.1
26	14
27	16.6
28	0.94
29	12.1
30	5.7
31	1.0
32	2.5
33	5.6
34	5.0
35	1.6
36	0.48

10

20

30

40

【0456】

P397Y-FAK阻害MSDプラットフォーム細胞バイオマーカーアッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイにおいてインビトロ活性について試験し得る。

【0457】

96ウェルプレート（カタログ番号：MA6000、Meso Scale Discovery）に、濃度1mg/mLに事前にPBS中で希釈した30μL/ウェルのマウスモノクローナルFAK抗体[63D5]（カタログ番号：ab72140、Abcam

50

）をコーティングする。これらのプレートを接着フィルムで封止し、16時間にわたって4℃でインキュベートする。次に、抗体をプレートからはじいて落とし、150μLの3% [w/v] のBlocker A（カタログ番号：R93AA-1、Meso Scale Discovery）を添加した。プレートを接着フィルムで再度封止し、室温で、中程度の速度に設定した振盪機上で2時間にわたってインキュベートした。次に、プレートを3回、50mMのTris-HCl（pH7.5）、0.15MのNaCl及び0.02%のTween-20を含有する溶液で洗浄してから、後述する細胞溶解産物を添加した。

【0458】

化合物での処理の2日前に、細胞をT150細胞培養フラスコに1：2で分割する。当日、化合物で処理する前に、20000個の細胞を含有する200μLの培地を、白色、透明底の、TCで処理したμclear（登録商標）96ウェルマイクロタイタープレート（カタログ番号：655098、Greiner Bio-One）の全てのウェルに播種し、プレートを37℃、5%のCO₂で36時間にわたってインキュベートする。次に、1μL/ウェルの化合物を、DMSOで調製した希釈系列から添加する。ネガティブコントロールのウェルには化合物の入っていない同体積のDMSOを入れ、ポジティブコントロールのウェルには、同体積のDMSO中の2μMのコントロール化合物を入れる。細胞を1時間にわたって37℃、5%のCO₂で処理する。次に、培地/化合物をはじき、55μL/ウェルの氷冷完全溶解バッファを添加する。完全溶解バッファは、10mLの不完全溶解バッファ（150mMのNaCl、20mMのTris-HCl（pH7.5）、1mMのEDTA、1mMのEGTA、1%のTriton-X 100）あたり1錠のPhosSTOP完全ホスファターゼ阻害剤（カタログ番号：04906837001、Roche）及び1錠のComplete, Mini（登録商標）EDTAフリープロテアーゼ阻害剤（カタログ番号：04693159001、Roche）の添加により調製する。プレートを氷上で30分間にわたってインキュベートし、5分毎に30秒間にわたって高速でプレートを振盪させる。40μL/ウェルの細胞溶解産物を、上述した、コーティングを施し、ブロックし、洗浄した96ウェルマイクロタイタープレートに移す。この96ウェルプレートを接着フィルムで封止し、16時間にわたって4℃でインキュベートする。次に、プレートを、50mMのTris-HCl（pH7.5）、0.15MのNaCl及び0.02%のTween-20を含有する溶液で3回洗浄し、空にする。25μL/ウェルの検出溶液（50mMのTris-HCl（pH7.5）、0.15MのNaCl及び0.02%のTween-20中の1% [w/v] のBlocker A（カタログ番号：R93AA-1、Meso Scale Discovery）、1：600のウサギポリクローナルFAK phospho Y397抗体（カタログ番号：ab39967、Abcam）、1：1000の抗ウサギスルホ標識抗体（カタログ番号：R32AB-1、Meso Scale Discovery）及び1：40の再構成したBlocker D-M（カタログ番号：D609-0100、Rockland Immunochemicals for Research））を添加し、プレートを接着フィルムで再封止し、1時間にわたって室温で中程度の速度に設定したプレート振盪機上でインキュベートする。次に、プレートを、50mMのTris-HCl（pH7.5）、0.15MのNaCl及び0.02%のTween-20を含有する溶液で3回洗浄し、空にする。次に、150μL/ウェルのRead Buffer T+界面活性剤（カタログ番号：R92TC-1、Meso Scale Discovery）を添加し、pFAK-397レベルを、Meso Scale Discovery社の機器SECTOR Imager 6000を使用して定量化する。

