

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7649560号  
(P7649560)

(45)発行日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(24)登録日 令和7年3月12日(2025.3.12)

(51)国際特許分類

C 0 7 D 231/40 (2006.01)	F I	C 0 7 D 231/40	C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	

請求項の数 37 (全112頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-534848(P2022-534848)  
 (86)(22)出願日 令和2年12月7日(2020.12.7)  
 (65)公表番号 特表2023-505684(P2023-505684)  
 A)  
 (43)公表日 令和5年2月10日(2023.2.10)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2020/084847  
 (87)国際公開番号 WO2021/116005  
 (87)国際公開日 令和3年6月17日(2021.6.17)  
 審査請求日 令和5年11月29日(2023.11.29)  
 (31)優先権主張番号 PCT/EP2019/084287  
 (32)優先日 令和1年12月9日(2019.12.9)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 508343722  
 ロッタファーム・バイオテック・エッセ  
 ・エッレ・エッレ  
 イタリア国 20900 モンツア ヴィア  
 ヴァロッサ ディ ソプラ 9  
 (74)代理人 110000855  
 弁理士法人浅村特許事務所  
 (72)発明者 ロヴァティ、ルチオ クラウディオ  
 イタリア共和国、モンツア、ヴィア ラ  
 マッソッティ、1  
 (72)発明者 カゼッリ、ジャンフランコ  
 イタリア共和国、ミラノ、ヴィア ジ.  
 シドーリ、22  
 (72)発明者 アルトゥシ、ロベルト  
 イタリア共和国、ロー、ヴィア パーリ  
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規FYN及びVEGFR2キナーゼ阻害剤

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)のN-フェニルカルバモイル化合物

## 【化1】



又はその薬学的に許容される塩

式中、Aは、下記式の基

## 【化2】



であり、

Xは、

5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]

] ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員もしくは6員の飽和複素環

からなる群から選択される、任意に置換されていてよい基であり、

Yは、任意に置換されていてよい5員又は6員のヘテロアリール環であり、

Bは、

フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ(C<sub>7</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル及び飽和(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-

からなる群から選択される、任意に置換されていてよい基であり、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル及びハロゲンから独立して選択される基である。

10

### 【請求項2】

Xが、

5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]

] ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び

5員もしくは6員の飽和複素環

からなる群から選択される任意に置換されていてよい基である、

請求項1に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項3】

前記5員もしくは6員のヘテロアリール環が、ピラジン、ピリジン又はピリミジンである  
、請求項2に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

20

### 【請求項4】

前記ピラジン、ピリジン又はピリミジンが、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、(モルホリノ)メチル、(ジメチルモルホリノ)メチル、ピロリジン-1-イル-メチル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリン-1-イル及びシアノからなる群から選択される1つ又は2つ以上の置換基で置換されている、請求項3に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項5】

Xが、

(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル及び(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル)CO-からなる群

30

から選択される1つ又は2つ以上の置換基で置換された2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニルである、請求項2に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項6】

1つ又は2つ以上の置換基が、エチル、アセチル及び2-ヒドロキシエチルからなる群から選択される、請求項5に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項7】

Xが、任意に置換されている、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-である、  
請求項2に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

40

### 【請求項8】

任意に置換されている(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-が、(ピリジン)CO-及び(ピリミジン)CO-からなる群から選択される、請求項7に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項9】

Xが、1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されている(フェニル)CO-である、  
請求項2に記載のN-フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項10】

1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されている(フェニル)CO-が、ハロゲン、(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ、4-メチルピペラジン-1-イル及び

50

1 - メチルピペリジン - 4 - イルからなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で置換されている、請求項 9 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 1 1】

Y が、任意に置換されている、5 員又は 6 員のヘテロアリール環である、請求項 1 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 1 2】

任意に置換されている 5 員又は 6 員のヘテロアリール環が非置換ピラジンである、請求項 1 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 1 3】

R<sub>1</sub> が、水素、メチル、フルオロ又はクロロであり、R<sub>2</sub> が、R<sub>1</sub> とは独立して、水素又はフルオロである、請求項 1 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。 10

【請求項 1 4】

B が、任意に置換されているフェニルである、請求項 2 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 1 5】

任意に置換されているフェニルが、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル、R' SO<sub>2</sub> -、R' R'' N(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル、R' NH(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ハロゲン、R' R'' N SO<sub>2</sub>、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル - NH -、及び NR'(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル - からなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で置換されており、

R' 及び R'' は、互いに独立して、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキルである、請求項 1 4 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。 20

【請求項 1 6】

フェニルが、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub> -、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、フルオロ、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及び (N - エチル) アミノシクロプロピルからなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で置換されている、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 1 7】

B が、ピリジン及びオキサゾールから選択される 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり、任意に置換されている、請求項 2 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。 30

【請求項 1 8】

B が、1 つ又は 2 つ以上のヒドロキシ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>) アルキル、シアノ (C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル及び (C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>) シクロアルキル - SO<sub>2</sub> - で置換されている 5 員又は 6 員のヘテロアリール環である、請求項 2 又は 1 7 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 1 9】

B が、2 - シアノプロピル - 2 - イル、2 - ヒドロキシプロピル - 2 - イル、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、フルオロ、イソブチル及びシクロプロピルスルホニルからなる群から選択される 1 つ又は 2 つ以上の置換基で置換されたピリジン又はオキサゾールである、請求項 1 7 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。 40

【請求項 2 0】

B が、アザスピロ [3, 4] オクタン及びアザスピロ [4, 5] デカンから選択されるアザスピロ (C<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub>) アルキルである、請求項 2 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 2 1】

B が、任意に置換されている、5 員又は 6 員の飽和複素環である、請求項 2 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

【請求項 2 2】

任意に置換されている 5 員又は 6 員の飽和複素環がピロリジンである、請求項 2 1 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。 50

**【請求項 2 3】**

ピロリジンが 1 つ又は 2 つ以上の ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ) アルキルで置換されている、請求項 2 2 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 2 4】**

( C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> ) アルキルがエチルである、請求項 2 3 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 2 5】**

B が、任意に置換されている、飽和 ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) シクロアルキル - NH - である、請求項 2 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

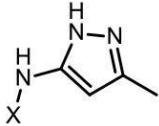
10

**【請求項 2 6】**

任意に置換されている、飽和 ( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> ) シクロアルキル - NH - が、4 , 4 - (ジメチルシクロヘキシリ) - NH - 及びシクロペンチル - NH - からなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 2 7】**

A が、下記式の基

**【化 3】**

20

である、請求項 1 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 2 8】**

X が、任意に置換されている 5 員又は 6 員のヘテロアリール環である、請求項 2 7 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 2 9】**

任意に置換されている 5 員又は 6 員のヘテロアリール環が任意に置換されているピラジンである、請求項 2 8 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 3 0】**

B が、任意に置換されているフェニルである、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

30

**【請求項 3 1】**

任意に置換されているフェニルが、C<sub>F</sub><sub>3</sub> で置換されている、請求項 3 0 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【請求項 3 2】**

以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の N - フェニルカルバモイル化合物：

1 ) N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( メチルスルホニル ) ベンズアミド、

2 ) 2 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) イソニコチンアミド、

40

3 ) N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

4 ) 4 - ( 1 - ( エチルアミノ ) シクロプロピル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) ベンズアミド、

5 ) 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) イソニコチンアミド、

6 ) 2 - メチル - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ )

50

- 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

7 ) 2 - フルオロ - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

8 ) 4 - (シクロプロピルスルホニル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピコリンアミド、

9 ) N - (3 - (2 - フルオロ - 5 - (6 - イソブチルニコチンアミド) フェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド

10 ) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - ((2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

11 ) 2 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) イソニコチンアミド、

12 ) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、

13 ) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

14 ) N - (3 - (2 - (5 - ((3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

15 ) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

16 ) N - (4 - クロロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

17 ) N - (3 - (2 - (5 - ((2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

18 ) N - (5 - (2 - メチル - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フェネチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピコリンアミド、

19 ) N - (3 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

20 ) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボキサミド、

21 ) 3 , 3 - ジエチル - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

22 ) 3 , 3 - ジエチル - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

23 ) N - (3 - (5 - (3 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) ウレイド) - 2 - メチルフェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ((1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) ベンズアミド、

24 ) N - (3 - (5 - (3 - シクロペンチルウレイド) - 2 - メチルフェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド、

25 ) N - (3 - (5 - (3 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) ウレイド) - 2 -

10

20

30

40

50

メチルフェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド、

26) N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 2 - メチル - 6 - ( モルホリノメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

27) N - ( 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( ( ( 2 S , 6 R ) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) メチル ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

28) N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 2 - メチル - 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

29) N - ( 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( 4 - 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 ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

30) N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 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 ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

31) N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

32) ( S ) - N - ( 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) エチル ) - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

33) 3 - ( ジフルオロメチル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) ベンズアミド、

34) N - ( 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 2 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

35) 3 - ( イソプロピルスルホニル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) ベンズアミド、

36) 2 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 3 - メチルピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) イソニコチンアミド、

37) N - ( 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 6 - シアノ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( N , N - ジメチルスルファモイル ) ベンズアミド、

38) N - ( 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 6 - シアノ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 8 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキサミド、

39) N - ( 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 6 - シアノ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) - 4 - フルオロフェニル ) - 4 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

40) N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 2 - メチルピリミジン - 5 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド、

41) 4 - ( 2 - シアノプロパン - 2 - イル ) - N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - ( 5 - ( ピラジン - 2 - イルアミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) フェニル ) ピコリンアミド、

42) N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル

10

20

30

30

40

50

) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

43) N - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (5 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

44) N - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - (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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

45) N - (5 - (2 - (3 - (6 - (4 - 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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

46) N - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

47) 4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (3 - (2 - (5 - (4 - モルホリノベンズアミド) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ベンズアミド、

48) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、

49) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、及び

50) 2 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) イソニコチンアミド。

### 【請求項 33】

以下からなる群から選択される、請求項32に記載のN - フェニルカルバモイル化合物：

3) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

6) 2 - メチル - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

8) 4 - (シクロプロピルスルホニル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピコリンアミド、

13) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

15) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

34) N - (3 - (2 - (5 - ((2 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、及び

49) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド。

### 【請求項 34】

化合物3) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドである、請求項33に記載のN - フェニルカルバモイル化合物。

### 【請求項 35】

請求項1 ~ 34のいずれかに記載のN - フェニルカルバモイル化合物(I)又はその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩及び医薬的に受容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

**【請求項 3 6】**

Fyn 及び VEGFR2 の両キナーゼを阻害するための請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の式 (I) の N - フェニルカルバモイル化合物又はその薬学的に許容される塩であって、前記 Fyn 及び VEGFR2 の両キナーゼの阻害は、両キナーゼが関与する疾患 / 障害 / 病態の治療において生じ、  
該障害 / 疾患 / 病態は以下からなる群から選択される：

変形性関節症、眼疾患、例えば、眼内血管新生障害、例えば、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫及び他の虚血関連網膜症、又は免疫媒介性角膜移植片拒絶；乾癬又は酒さなどの皮膚障害；急性又は慢性の疼痛；急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、特発性肺線維症 (IPF)、過敏性肺炎 (HP) 及び全身性硬化症 (SSc) などの肺疾患；ならびに転移性結腸直腸がん、非扁平上皮非小細胞肺がん、転移性腎細胞がん、再発性多形神経膠芽腫、婦人科の悪性腫瘍、転移性乳がんなどのがん。

10

**【請求項 3 7】**

急性又は慢性の疼痛が、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、及び眼病変性疼痛から選択される、請求項 3 6 に記載の式 (I) の N - フェニルカルバモイル化合物又はその薬学的に許容される塩。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

20

FYN 及び VEGFR2 キナーゼ阻害剤としての式 (I) の本発明の N - フェニルカルバモイル化合物。

**【背景技術】**

**【0002】**

プロテインキナーゼは、がん、自己免疫病理、炎症、又は神経変性疾患にわたるいくつかの障害を治療するための有望な薬物標的である。Fyn は、Src ファミリー キナーゼ (SFK) に属する細胞内チロシンキナーゼであり、いくつかの生物学的方法に関与している（例えば、成長因子及びサイトカイン受容体シグナル伝達、T 細胞及び B 細胞受容体シグナル伝達、イオンチャネル機能、血小板活性化、ならびにナチュラルキラー細胞の分化）。多くの文献データは、Fyn が疼痛の媒介に主要な役割を担うことを実証した。神経障害性疼痛の維持に不可欠な NMDA 受容体のリン酸化は、主に Fyn 活性化に依存する。Fyn のこの役割はさらに深くなっている、NMDA 及び AMPA の Fyn 依存性リン酸化が炎症性疼痛実験モデルにも大きく関与しており、マウスの前糖尿病性ニューロパシーの状態における接触性アロディニアの発症に重要であることを示唆している。

30

**【0003】**

最近の研究では、SFK ファミリーの中で、老齢マウスの変性及び損傷した関節軟骨において Fyn のみが最も強く上方制御されるタンパク質であることが実証されている。さらに、人工膝関節全置換術を受けている対象の Fyn レベルは、実験的 OA のマウス軟骨及びヒト OA 軟骨のいずれにおいても上昇した (Li, K. et al. Tyrosine kinase Fyn promotes osteoarthritis by activating the -catenin pathway. Ann. Rheum. Dis. annrheumdis-2017-212658, 2018)。

40

**【0004】**

罹患患者の OA の後期段階で、強力な血管新生因子である血管内皮成長因子 (VEGF) の発現は、関節軟骨、滑膜、滑液、軟骨下骨及び血清で増加することが見出されている。OA 患者におけるバイオマーカーとしての VEGF の評価は、滑液 VEGF の増加が OA 重症度のグレードと相關するだけでなく、OA 痛みの程度とも相關することを実証している。VEGF シグナル伝達は、3 つのキナーゼ挿入ドメイン受容体（受容体チロシンキナーゼ、すなわち RTK）である VEGFR-1、-2 及び 3 によって媒介され、VEGFA / VEGFR2 は、血管新生において重要な役割を有する VEGF 系の最も顕著なり

50

ガンド - 受容体複合体である。内皮細胞では、VEGF / VEGFR 2 の結合が Fyn 活性化を引き起こし、これが一連の下流シグナル伝達経路の引き金となり、その結果が、新しい血管の成長を促進するために不可欠なアクチン重合、ストレス線維形成及び内皮細胞遊走である。(Lamalice et al., Phosphorylation of Tyr1214 within VEGFR-2 Triggers the Recruitment of Nck and Activation of Fyn Leading to SAPK2/p38 Activation and Endothelial Cell Migration in Response to VEGF, 281, 34009-34020, 2006)。

## 【0005】

10

さらに、多数の研究により、軟骨細胞でのVEGFシグナル伝達は、異化促進メディエーターに影響をおよぼし(すなわち、マトリックスメタロプロテイナーゼ、アグリカナーゼ)、軟骨細胞におよぼすVEGF及び炎症性サイトカインの二重効果は、軟骨変性を増強し得ることが発見されている。炎症経路はOAの進行に関連しており、血管新生は炎症を刺激し、炎症は血管新生を促進する(Hamilton, J. L. et al., Targeting VEGF and Its Receptors for the Treatment of Osteoarthritis and Associated Pain. J. Bone Miner. Res. 31, 911-924 (2016))。さらには、炎症は、OA疼痛を媒介する纖細な無髄感覚神経の感作の古典的な媒介因子である。

## 【0006】

20

血管形成は、炎症性腸疾患(IBD)における炎症及び病態形成の両方の重要な構成要素であり、潰瘍性大腸炎(UC)及びクローン病(CD)という2つの主要なタイプがある。慢性炎症及び血管形成は、密接に関連した方法であり、実際、免疫/炎症細胞は複数の血管新生因子を分泌する(すなわち、成長因子、サイトカイン)。VEGFのレベルは、IBD患者の血清で上昇していることが見出され、供給源は炎症性腸組織及び末梢血単核細胞である。IBDでは、生理的血管新生は、疾患の初期段階で病的血管新生に変わり、生理的血管新生から病的血管新生への変換を引き起こす単数又は複数の因子は、依然として知られていない(Angiogenesis in Inflammatory Bowel Disease - C. Alkim et al. - International Journal of Inflammation, Volume 2015, Article ID 970890)。

30

## 【発明の概要】

## 【0007】

本発明者らは、意外なことに、VEGF受容体のVEGFR-2(しばしばKDR受容体と呼ばれる)及びSrcファミリーの一員であるFynの両方を選択的かつ強力に阻害することにおいて、未だ記載されていない二重プロファイルを示す新規クラスの化合物を見出した。

## 【0008】

40

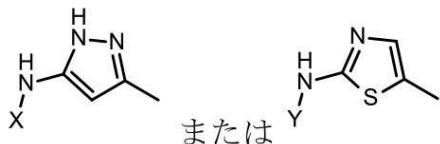
したがって、本発明は、式(I)のN-フェニルカルバモイル化合物又はその塩に関し、  
【化1】



式中、Aは、

50

## 【化2】



であり、

Xは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[3,4-c]ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員もしくは6員の飽和複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

10

Yは、任意に置換されている5員又は6員のヘテロアリール環であり、

Bは、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ(C<sub>7</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル及び飽和(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同時に存在してもしなくてもよく、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル及びハロゲンから独立して選択される。

## 【0009】

相乗作用で作用する2つのキナーゼが有害な役割を有する変形性関節症などの疾患の治療において、非常に有望な化合物として、この前例のないプロファイル候補このシリーズ。このシリーズは、血中又は非罹患組織の濃度を並行して増加させることなく、高用量での局所治療に有利に働く予期しない特有の薬物動態プロファイルに恵まれているため、前例のない安全性プロファイルを保証する。

20

## 【0010】

したがって、本発明は、医薬として使用するための式(I)のN-フェニルカルバモイル化合物

## 【化3】

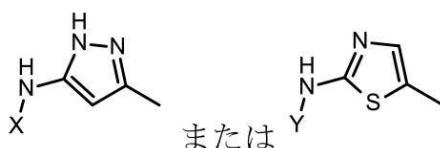


30

又はその薬学的に許容される塩にも関し、

式中、Aは、

## 【化4】



であり、

Xは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[3,4-c]ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員もしくは6員の飽和複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

40

Yは、任意に置換されている(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環であり、

Bは、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ(C<sub>7</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル及び飽和(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同時に存在してもしなくてもよく、独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル

50

又はハロゲンである。

【0011】

別の態様では、本発明はまた、Fyn及びVEGFR2から選択される少なくとも1つのチロシンキナーゼに関与する疾患及び障害の治療において、一方又は両方のキナーゼの阻害に使用するための式(I)のN-フェニルカルバモイル化合物

【化5】

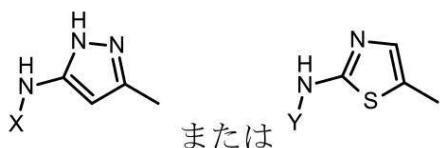


10

又はその薬学的に許容される塩にも関し、

Aは、

【化6】



20

であり、

Xは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員もしくは6員の飽和複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

Yは、任意に置換されている(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環であり、

Bは、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ(C<sub>7</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル及び飽和(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同時に存在してもしなくてもよく、独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル又はハロゲンである。