【0459】

IC₅₀値を、まず各溶解産物について同じプレート上のコントロールに対する阻害率（%I）を計算することで求め（%I = (S - CP) / (CN - CP)）、ここでSはサンプルの結果、CNはDMSOだけで処理したネガティブコントロールの平均結果であり、CPは、2μMの処理したポジティブコントロールの平均結果である。%Iを化合物濃度

10

20

30

40

50

〔I〕に対してプロットし、データを以下の式： $\% I = (A + ((B - A) / (1 + (C / [I])^D)))$ を用いてフィットさせ、ここでAは下方漸近線であり、Bは上方漸近線であり、Cは IC_{50} 値であり、Dはスロープファクターである。

【0460】

【表3】

MDA-231-LNA細胞の結果

化合物	IC_{50} (nM)	2 μ Mでのコントロールの%応答
1	59	114
2	58	96
3	27	99
4	140	105
5	70	109
6	440	108
7	260	114
8	124	105
9	214	105
10	37	109
11	116	112
12	522	106
13	26	111
14	572	71
16	36	111
17	60	89
18	880	98
20	13	111
21	1	87
22	23	91
23	8	120
24	12	107
25	25	85
27	341	107
28	7	86
30	281	119
31	39	139
33	24	84

10

20

30

40

【0461】

2D細胞増殖アッセイ

細胞を播種する2日前に、細胞を1：4でT75細胞培養フラスコに分割する。このアッセイでは、様々ながん細胞株を利用することができる。

【0462】

細胞を播種する当日、1000-5000個の細胞を含有する100 μ L/ウェルの培地を、96ウェルマイクロタイタープレート（カタログ番号：655180、Greiner bio-one）に加える。ただしウェルG12及びH12には100 μ lの培地を加える。2枚目のプレートには、1列の細胞を同じ濃度で播種する。この第2のプレートはt=0プレートとして知られ、試験薬を添加する前の相対細胞数の計算に使用する。

50

細胞の入ったプレートを24時間にわたって37℃/5%のCO₂でインキュベートする。次に、0.5 μL/ウェルの化合物を、DMSOで調製した希釈系列から添加する。既知の効力を有する化合物を各プレートセットに含めることによって、アッセイの性能を評価する。ネガティブコントロールのウェルには、化合物の入っていない同体積のDMSOを入れる。バックグラウンドシグナルを、培地だけを入れたウェルから求める。t = 0のプレートの読み取りを、他のプレートに化合物を加えた日に、レサズリン系試薬（以下を参照のこと）を添加して行う。次に、化合物を添加した、細胞が入ったプレートを、3日間にわたって37℃、5%のCO₂でインキュベートする。

【0463】

3日間にわたるインキュベーション後、細胞増殖を、以下の典型的な組成：PBSバッファ中のレサズリン、Sigma、番号：R7017-1G、0.015% w/v、メチレンブルー、Sigma、番号：MB-1 (25 g)、0.0025% w/v、ヘキサシアノ鉄(III)酸カリウム、Sigma、番号：P8131-100G、0.033% w/v、ヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム三水合物、Sigma、番号：P9387-100G、0.042% w/vの20 μL/ウェルのレサズリン系試薬の添加により定量化する。(579_{Ex}/584_{Em})での又はその近くでの蛍光の測定に先立って、プレートをレサズリン系試薬と共に1-4時間にわたってインキュベートする(37℃、5%のCO₂)。

【0464】

同じプレート上のコントロールに対しての処理を施した各ウェルについての増殖阻害率(%I)を、式： $\%I = (S - B) - (T_0 - B) / (CN - B) - (T_0 - B)$ を用いて計算し、ここでSはサンプルの結果であり、Bはバックグラウンド蛍光であり、T₀はt = 0値であり、CNはDMSOだけで処理したネガティブコントロールの平均結果である。IC₅₀を求めるためには、%Iを化合物濃度[I]に対してプロットし、データを以下の式： $\%I = (A + ((B - A) / (1 + ((C / [I])^D)))$ を用いてフィットさせ、ここでAは下方漸近線であり、Bは上方漸近線であり、CはIC₅₀値であり、Dはスロープファクターである。