30

【0012】

したがって、式(I)の化合物は、2つのキナーゼのチロシンキナーゼ阻害剤としても作用し、Fyn及びVEGFRは、したがって二重キナーゼ阻害剤である。このマルチターゲット治療は、変形性関節症ならびに両キナーゼに関与する他の病態及び疾患を治療するための治療可能性を有する。

【0013】

具体的には、本発明の化合物は、変形性関節症、眼疾患、例えば、眼内血管新生障害、例えば、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫及び他の虚血関連網膜症、又は免疫媒介性角膜移植片拒絶；乾癬又は酒さなどの皮膚障害；急性又は慢性の疼痛；急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、特発性肺線維症(IPF)、過敏性肺炎(HP)及び全身性硬化症(SSc)などの肺疾患；転移性結腸直腸がん、非扁平上皮非小細胞肺がん、転移性腎細胞がん、再発性多形神経膠芽腫、婦人科の悪性腫瘍、転移性乳がんなどのがんからなる群から選択される障害/疾患/病態の治療に使用するために開示される。

40

【0014】

好ましい態様では、本発明の化合物は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、眼病変性疼痛から選択される急性及び慢性の疼痛治療に使用するために開示される。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】ラットCFAアッセイにおける化合物3の局所鎮痛効力。活性は、機械的閾値(CFA炎症を起こした足が負担する重量)として報告される。試験物質とのビヒクルで処

50

置した無感作動物のデータも示し、正常な疼痛閾値におよぼす効果の欠如を実証する。

【図2】ラットCFAアッセイにおける異なる用量の化合物3の局所鎮痛効力の用量反応曲線。活性は、機械的閾値(CFA炎症を起こした足が負担する重量)として報告される。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、一般的な全身毒性を生じることなく、他の薬物に耐性がある疾患を消散させる際に局所的に作用することができる二重VEGF2/Fyn阻害剤を含有する医薬組成物に関する。

【0017】

したがって、本発明は、式(I)のN-フェニルカルバモイル化合物

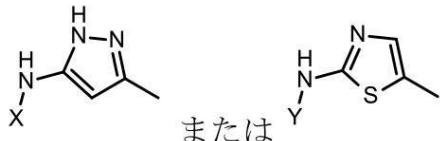
【化7】



又はその塩に関し、

式中、Aは、

【化8】



であり、

Xは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員もしくは6員の飽和複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

Yは、任意に置換されている(C5~C6)ヘテロアリール環であり、

Bは、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ(C7~C10)アルキル及び飽和(C3~C6)シクロアルキル-NH-からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

R1及びR2は、同時に存在してもしなくてもよく、独立して、(C1~C3)アルキル又はハロゲンである。

【0018】

本発明において、以下の用語が使用される場合：

-「本発明の化合物」又は「この発明の化合物」とは、上で定義されるように、任意の形態、すなわち、任意の塩又は非塩形態(例えば、遊離酸もしくは遊離塩基の形態として、又は塩、特にその薬学的に許容される塩として)及びその任意の物理的形態(例えば、非固体形態(例えば、液体又は半固体の形態)及び固体形態(例えば、非晶質又は結晶の形態、特定の多形形態、水和物形態(例えば、一水和物、二水和物及び半水和物)を含む溶媒和物形態)、ならびに様々な形態の混合物の式(I)の化合物を意味し、

-「任意に置換されている」とは、非置換の基もしくは環、又は1つ又は2つ以上の特定の置換基で置換された基もしくは環を意味し、

-「5員又は6員の飽和複素環」とは、1個又は2個の炭素原子が窒素、酸素又は硫黄などのヘテロ原子によって置き換えられている飽和炭素環を意味し、非限定的な例は、テトラヒドロピラン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、チアゾリジン、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキソラン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンであり、

-「(C1~C3)アルキル」とは、1~3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐の飽和炭

10

20

30

40

50

化水素基を意味し、

- 「(C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>)アルキル」とは、1 ~ 4個の炭素原子を含む直鎖又は分岐の飽和炭化水素基を意味し、

- 「飽和(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)シクロアルキル」とは、3 ~ 6員の飽和全炭素単環式環を意味し、非限定的な例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサンであり、

- 「アザスピロ(C<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub>)アルキル」とは、炭素原子及び1個のN原子の8 ~ 10員の飽和環を意味し、スピロ原子と環式環を形成し、

- 「ハロゲン」とは、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードの原子を意味し、

- 「5員又は6員のヘテロアリール環」とは、1 ~ 3個の炭素原子が窒素、酸素又は硫黄などのヘテロ原子によって置き換えられている不飽和炭素環を意味し、非限定的な例は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピロリル、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チエニル、チアシアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、インダゾリルである。

#### 【0019】

本発明によれば、Aは、

#### 【化9】



である。

#### 【0020】

Xは、5員又は6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、(5員又は6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員又は6員の飽和複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基である。

#### 【0021】

Xは、任意に置換されている5員又は6員のヘテロアリール環であり得る。5員又は6員のヘテロアリール環は、好ましくは、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキル、(モルホリノ)メチル、(ジメチルモルホリノ)メチル、ピロリジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリン-1-イル及びシアノからなる群から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されているピラジン又はピリジン又はピリミジンである。より好ましくは、置換基の(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキルはメチルである。

#### 【0022】

Xは、任意に置換されている2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニルであり得る。置換される場合、好ましくは、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキル及び((C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキル)CO-からなる群から選択される1つ又は2つ以上の置換基、より好ましくはエチル、2-ヒドロキシエチル及びアセチルで置換される。

#### 【0023】

Xは、任意に置換されている(5員又は6員のヘテロアリール)CO-であり得る。好ましくは、(5員又は6員のヘテロアリール)CO-は、(ピリジン)CO-又は(ピリミジン)CO-である。置換される場合、好ましくは、1つ又は2つ以上の(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>)アルキルで置換される。

#### 【0024】

Xは、任意に置換されている(フェニル)CO-であり得る。置換される場合、好まし

10

20

30

40

50

くは、ハロゲン、(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ、4-メチルピペラジン-1-イル、及び1-メチルピペリジン-4-イルからなる群から選択される1つ又は2つ以上の置換基で置換される。ハロゲンである場合、フルオロであることがより好ましい。

#### 【0025】

Yは、任意に置換されている(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環である。任意に置換されている(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環は、好ましくは任意に置換されているピラジンであり、より好ましくは非置換である。ピラジンが置換される場合、好ましくは1つ又は2つ以上の(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、さらにより好ましくはメチルで置換される。

#### 【0026】

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同時に存在しても存在していなくてもよく、独立して(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル又はハロゲンである。好ましくは、R<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、より好ましくはメチルである。好ましくは、R<sub>2</sub>は、H又はハロゲンである。R<sub>1</sub>がハロゲンである場合、好ましくはフルオロ又はクロロ、より好ましくはフルオロである。R<sub>2</sub>がハロゲンである場合、R<sub>2</sub>は好ましくはフルオロである。

10

#### 【0027】

Bは、任意に置換されているフェニルであり得る。Bが置換フェニルである場合、好ましくは、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、R'SO<sub>2</sub>-、R'R''N(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、R'NH(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル-、R'R''N-、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ハロゲン、R'R''N<sub>2</sub>O、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-、NR'(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-からなる群から選択される1つ又は2つ以上の置換基で置換され、R'及びR''は、互いに独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、より好ましくはメチルである。フェニルの好ましい置換基の中でも、以下のCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、フルオロ、-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(N-エチル)アミノシクロプロピルが挙げられる。

20

#### 【0028】

Bは、任意に置換されている5員又は6員のヘテロアリール環であり得る。任意に置換されている5員又は6員のヘテロアリール環は、好ましくはピリジン又はオキサゾールである。(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環が置換される場合、好ましくは、1つ又は2つ以上のヒドロキシ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、シアノ(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル及び(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-SO<sub>2</sub>-で置換される。(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環、好ましくはピリジン及びオキサゾールの好ましい置換基の中でも、以下の2-シアノプロパン-2-イル、2-シアノプロパン-2-イル、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、フルオロ、イソブチル又はシクロプロピルスルホニルが挙げられる。

30

#### 【0029】

Bは、アザスピロ(C<sub>7</sub>~C<sub>10</sub>)アルキルであり得る。好ましくは、アザスピロ[3,4]オクタン又はアザスピロ[4,5]デカンである。

#### 【0030】

Bは、任意に置換されている5員又は6員の飽和複素環であり得る。好ましくは、ピロリジンであり、より好ましくは、1つ又は2つ以上の(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル、さらにより好ましくはエチルで置換されたピロリジンである。

40

#### 【0031】

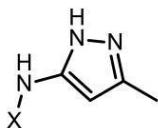
Bは、任意に置換されている飽和(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-であり得る。好ましくは、4,4-(ジメチルシクロヘキシリ)-NH-、シクロペンチル-NH-である。

#### 【0032】

好ましい実施形態では、Aは、

50

## 【化10】



である。

## 【0033】

この好ましい実施形態では、Xは、好ましくは任意に置換されている5員又は6員のヘテロアリール環、より好ましくは任意に置換されているピラジンである。 10

## 【0034】

Bは、好ましくは任意に置換されているフェニルであり、好ましくはCF<sub>3</sub>で置換される。

## 【0035】

好ましい態様では、式(I)の化合物は、

1) N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミド、

2) 2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド、 20

3) N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、

4) 4-(1-(エチルアミノ)シクロプロピル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ベンズアミド、

5) 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド、

6) 2-メチル-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)オキサゾール-4-カルボキサミド、 30

7) 2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、

8) 4-(シクロプロピルスルホニル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ピコリンアミド、

9) N-(3-(2-フルオロ-5-(6-イソブチルニコチンアミド)フェネチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-カルボキサミド