【0465】

10

20

【表 4】

MDA-231-LNA
細胞の結果

化合物	IC ₅₀ (μM)
1	1.15
2	3.21
3	1.63
4	1.73
5	1.54
6	3.91
7	1.73
8	1.16
9	3.58
10	1.43
11	2.25
12	1.70
13	>1.0
14	4.49
15	2.37
16	2.00
17	3.51
18	>5
19	1.49
20	1.46
21	0.80
22	1.07
23	4.82
24	1.70
25	2.89
26	>5.5
27	2.81
28	1.35
29	>5
30	>5
31	4.10
32	>5
33	1.52
34	7.85
35	>10
36	5.62
37	2.79
38	>10

10

20

30

40

【0466】

VEGFR3 バイオケミカルアッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイにおいて、インビトロ活性について試験し得る。ビ
オチン標識したペプチドを基質として使用する（アミノ酸配列：ビオチン-Glu-Gl

50

y-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂)。VEGFR3細胞質ドメイン(アミノ酸798-1298)を、N末端GST融合タンパク質(「酵素」)として購入した。15μlのアッセイ反応物を、Greinerブランドの白色384ウェル低容量プレートに入れる。全ての反応物が、10mMのHEPES(pH7.4)、10mMのMgCl₂、0.01%(v/v)のTween-20、50μMのNa₃VO₄、0.01%(w/v)のニワトリ卵白からのアルブミン、1mMのジチオスレイトール、111nMのペプチド基質、500μMのATP及び3.8ng/反応酵素を含有し、ネガティブコントロール反応物からは酵素を除外した。化合物を、DMSOで調製した希釈系列から体積100nlで添加し、ポジティブ及びネガティブコントロール反応物には同じ体積のDMSOを化合物を入れずに添加した。プレートを接着シールで封止し、90分間にわたって30℃でインキュベートした。反応を停止させ、検出試薬を以下のようにして同時に添加した。生成物の量を、ストレプトアビジンをコーティングしたドナー及び抗ホスチロシン(P-Tyr-100)アクセプタビーズを使用して、PerkinElmer社のAlphaScreen(登録商標)ビーズ間の増幅蛍光として定量化した。5μlの10mMのHEPESを含有する各反応物に(pH7.4)、25mMのNaCl、100mMのEDTA、0.01%(v/v)のTween-20及び各ビーズタイプ6.25μg/mlを添加した。プレートを6時間にわたってインキュベートしてから、PerkinElmer社のEnVision(登録商標)プレートリーダーによりHTS AlphaScreen(登録商標)モードで読み取りを行った。IC₅₀値は、同じプレート上のコントロールに対する各反応物についての阻害率(%I)を計算し($\%I = (I - CN) / (CP - CN)$)。CN/CPはそれぞれネガティブ/ポジティブ反応物の平均である)、次にこの%Iデータ対化合物濃度[I]を $\%I = (A + ((B - A) / (1 + (C / [I])^D)))$ にフィットさせることによって得られ、ここでAは下方漸近線であり、Bは上方漸近線であり、CはIC₅₀値であり、Dはスロープファクターである。

【0467】

上記のアッセイを、一部のケースでは若干修正した形でも行った(以下で*をつけて示す)。これらのケースでは、VEGFR3細胞質ドメイン(アミノ酸818-1177、UniProtアクセッション番号P35916の949-1002を欠く)を発現させ、N末端GST融合タンパク質を使用するのではなく、N末端ヘキサ-His融合タンパク質(「酵素」)として精製した。

【0468】

【表 5】

結果

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	10
2	120*
3	1.1
4	4.0
5	12
6	52
7	48
8	4.8
9	2.5
10	4.0
11	2.5
12	12
13	70
14	101
15	37
16	11
17	31
18	664
19	37
20	5.0
21	25
22	15
23	12
24	3.9
25	14
26	51
27	30
28	10
29	68
30	7
31	12
32	5.1*
33	16*
34	184*
35	53*
36	16
37	254
38	23*
39	23*
40	46*

10

20

30

40

【0469】

Flt4 Phospho ELISAアッセイ

本発明の化合物を、以下のアッセイにおいてインビトロ活性について試験し得る。

【0470】

50

成人のヒト皮膚微小リンパ管内皮細胞 (HMVEC-dLyAD) (カタログ番号: C-2810、Lonza) を、透明底の、TCで処理した12ウェルプレート (カタログ番号: 665180、Greiner Bio-One) 内に、Endogro MV 完全培地 (カタログ番号: SCME004、Millipore) 中、200000個の細胞/ウェル (容量1mL) で播種し、プレートを37℃、5%のCO₂で6時間にわたってインキュベートした。この培地をEndogro基本培地 (カタログ番号: SCME-BM、Millipore) +0.1%のBSA (カタログ番号: A8412、Sigma) に置き換え、細胞を更にインキュベートした (一晚、37℃、5%のCO₂)。