10) N-(4-フルオロ-3-(2-(5-((2-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 40

11) 2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-フルオロ-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド、

12) N-(4-フルオロ-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミド、

13) N-(4-フルオロ-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、

14) N-(3-(2-(5-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-

10

20

30

40

50

1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

15) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

16) N - (4 - クロロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

17) N - (3 - (2 - (5 - ((2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

18) N - (5 - (2 - メチル - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) フエネチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピコリンアミド、

19) N - (3 - (2 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

20) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボキサミド、

21) 3 , 3 - ジエチル - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、

22) 3 , 3 - ジエチル - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、

23) N - (3 - (5 - (3 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) ウレイド) - 2 - メチルフェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ((1 - イソプロビルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) ベンズアミド、

24) N - (3 - (5 - (3 - シクロペンチルウレイド) - 2 - メチルフェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド、

25) N - (3 - (5 - (3 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシル) ウレイド) - 2 - メチルフェネチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド、

26) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (3 - ((2 - メチル - 6 - (モルホリノメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

27) N - (3 - (2 - (3 - ((6 - (((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

28) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (3 - ((2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

29) N - (3 - (2 - (3 - ((6 - (4 - 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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

30) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (3 - ((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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

31) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (3 - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

32) (S) - N - (3 - (2 - (3 - ((6 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン

10

20

30

40

50

- 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、  
 3 3 ) 3 - (ジフルオロメチル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン -  
 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ベンズアミド、  
 3 4 ) N - (3 - (2 - (5 - ((2 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [  
 3 , 4 - c ] ピリジン - 6 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) -  
 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、  
 3 5 ) 3 - (イソプロピルスルホニル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - ((3  
 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニ  
 ル) ベンズアミド、

3 6 ) 2 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 -  
 ((3 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル)  
 フェニル) イソニコチンアミド、

3 7 ) N - (3 - (2 - (5 - ((6 - シアノ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ア  
 ミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (N , N  
 - ジメチルスルファモイル) ベンズアミド、

3 8 ) N - (3 - (2 - (5 - ((6 - シアノ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ア  
 ミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 8 - アザスピ  
 口 [ 4 . 5 ] デカン - 8 - カルボキサミド、

3 9 ) N - (3 - (2 - (5 - ((6 - シアノ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ア  
 ミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - ((ジ  
 メチルアミノ) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

4 0 ) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - ((2 - メチルピリミジン - 5 - イル)  
 アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチ  
 ル) ベンズアミド、

4 1 ) 4 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 -  
 (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピコ  
 リンアミド、

4 2 ) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (3 - ((6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル  
 ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H  
 - ピラゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミ  
 ド、

4 3 ) N - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (5 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノピリミ  
 ジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (ト  
 トリフルオロメチル) ベンズアミド、

4 4 ) N - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - ((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) - 1 H - ピラゾ  
 ル - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

4 5 ) N - (5 - (2 - (3 - ((6 - (4 - 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) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) エチル) - 2 - フ  
 ルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

4 6 ) N - (2 - フルオロ - 5 - (2 - (3 - ((6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン -  
 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル  
 ) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

4 7 ) 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - N - (3 - (2 - (5 - (4 - モルホリノ  
 ベンズアミド) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ベンズアミド、

4 8 ) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール  
 - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (メチルスルホニル) ベンズアミド、

4 9 ) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール  
 - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、及び

10

20

30

40

50

50) 2 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) イソニコチンアミドからなる群から選択される。

### 【0036】

より好ましくは、式(I)の化合物は、

3) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

6) 2 - メチル - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド、

8) 4 - (シクロプロピルスルホニル) - N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) ピコリンアミド、

13) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

15) N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (5 - ((3 - メチルピラジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

34) N - (3 - (2 - (5 - ((2 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、

49) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、及び

さらにより好ましくは、本発明の化合物は、3) N - (4 - メチル - 3 - (2 - (5 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミドである。

### 【0037】

本発明の化合物は、塩、好ましくは薬学的に許容される塩であり得る。したがって、薬学的に許容される塩である限り、任意の酸付加塩又は塩基との塩が本発明に含まれる。

### 【0038】

例として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、三価鉄、二価鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などを含む無機塩基から誘導される塩を挙げることができる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、リチウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩が好ましい。薬学的に許容される非毒性の有機塩基から誘導される塩、例えば、一級、二級及び三級のアミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N , N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチル - アミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチル - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩も含まれ得る。

### 【0039】

薬学的に許容される塩は、無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製され得る。そのような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、バモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン

10

20

30

40

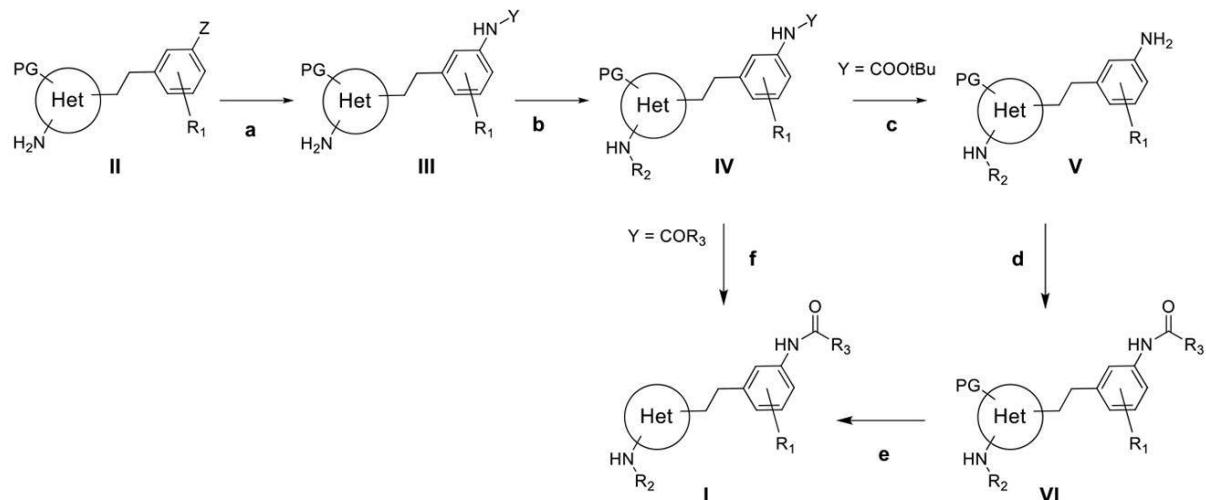
50

酸、硫酸及び酒石酸が特に好ましい。

#### 【0040】

本発明の化合物を調製するための一般的なスキームを以下に概説する。

#### 【化11】



#### 【0041】

スキーム1で概説する方法は、以下のステップを含む。

a) ヨウ化銅の存在下でアンモニアを添加することによる化合物I I (Z = Br) の化合物I I I (Y = H)への変換；又は、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でベンズアミドNH<sub>2</sub>COR<sub>3</sub>を添加することによる化合物I I (Z = Br) の化合物I I I (Y = COR<sub>3</sub>)への変換；又は溶媒としてのジクロロメタンにジ-tert-ブチルジカルボナートを添加することによる化合物I I (Z = NH<sub>2</sub>) の化合物I I I (Y = COOtBu)への変換；

b) 例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でハロ-複素環X-R<sub>2</sub>を添加することによる化合物I I I の化合物I Vへの変換、又は溶媒としてのジクロロメタンにおいてN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及びジメチルアミノピリジンなどの標準的なカップリング剤を使用したアミドカップリング；

c) Y = COOtBuの場合、溶媒としてのジクロロメタンにおいてHCl又はトリフルオロ酢酸を使用したtert-ブチルオキシカルボニル保護基の除去；

d) 標準的なカップリング剤を使用するアミドカップリング又はカルボニルジイミダゾールを含むテトラヒドロフランとして試薬を使用する尿素形成により、化合物V Iを得るステップ；

e) ギ酸を用いた保護基の除去により、化合物Iを得るステップ；ならびに

f) Y = COR<sub>3</sub>の場合、ギ酸を用いた保護基の除去により、式(I)の化合物を得るステップ。

#### 【0042】

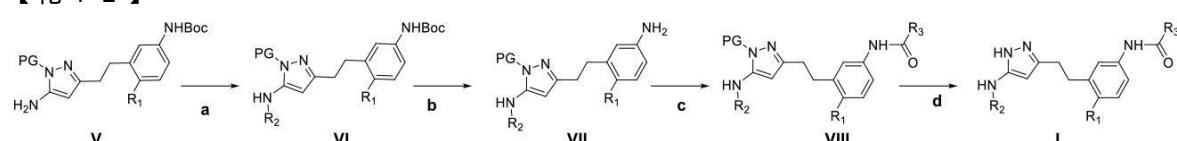
具体的には、式(I)の化合物を調製するために使用される一般的な合成を1~4のスキームに記載する。

#### 【0043】

スキーム1のステップを以下に報告する。

#### スキーム1

#### 【化12】



10

20

30

40

50

スキーム 1 で概説する方法は、以下のステップを含む。

a 1 ) 例えればトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でハロ-複素環を添加することによる化合物Vの化合物VIへの変換、又は溶媒としてのジクロロメタンにおいてN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及びジメチルアミノピリジンなどの標準的なカップリング剤を使用したアミドカップリング；

b 1 ) 溶媒としてのジクロロメタンにおいてHCl又はトリフルオロ酢酸を使用したtert-ブチルオキシカルボニル保護基の除去；

c 1 ) 標準的なカップリング剤を使用するアミドカップリング又はカルボニルジイミダゾールを含むテトラヒドロフランとして試薬を使用する尿素形成により、化合物VIIを得るステップ；ならびに