【0471】

96ウェルMaxisorpイムノプレート (カタログ番号: 439454、Nunc) を、100μLのトータルVEGFR2捕捉抗体 (パート番号: 841888、ヒトトータルVEGFR3/Flt4 ELISAキット、カタログ番号: DYC3491、R&D Systems) 又はホスホVEGFR3捕捉抗体 (パート番号: 841885、ヒトホスホVEGFR3/Flt4 ELISAキット、カタログ番号: DYC2724、R&D Systems) でコーティングした。プレートを覆い、室温で一晩インキュベートした。コーティング抗体をはじいて落とし、プレートを3回、ウォッシュバッファ (リン酸緩衝食塩水 (137mMのNaCl、2.7nMのKCL、8.1nMのNa₂HPO₄、1.5mMのKH₂PO₄、pH7.2-7.4)、0.05%のTween 20) で洗浄した。次に、300μLのブロッキングバッファ (PBS中の5% v/vのTween 20、5% w/vのスクロース) をウェルに加え、プレートを2時間にわたって室温でインキュベートした。ブロッキング溶液をはじき、プレートを3回洗浄し、空にした。

【0472】

化合物の希釈系列を、Endogro基本培地 (カタログ番号: SCME-BM、Millipore) +0.1%のBSA (カタログ番号: A8412、Sigma) 中、0.1%の一定のDMSO濃度で調製した。439μLのサンプル又はビヒクルコントロールを細胞単層に添加した。細胞を1時間にわたって37℃、5%のCO₂で処理する。250ng/mLの組み換えヒトVEGFR-C (カタログ番号: 2179-VC、R&D Systems) をウェルに加え、プレートを更に10分間にわたって37℃、5%のCO₂でインキュベートした。

【0473】

培地及び化合物を除去し、細胞単層をダルベッコリン酸緩衝食塩水 (カタログ番号: 21600-044、Invitrogen) で1回洗浄した。130μLの細胞溶解バッファをウェルに加え、細胞溶解産物を回収し、管に移し、氷上で保管した。完全溶解バッファを、1mLのPhosphosafe (登録商標) 抽出試薬 (カタログ番号: 71296、Merck) あたり10μLのプロテアーゼインヒビターカクテル (カタログ番号: P8340、Sigma-Aldrich)、10μLのPMSF (フェニルメタンスルホニルフルオリド、カタログ番号: P7626、Sigma-Aldrich、500mMのDMSOストックとして調製) を添加することで調製した。

【0474】

次に、回収したサンプルを、1:2にIC Diluent #18 (5%のTween 20/PBS) で希釈し、100μLをトータル及びホスホVEGFR3をコーティングし、ブロックし、洗浄した96ウェルプレートに移し、2時間にわたって室温でインキュベートした。次に、プレートを上述したように3回ウォッシュバッファで洗浄し、空にした。トータルVEGFR3を検出するために、IC Diluent #1 (1% w/vのBSA (カタログ番号: A7906、Sigma-Aldrich) /PBS) で希釈した100μLの検出抗体 (トータルVEGFR3キット中のトータルVEGFR3検出抗体パート番号: 841888) をウェルに加え、プレートを2時間にわたって室温でインキュベートした。次に、プレートをウォッシュバッファで3回洗浄し、空にした。IC diluent #1で希釈した100μLのストレプトアビジン-HPR (トー

10

20

30

40

50

タル VEGFR3 キット中のストレプトアビジン-HRP、パート番号：890803）をウェルに加え、室温で20分間にわたってインキュベートし、続いて上述したように洗浄した。100 μLの基質溶液（ELISA用の3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン（TMB）液体基質系、カタログ番号：T0440、Sigma-Aldrich）を添加し、プレートを20分間にわたって暗所において室温でインキュベートし、続いて50 μLのストップ溶液（2NのH₂SO₄）を添加した。

【0475】

トータル VEGFR3 レベルを、450 nm フィルタを取り付けた Multiskan Ascent プレートリーダー及び Ascent ソフトウェアを用いて定量化した。