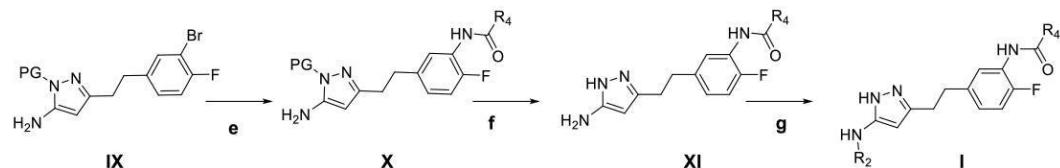
d 1 ) ギ酸を用いた保護基の除去により、化合物Iを得るステップ。

#### 【0044】

スキーム2のステップを以下に報告する。

スキーム2

#### 【化13】



a 2 ) 例えればトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でベンズアミドを添加することによる化合物IXの化合物Xへの変換；

b 2 ) ギ酸を用いた保護基の除去により、化合物XIを得るステップ。

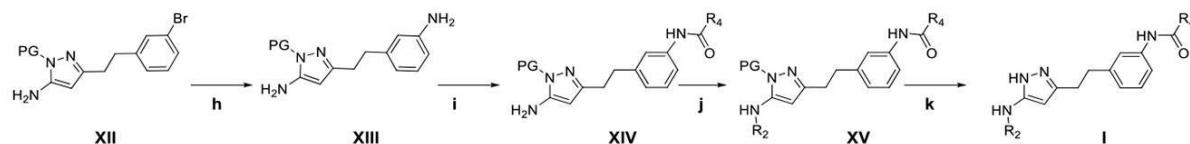
c 2 ) 例えればトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でハロ-複素環を添加することによる化合物XIの化合物Iへの変換。

#### 【0045】

式(I)の化合物を得るための本発明の別の実施形態を以下のスキーム3に記載する。

スキーム3

#### 【化14】



スキーム3で概説する方法は、以下のステップを含む。

a 3 ) 密閉管において100℃で触媒としてのヨウ化銅の存在下でアンモニアを使用した化合物VIIのアミンVIIIへの変換；

b 3 ) 標準的なカップリング剤を用いたアミドカップリングにより、化合物XIVを得るステップ；

c 3 ) 例えればトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でハロ-複素環を添加することによる化合物XVの化合物VIへの変換、又は溶媒としてのジクロロメタンにおいてN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及びジメチルアミノピリジンなどの標準的なカップリング剤を使用したアミドカップリング；ならびに

d 3 ) ギ酸を用いた保護基の除去により、化合物Iを得るステップ。

#### 【0046】

スキーム4のステップを以下に報告する。

スキーム4

10

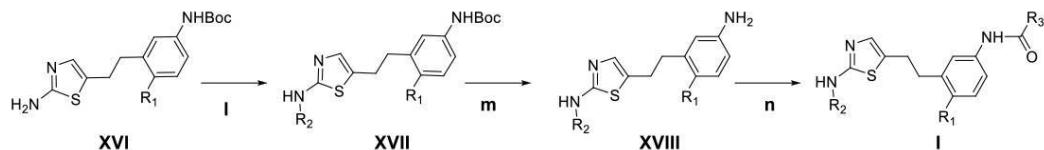
20

30

40

50

【化 1 5】



スキーム4で概説する方法は、以下のステップを含む。

a 4 ) 例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機金属触媒の存在下でハロ-複素環を添加することによる化合物XVIの化合物XVIIへの変換、又は溶媒としてのジクロロメタンにおいてN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及びジメチルアミノピリジンなどの標準的なカップリング剤を使用したアミドカップリング:

b 4 ) 溶媒としてのジクロロメタンにおいて H C l 又はトリフルオロ酢酸を使用した B O C 保護基の除去 :

c 4) 標準的なカップリング剤を用いたアミドカップリングにより、化合物 I を得るステップ。

〔 0 0 4 7 〕

上記の式(Ⅰ)の化合物は、医薬として使用することができる。

【 0 0 4 8 】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための式(Ⅰ)のN-フェニルカルバモイル化合物

【化 1 6】



又はその薬学的に許容される塩に関し、

式中、A は、

【化 1 7】



であり、

Xは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び飽和(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

Yは、任意に置換されている(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環であり、

B は、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ( C<sub>7</sub> ~ C<sub>10</sub> )アルキル及び飽和( C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> )シクロアルキル - NH - からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は、同時に存在してもしなくてもよく、独立して、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub>) アルキル及びハロゲンから選択される。

【 0 0 4 9 】

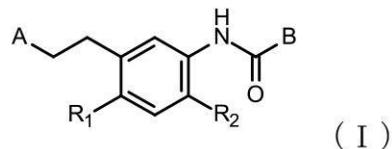
チロシンキナーゼ阻害剤の開発における現在の傾向は、いくつかのシグナル伝達経路を同時に標的とするマルチターゲット療法が単一標的療法よりも効果的であるという仮定である。がんでは、複数の单一キナーゼ阻害剤又は単一のマルチキナーゼ阻害剤が好ましい

か否かを決定するための考慮事項は、効力、耐性、薬物動態、選択性及び腫瘍環境に関する態様に基づくものである。OAの臨床的特徴は、主に疼痛である症状、及び関節構造の病変であり、両方とも機能障害、次いでチロシンキナーゼ阻害剤を決定し、マルチターゲット治療はOA治療のための治療的可能性を有する。

#### 【0050】

したがって、別の態様では、本発明はまた、Fyn及びVEGFR2から選択される少なくとも1つのチロシンキナーゼに関する疾患及び障害の治療において、一方又は両方のキナーゼの阻害に使用するための式(I)のN-フェニルカルバモイル化合物

#### 【化18】



10

又はその薬学的に許容される塩にも関し、

式中、Aは、

#### 【化19】



20

であり、

Xは、5員もしくは6員のヘテロアリール環、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジニル、(5員もしくは6員のヘテロアリール)CO-、(フェニル)CO-及び5員もしくは6員の飽和複素環からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

Yは、任意に置換されている(C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>)ヘテロアリール環であり、

Bは、フェニル、5員もしくは6員のヘテロアリール環、5員もしくは6員の飽和複素環、アザスピロ(C<sub>7</sub>~C<sub>10</sub>)アルキル及び飽和(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル-NH-からなる群から選択される任意に置換されていてよい基であり、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同時に存在してもしなくてもよく、独立して、(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)アルキル又はハロゲンである。

#### 【0051】

具体的には、予期せぬことに、式(I)の化合物は変形性関節症を治療するために使用される。いかなる理論にも束縛されるものではないが、本発明者らは、OAの症状及び進行の両方を決定するために極めて重要であると思われる2つのキナーゼ、Fyn及びVEGFR2を標的とする化合物が理想的な候補であると考え、構造と症状修飾剤との間の古典的な二分法を克服することを可能にする。さらに、末梢部位で最大濃度を提供する化合物の関節内作用様式は、全身での利用可能性が低いことと相まって、起こり得る全身の安全性の問題なしに良好な効力を予測することを可能にする。全身薬物曝露の減少は、複雑又は重度の併存症を有する患者に特に関連し得る。

30

#### 【0052】

本発明によれば、化合物は、VEGF及びFynの局所的及び付随する阻害が利益をもたらす他の病態を治療するために使用される。

#### 【0053】

特に、それらは、眼疾患、例えば、眼内血管新生障害、例えば、加齢黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫及び他の虚血関連網膜症、又は免疫媒介角膜移植片拒絶を含む。乾癬などの皮膚障害、過形成性表皮及び過血管新生真皮として特徴付けられる一般的な自己免疫疾患；又は酒さ、主に顔の皮膚に影響をおよぼし、目に見える血管、中央の顔の紅斑、及びしば

40

50

しば丘疹及び膿疱を特徴とする一般的な慢性状態；急性又は慢性疼痛、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、特発性肺線維症（I P F）、過敏性肺炎（H P）及び全身性硬化症（S S c）などの肺疾患；特定のがん、例えば、転移性結腸直腸がん、非扁平上皮非小細胞肺がん、転移性腎細胞がん、再発性多形性膠芽腫、婦人科悪性腫瘍、転移性乳がん。

#### 【 0 0 5 4 】

好ましい態様では、本発明の化合物は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、変形性関節症性疼痛、眼病変性疼痛から選択される急性及び慢性の疼痛治療に使用するために開示される。

#### 【 0 0 5 5 】

好ましくは、本発明の組成物は、薬学的に許容される担体及び賦形剤と共に医薬組成物で使用される。

10

#### 【 0 0 5 6 】

したがって、組成物は、薬学的に許容される賦形剤も含むことができ、所望の投与経路に適した医薬形態で投与することができる。

#### 【 0 0 5 7 】

薬学的に許容される添加剤は、経口投与用に錠剤、カプセル、丸剤、溶液、懸濁液、エマルジョンの調製に一般的に使用される賦形剤、リガンド、分散剤、着色剤、保水剤であり得る。注射可能な溶液はまた、皮下、脊髄及び経皮投与を含む親投与についても企図される。

#### 【 0 0 5 8 】

本発明による医薬組成物は、好ましくは関節内、静脈内、経口、経皮、髄腔内、鼻腔内、腹腔内又は筋肉内の投与、より好ましくは関節内投与のためのものである。

20

#### 【 0 0 5 9 】

本発明の式（I）の化合物は、好ましくは0.25～500mg／膝の範囲の用量であり、より好ましくは1～200mg／膝の範囲の用量である。これらの用量は、0.5mL／膝～6mL／膝の範囲の体積に溶解することができる。

#### 【 0 0 6 0 】

本発明による医薬組成物は、単独で、又は1つ又は2つ以上のさらなる薬物と組み合わせて使用することができ、又は該薬物を含むことができる。これらの薬物には、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸及びグルコサミン、グルコサミン硫酸、ならびにステロイド性又は非ステロイド性の抗炎症薬が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

#### 【 0 0 6 1 】

ここで、限定的な目的ではなく例示的な目的で、本発明の化合物の調製例及び阻害活性を試験するための例を参照して本発明を詳述する。

#### 【 0 0 6 2 】

##### 実験部

以下の例で使用される試薬は、様々な供給業者から市販されており、さらに精製することなく使用した。溶媒を無水形態で使用した。無水環境の反応をドライN<sub>2</sub>の陽圧下で行った。

#### 【 0 0 6 3 】

プロトン核磁気共鳴（<sup>1</sup>H NMR）スペクトルをBruker Avance 400 MHz装置で記録した。化学シフトは、残留溶媒を内部標準として用いてppm（）で報告される。分裂パターンは、s 一重線、d 二重線、t 三重線、q 四重線、m 多重線、b プローディングシグナルのように呼ばれる。

40

#### 【 0 0 6 4 】

正ES（+）及び負ES（-）イオン化モードで作動するIon Trap Therm o L C Q classic spectrometerで質量スペクトル（MS）を実行した。

#### 【 0 0 6 5 】

Acuity UPLC-BEH C18カラム（1.7μM、50×2.1mm）を使用して、Waters Acuity UPLC-SQD装置でUPLCスペクトルを

50

実施した。

**【0066】**

キラル - HPLC スペクトルは、UV - Vis 検出器を備えた Agilent 1200 装置を使用して実施した。

**【0067】**

分取HPLC は、UV 検出器を備えた Waters GX - 281 HPLC システムで行った。

**【0068】**

Biotope SNAP HP シリカカートリッジ又は Biotope SNAP K P - NH カートリッジを使用して、Biotope 自動フラッシュ・クロマトグラフィー・システム (Sp1 及び Isolera systems) でフラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィーを行った。 10

**【0069】**

RediSep Gold C - 18 Aq カートリッジを使用して、Biotope 自動フラッシュ・クロマトグラフィー・システム (Isolera systems) で逆相クロマトグラフィーを行った。

**【0070】**

Phenomenex Strata SCX カートリッジ (55 μm, 70A) を使用して、いくつかの塩基性化合物の精製を行った。

**【0071】**

薄層クロマトグラフィーは、Merck TLC plates Kieselgel 60F - 254 を使用して実施し、UV 光、過マンガン酸水溶液、ヨウ素蒸気で可視化した。 20

**【0072】**

マイクロ波反応を Biotope Initiator 装置で行った。

**【0073】**

以下の略語が本明細書で使用される。CAN : アセトニトリル、AcOH : 醋酸、CDI : カルボニルジイミダゾール、cHex : シクロヘキサン、DIAD : ジイソプロピル (E) - ディアゼン - 1,2 - デカルボキシラート、Boc : t-ブチルオキシカルボニル、Boc<sub>2</sub>O :ジテルト - ブチルジカルボナート、DCM : デクロロメタン、DCE : 1,2 - デクロロエタン、TFA : トリフルオロ酢酸、DMF : デメチルホルムアミド、THF : テトラヒドロフラン、RT : 室温、DMAP : デメチルアミノピリジン、AcOEt : 醋酸エチル、NaOH : ナトリウムヒドロキシド、KOH : 水酸化カリウム、DIPEA : N,N - デイソプロピルエチルアミン、TEA : トリエチルアミン、NaHC<sub>3</sub>O<sub>3</sub> : 重炭酸ナトリウム、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : 硫酸ナトリウム、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> : ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : 炭酸セシウム、DIBAL - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム、LAH : 水素化リチウムアルミニウム、tBuOK : カリウム t-ブトキシド、iPr<sub>2</sub>O : デイソプロピルエーテル、DIBAL - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム。 30

**【0074】**

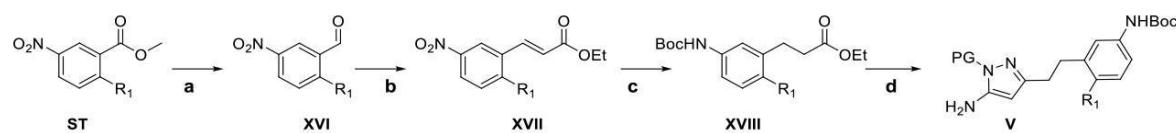
以下のスキーム (5, 6, 7, 及び 8) では、スキーム 1, 2, 3 及び 4 の中間体 (V, IX, XIX, XVI) を得るための一般的な合成経路を記載する。 40

**【0075】**

中間体 (V) を得るためのスキーム 5 を以下に報告する。

スキーム 5

**【化20】**



スキーム 5 は、以下のステップを提供する。

a) 溶媒としての D C M で D I B A L - H などの還元剤を使用した式 X V I の化合物における出発物質の変換； R 1 は、 = F、 C l、 M e とすることができます。

b) 2-(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチルを水中で使用するウイティッヒ反応により、中間体 X V I I を得るステップ。

c) 水素雰囲気下及びアミン保護下での二重結合及びニトロ基の還元により、式 X V I I I の中間体を得るステップ。

d) 例えはエタノールなどの極性溶媒で t e r t ブチルヒドラジンを使用したアミノピラゾール誘導体 (V) の形成。

【0076】

スキーム 6

【化21】



スキーム 6 は、以下のステップを提供する。

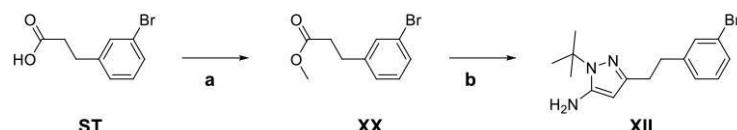
a) 水素雰囲気下での二重結合の還元により、中間体 X I X を得るステップ、

b) 例えはエタノールなどの極性溶媒で t e r t ブチルヒドラジンを使用したアミノピラゾール誘導体 I X の形成。

【0077】

スキーム 7

【化22】



スキーム 7 は、以下のステップを提供する。

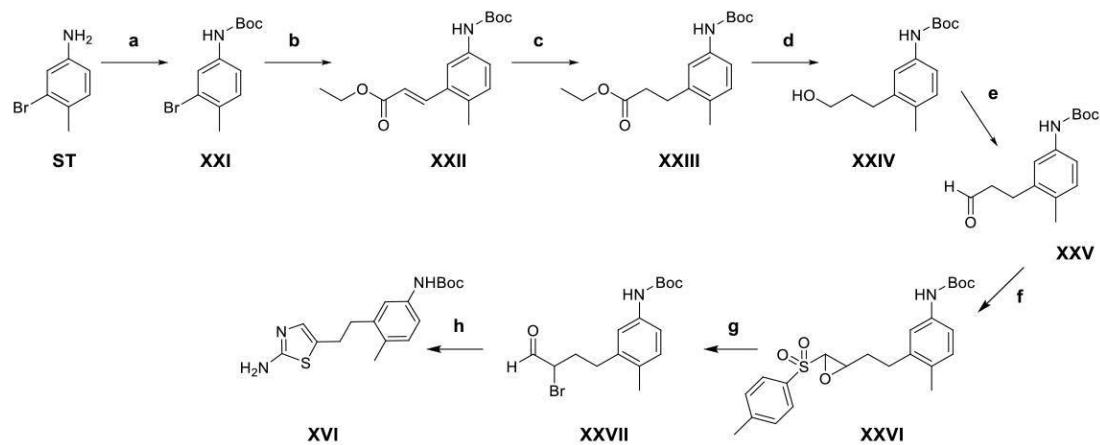
a) 塩化チオニルを含む M e O H を用いたエステル形成、

b) 例えはエタノールなどの極性溶媒で t e r t ブチルヒドラジンを使用したアミノピラゾール誘導体 (X I I ) の形成。

【0078】

スキーム 8

【化23】



スキーム 8 は、以下のステップを提供する。

10

20

30

40

50

- a ) 出発物質アミンの保護により、中間体 X X I を得るステップ、  
 b ) パラジウム触媒及びトリフェニルホスフィンの存在下でアクリル酸エチルを使用する式 X X I の中間体の化合物 X X I I への変換、  
 c ) 水素雰囲気下で EtOH / 酢酸エチルでの二重結合の還元、  
 d ) LAH などの還元剤を含む THF を用いたエステル基の還元、  
 e ) MnO<sub>2</sub> などの酸化剤を用いた中間体 X X I V の酸化により、アルデヒド X X V を得るステップ、  
 f ) tBuOK などの塩基を含む THF で中間体 X X V と 1 - ((クロロメチル)スルホニル) - 4 - メチルベンゼンとの反応により、中間体 X X VI を得るステップ、  
 g ) MgBr<sub>2</sub> を用いたプロモアルデヒド X X V I I の形成、  
 h ) THF / 水での中間体 X X V I I とチオ尿素との反応による中間体 X V I の形成。

## 【0079】

例 1 :

スキーム 5 の中間体 (XVI) (中間体 1 ~ 3) の調製

## 一般手順 1

ニトロベンゾアート (56.4 mmol) を含む DCM (300 mL) の攪拌溶液に、DIBAL-H 1M を含む DCM (67.6 mL, 67.6 mmol) を -78°C で滴加した。-78°C で 20 分攪拌した後、DCM (150 mL) と飽和ロッシェル塩溶液 (250 mL) の混合物を添加した。室温で 1 時間激しく攪拌した後、得られた混合物を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を透明な油として得た。

## 【表 1】

表 1  
中間体 1 ~ 3 : スキーム 5 の中間体 (XVI)