【0476】

ホスホ VEGFR3 を検出するために、100 μL の検出抗体（ホスホ VEGFR3 キット中の抗ホスホチロシン-HRP 検出抗体、パート番号：841403）を IC Diluent #1（1% w/v の BSA / PBS）で希釈してウェルに加え、プレートを2時間にわたって室温でインキュベートした。次に、プレートを上述したようにウォッシュバッファで3回洗浄し、空にした。100 μL の基質溶液（ELISA用の3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン（TMB）液体基質系、カタログ番号：T0440、Sigma-Aldrich）を添加し、プレートを20分間にわたって暗所において室温でインキュベートし、続いて50 μL のストップ溶液（2NのH₂SO₄）を添加した。

【0477】

ホスホ VEGFR3 レベルを、450 nm フィルタを取り付けた Multiskan Ascent プレートリーダー及び Ascent ソフトウェアを用いて定量化した。

【0478】

IC₅₀ 値を、以下の式：

【数1】

$$SRP = \frac{SP}{ST}$$

に従ってトータル VEGFR3 に対するホスホ VEGFR3 のレベルをまず計算することによって求め、ここで SRP はサンプル相対ホスホレベルであり、SP はホスホ VEGFR3 測定値であり、ST はトータル VEGFR3 測定値である。

【0479】

次に、ビヒクルコントロール（VEGF-C 刺激）に対する各溶解産物の阻害率（% I）を、以下の式：

【数2】

$$\%I = \frac{SRP_{Vehicle} - SRP_{Test}}{SRP_{Vehicle}} * 100$$

に従って計算し、ここで SRP は上で計算したようなサンプル相対ホスホレベルである。

【0480】

% I を化合物濃度に対してプロットし、データを、シグモイド用量反応曲線（Windows（登録商標）用の GraphPad Prism 4）を以下の式（Y = ボトム + (トップ - ボトム) / (1 + 10^{-(Log EC50 - X)})) と共に使用してフィットさせ、ここで X は濃度の対数であり、Y は反応である。Y はボトムから始まり、S 形状を描いてトップに向かう。

【0481】

【表 6】

結果

化合物	IC ₅₀ (nM)
3	80
5	240
8	127
11	67
12	81
16	36
17	44
20	30
21	113
22	30
24	71
25	66
30	658
31	67
33	81
36	169

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<i>C 0 7 D</i>	<i>403/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D</i> 403/12
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/506</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i> 31/506
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/5355</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i> 31/5355
<i>A 6 1 P</i>	<i>43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i> 43/00 1 1 1
<i>A 6 1 P</i>	<i>35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i> 35/00
<i>A 6 1 P</i>	<i>35/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P</i> 35/02

(31)優先権主張番号 61/579,719

(32)優先日 平成23年12月23日(2011.12.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 イアン・ピーター・ホルムズ
オーストラリア国3083ヴィクトリア州バンドゥーラ、リサーチ・アベニュー4、カンサー・セラピューティクス・シーアールシー・プロプライエタリー・リミテッド
- (72)発明者 イルヴァ・バーグマン
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 ジリアン・エリザベス・ルニス
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 マリカ・ニカク
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 ニール・チョイ
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 キャサリン・フェイ・ヘムリー
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 スコット・レイモンド・ウォーカー
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 リチャード・チャールズ・フォイトジック
オーストラリア国3052ヴィクトリア州パークヴィル、ロイヤル・パレード381、モナッシュ・インスティテュート・オブ・ファーマスーティカル・サイエンス
- (72)発明者 ダニー・ガネイム
オーストラリア国3086ヴィクトリア州バンドゥーラ、リサーチ・アベニュー4、ダビュリュイーエイチアイ・バイオテクノロジー・センター
- (72)発明者 ロミナ・レッセン
オーストラリア国3086ヴィクトリア州バンドゥーラ、リサーチ・アベニュー4、シー／オー・ダビュリュイーエイチアイ・バイオテクノロジー・センター

審査官 松本 淳

- (56)参考文献 特表2013-534227 (JP, A)
国際公開第2010/058030 (WO, A1)
国際公開第2010/055117 (WO, A1)

特表2006-515298 (JP, A)

特表2005-509624 (JP, A)

特表2006-520354 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAPLUS/REGISTRY/MARPAT (STN)