中間体	構造	MS	収率 (%)
1		ESI + m/z 166 [M+H]	55
2		ESI + m/z 170 [M+H]	72
3		ESI + m/z 186 [M+H]	75

## 【0080】

例 2 :

スキーム 5 の中間体 (XVII) (中間体 4 ~ 6) の調製

## 一般手順 2

水にエチル 2 - (トリフェニルホスホラニリデン) アセタート (21.09 g, 60.6 mmol) とニトロベンズアルデヒド (60.6 mmol) を含む混合物を 90°C で 1 時間加熱した。

## 【0081】

懸濁液を室温に冷却し、DCM で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシクロヘキサンと DCM の混合物に懸濁し、沈殿を濾過によって除去し、濾液を濃縮し、シクロヘキサン ~ シクロヘキサン / AcOEt 8 / 2 で溶出するシリカゲルカラム (340 g) により精製すると、表題化合物が黄色固体として得られた。

10

20

30

40

50

## 【表 2】

表 2

中間体 4 ~ 6 : スキーム 5 の中間体 (XVIII)

中間体	構造	<sup>1</sup> H NMR/MS	収率 (%)
4		ESI + m/z 236 [M+H]	44
5		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.55 (dd, J = 2.8, 6.3 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 2.8, 6.3 Hz, 2 H), 8.31 – 8.20 (m, 3 H), 7.81 (d, J = 16.3 Hz, 2 H), 7.33 – 7.27 (m, 2 H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 16.3 Hz, 2 H), 6.24 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 4 H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). ESI + m/z 240 [M+H]	73
6		ESI + m/z 256 [M+H]	62

## 【0082】

例 3 :

スキーム 5 の中間体 (XVIII) (中間体 7 ~ 9) の調製

一般手順 3

中間体 4 ~ 6 (17.00 mmol) を含む THF (75ml) の溶液に、 BOC<sub>2</sub>O (4.45g、 20.41 mmol) 及び Pd/C (0.452g、 0.425 mmol) を添加した。得られた溶液を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。

## 【0083】

混合物を濾過して触媒を除去し、次いで、濾液を濃縮し、 7CV で cHex のみ ~ cHex / AcOEt 9 : 1 で溶出するシリカゲルカラム (100g) により精製して、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。

10

20

30

40

50

## 【表3】

表3

中間体7～9：スキーム5の中間体(XVII)

中間体	構造	<sup>1</sup> H NMR/MS	収率(%)
7		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.12 (1 H, s), 7.27 (1 H, s), 7.08 – 7.19 (1 H, m), 7.00 (1 H, d), 4.06 (2 H, q), 2.71 – 2.83 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 1.47 (9 H, s), 1.18 (3 H, t). ESI + m/z 308[M+H]	65 10
8		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 2.3, 6.7 Hz, 1 H), 7.30 – 7.20 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 9.4 Hz, 1 H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.86 – 2.76 (m, 2 H), 2.60 – 2.53 (m, 2 H), 1.51 – 1.42 (m, 9H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). ESI + m/z 312[M+H]	70 20
9		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.13 – 1.22 (m, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 2.54 – 2.61 (m, 2 H) 2.74 – 2.93 (m, 2 H) 4.01 – 4.11 (m, 2 H) 7.15 (d, J = 7.83 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.32 – 7.52 (m, 1 H) 9.14 – 9.47 (m, 1 H). ESI + m/z 328[M+H]	47 30

## 【0084】

## 例4：

## スキーム5の中間体(V)(中間体10～14)の調製

## 一般手順4

nBuLiを含むヘキサン(11.06 ml、27.7 mmol)を含む無水THF(52.7 ml)に、温度を-65℃未満に維持しながらアセトニトリル(1.444 ml、27.7 mmol)を-78℃で滴加した。添加が完了したら、反応物を-78℃で1時間攪拌したままにした。この後、温度を常に-65℃未満に維持しながら、中間体7、8又は9(11.06 mmol)を含むTHF(10 ml)溶液を再び滴加した。添加が完了したら、反応物を-78℃で1時間攪拌したままにした。この後、反応物を10重量/体積%のクエン酸水溶液(20 ml)でクエンチし、室温に加温した。次いで、HCl 1M(20 ml)をpH 3になるまで添加し、生成物を*i*Pr<sub>2</sub>Oで2回抽出した。

## 【0085】

有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて黄色油を得た。中間体をエタノール(105 ml)に溶解し、次いで、ヒドラジン塩酸塩又はtert-ブチルヒドラジン塩酸塩(33.2 mmol)を添加し、得られた混合物を3時間加熱還流した。

## 【0086】

反応物を室温に冷却し、エタノールを真空下で蒸発させた。残りの残渣に、DCM(4

10

20

30

40

50

0 mL) 及び水 / NaHCO<sub>3</sub>を添加した。短時間の混合後、2つの層を分離し、次いで有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。得られた残渣をシリカゲルカラム(100 g; 勾配: DCMからDCM / iPr<sub>2</sub>O 9 / 1)に充填して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た。

【表4-1】

表4  
中間体10～14：スキーム5の中間体(V)

中間体	構造	<sup>1</sup> H NMR/MS	収率 (%)
10		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.13 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.10 – 7.20 (1 H, m), 7.00 (1 H, d), 5.24 (1 H, s), 2.73 (2 H, m), 2.62 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 1.47 (9 H, s) ESI + m/z 317 [M+H]	71
11		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.10 (1 H, s), 7.30 (1 H, s), 7.15 (1 H, d), 6.98 (1 H, d), 5.24 (1 H, s), 4.71 (2 H, s), 2.68 (2 H, s), 2.18 (3 H, s), 1.50 (9 H, s), 1.47 (9 H, s) ESI + m/z 373 [M+H]	75
12		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.28 (1 H, br. s.), 7.37 – 7.47 (1 H, m), 7.25 (1 H, d, J=2.93 Hz), 7.02 (1 H, t, J=9.29 Hz), 5.20 (1 H, s), 4.15 – 4.87 (1 H, m), 2.76 – 2.85 (2 H, m), 2.63 – 2.73 (2 H, m), 1.47 (9 H, s). ESI + m/z 321 [M+H]	71
13		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.17 – 9.32 (1 H, m), 7.37 – 7.47 (1 H, m), 7.23 (1 H, d, J=3.42 Hz), 7.01 (1 H, t, J=9.29 Hz), 5.23 (1 H, s), 4.73 (2 H, s), 2.70 – 2.81 (2 H, m), 2.53 – 2.61 (2 H, m), 1.48 (18 H, d, J=8.80 Hz). ESI + m/z 377 [M+H]	45

10

20

30

40

50

【表4-2】

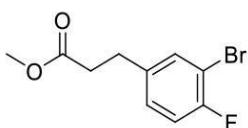
14		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.38 (1 H, s), 7.49 (1 H, s), 7.27 (2 H, s), 5.25 (1 H, s), 4.72 (2 H, s), 2.75 – 2.88 (2 H, m), 2.53 – 2.61 (2 H, m), 1.49 (18 H, d, J=9.78 Hz). ESI + m/z 394 [M+H]	29
----	--	---	----

10

## 【0087】

例5：スキーム6の中間体(XIX)(中間体15)の調製メチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロパンオート

## 【化24】



20

(E)-メチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)アクリラート(5.3 g、20.46 mmol)を含むTHF(30 ml)に、炭素担持ロジウムを5%(1.179 g、0.573 mmol)で添加した。得られた溶液を水素雰囲気下(1バール；室温)に置いた。

## 【0088】

反応物を濾過して触媒を除去した。次いで、濾液を真空下で濃縮して溶媒を除去した。  
収量5.34 g(黄色油)。

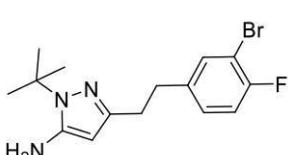
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.55 – 7.64 (1 H, m), 7.22 – 7.34 (2 H, m), 3.53 – 3.65 (3 H, m), 2.79 – 2.91 (2 H, m), 2.59 – 2.72 (2 H, m).  
ESI + m/z 262 [M+H]

30

## 【0089】

例6：スキーム6の中間体(XIX)(中間体16)の調製3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

## 【化25】



40

n-ブチルリチウムを含むヘキサン(17.72 ml、44.3 mmol)を含む無水THF(100 ml)に、温度を-65℃未満に維持しながら、アセトニトリル(2.314 ml、44.3 mmol)を-78℃で滴加した。添加が完了したら、反応物を-78℃で1時間攪拌したままにした。この後、温度を常に-65℃未満に維持しながら、メチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)プロパンオート(5.34 g、22.15 mmol)を滴加した。添加が完了したら、反応物を-78℃で1時間攪拌したままにした。この後、反応物を1M HCl水溶液(5 ml)でクエンチした。反応物を室温に加温し、次いで、真空下で有機溶媒を除去した。

50

## 【0090】

残りの溶液に、1M HCl水溶液(15ml)を添加した後、DCM(50ml)を添加した。短時間の混合後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、蒸発させて黄色油を得た。

## 【0091】

次いで、この黄色油にエタノール(150ml)を添加し、続いてtert-ブチルヒドラジン塩酸塩(4.14g、33.2mmol)及び水酸化ナトリウム(1.240g、31.0mmol)を添加した。次いで、得られた混合物を一晩加熱還流した。翌日、反応物を室温に冷却し、次いで、エタノールを除去した。残りの残渣に、水(50ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50ml)及びDCM(100ml)を添加した。短時間の混合後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、蒸発させて褐色油を得た。精製：*c y H e x / D C M* 70:30で溶出するKP-NHシリカゲルカラム(110g)。収量：6.64g(黄色固体)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.55(1H, dd), 7.21-7.28(2H, m), 5.20(1H, s), 4.72(2H, s), 2.74-2.86(2H, m), 2.54-2.65(2H, m), 1.49(9H, s).

ESI + m/z 341 [M+H]

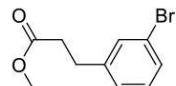
## 【0092】

例7：

スキーム7の中間体(XX)(中間体17)の調製

メチル3-(3-プロモフェニル)プロパンオート

## 【化26】



3-(3-プロモフェニル)プロパン酸(5g、21.83mmol)を含む無水メタノール(44ml)に、塩化チオニル(4.75ml、65.5mmol)を滴加した。添加が完了したら、反応物を室温に加温し、一晩放置した。一晵攪拌した後、反応物を蒸発させ、高真空中で乾燥させた。収量5.35g(無色油)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.35-7.50(2H, m), 7.21-7.28(2H, m), 3.59(3H, s), 2.77-2.91(2H, m), 2.59-2.70(2H, m).

ESI + m/z 245 [M+H]

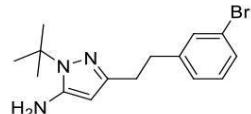
## 【0093】

例8

スキーム7の中間体(XII)(中間体18)の調製

3-(3-プロモフェニル)-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

## 【化27】



nBuLiを含むヘキサン(17.90ml、44.8mmol)を含む無水Et<sub>2</sub>O(100ml)に、温度を-65℃未満に維持しながら、アセトニトリル(2.338ml、44.8mmol)を-78℃で滴加した。添加が完了したら、反応物を-78℃で1時間攪拌したままにした。この後、温度を常に-65℃未満に維持しながら、中間体17(5.44g、22.38mmol)を滴加した。添加が完了したら、反応物を-78℃

10

20

30

40

50

で1時間攪拌したままにした。したがって、反応物を1M HCl水溶液(20ml)でクエンチし、室温に加温し、次いで、真空下で有機溶媒を除去した。

#### 【0094】

残りの水溶液に、さらに1M HCl水溶液(35ml)を添加した後、DCM(50ml)を添加した。次いで、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて黄褐色油を得た。

#### 【0095】

この中間体をエタノール(200ml)に溶解し、次いで、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(4.18g、33.6mmol)及びNaOH(1.253g、31.3mmol)を添加した。得られた混合物を3時間加熱還流し、次いで、室温に冷却し、エタノールを真空下で蒸発させた。残りの残渣に、DCM(100ml)及び希重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。短時間の混合後、2つの層を分離し、次いで有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。精製：シクロヘキサン/DCM 9:1～シクロヘキサン/DCM 1:1の勾配で溶出するKP-NHシリカゲルカラム(110g)。収量5.60g(オフホワイト色固体)

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.39(d, J=1.5Hz, 1H), 7.33(td, J=2.2, 6.8Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.15(s, 1H), 5.37(s, 1H), 2.94-2.88(m, 2H), 2.85-2.77(m, 2H), 1.65(s, 9H).  
ESI + m/z 323 [M+H]

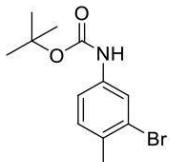
#### 【0096】

例9：

スキーム8の中間体(XXI)(中間体19)の調製

tert-ブチル(3-ブロモ-4-メチルフェニル)カルバマート

#### 【化28】



3-ブロモ-4-メチルアニリン(50.0g、0.269mol)、NaHCO<sub>3</sub>(45.2g、0.538mol)を含むMeOH(300mL)及びH<sub>2</sub>O(150mL)の溶液に、Boc<sub>2</sub>O(70.0g、0.322mol)を20～30で徐々に添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、粗生成物をDCM(800mL)で希釈し、濾過し、H<sub>2</sub>O(2×100mL)で洗浄した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、74.5gの表題中間体を白色固体として得た。

ESI + m/z 286 [M+H]

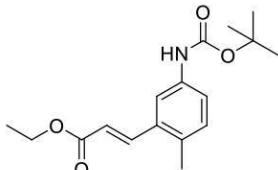
#### 【0097】

例10

スキーム8の中間体(XXI)(中間体20)の調製

エチル(E)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルフェニル)アクリラート

#### 【化29】



10

20

30

40

50

中間体 19 (74.5 g、0.26 mol)、T E A (105.0 g、1.04 mol) 及びエチルアクリラート (260.0 g、2.6 mol) を含むトルエン (600 mL) 溶液に、Pd(OAc)<sub>2</sub> / PPh<sub>3</sub> (5.0 g / 13.6 g) を室温で添加し、次いで、混合物を 112 °C で 4 日間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル : AcOEt 50 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、表題中間体 (75 g) を白色固体として得た。

E S I + m/z 306 [M+H]

#### 【0098】

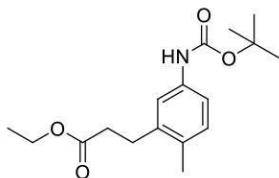
##### 例 1-1

スキーム 8 の中間体 (XXII) (中間体 21) の調製

10

エチル 3 - (5 - ((tert - プトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルフェニル) プロパンオート

#### 【化 30】



中間体 20 (75.0 g、0.245 mol) を含む酢酸エチル (600 mL) 及びエタノール (1200 mL) の溶液に、Pd/C (6.0 g、10%) を添加し、混合物を水素雰囲気下 (50 psi) にて 35 °C で 2 日間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、中間体 21 (65 g) を薄灰色固体として得た。

E S I + m/z 308 [M+H]

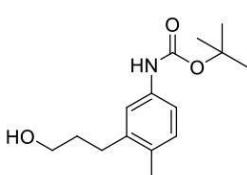
#### 【0099】

##### 例 1-2

スキーム 8 の中間体 (XXIV) (中間体 22) の調製

tert - ブチル (3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - メチルフェニル) カルバマート

#### 【化 31】



中間体 21 (8.0 g、26.0 mmol) を含む THF (30 mL) の溶液に、0 ~ 5 °C で LiAlH<sub>4</sub> (1.0 g、26.0 mmol) を含む Et<sub>2</sub>O (30 mL) を添加し、次いで、混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を 1 mL の H<sub>2</sub>O、続いて 1 mL の 15% NaOH 及び 3 mL の H<sub>2</sub>O でクエンチし、濾過し、濾液を濃縮すると、中間体 22 (6.9 g) が白色固体として得られた。E S I + m/z 266 [M+H]

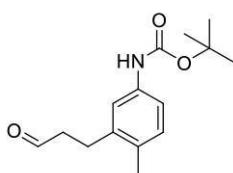
#### 【0100】

##### 例 1-3

スキーム 8 の中間体 (XXV) (中間体 23) の調製

tert - ブチル (4 - メチル - 3 - (3 - オキソプロピル) フェニル) カルバマート

#### 【化 32】



20

30

40

50

粗中間体 22 (6.9 g、26.0 mmol) を含む無水 DCM (100 mL) の溶液に、PCC (1.2 g、18.3 mmol) を添加し、次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮し、シリカゲルのフラッショクロマトグラフィー（石油エーテル：AcOEt 30：1～10：1）によって精製すると、表題中間体 (3.5 g) が黄色油として得られた。

ESI + m/z 264 [M+H]

【0101】

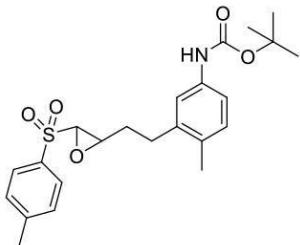
例 14

スキーム 8 の中間体 (XXVI) (中間体 24) の調製

t e r t - ブチル (4 - メチル - 3 - (2 - (3 - トシリオキシラン - 2 - イル) エチル  
) フェニル) カルバマート

10

【化 33】



20

中間体 23 (20.0 g、0.076 mol) を含む THF (200 mL) の溶液に、1 - ((クロロメチル)スルホニル) - 4 - メチルベンゼン (18.6 g、0.09 mol) を添加した。-65℃に冷却した後、溶液に t-BuOK (10.0 g、0.09 mol) を少しづつ添加した。反応物をこの温度で 0.5 時間、次いで、0℃で 0.5 時間攪拌した。反応物を AcOH / 水でクエンチし、EtOAc (100 mL) を添加し、水、続いて食塩水で洗浄した。

【0102】

精製：シリカゲルのフラッショクロマトグラフィー（石油エーテル：AcOEt 40：1）によって、表題中間体 (13.0 g) を黄色固体として得た。

ESI + m/z 432 [M+H]

30

【0103】

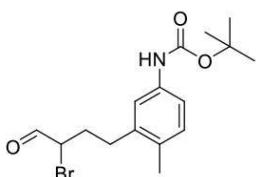
例 15

スキーム 8 の中間体 (XXVII) (中間体 25) の調製

t e r t - ブチル (3 - (3 - プロモ - 4 - オキソブチル) - 4 - メチルフェニル) カルバマート

30

【化 34】



40

中間体 24 (8.0 g、18.5 mmol) を含む Et<sub>2</sub>O (300 mL) の溶液に、MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O (6.0 g、23.0 mmol) を添加した。室温で 18 時間後、水 (50 mL) を添加し、反応物を濾過した。濾液を分離し、有機相を水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させると、表題中間体 (6.0 g) が黄色固体として得られた。

ESI + m/z 357 [M+H]

【0104】

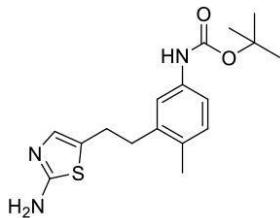
例 16

50

スキーム 8 の中間体 (XVI) (中間体 26) の調製

t e r t - ブチル (3 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - メチルフェニル) カルバマート

【化 35】



10

中間体 25 (6.0 g、16.8 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (60 mL) 及び水 (12 mL) の溶液に、チオ尿素 (2.56 g、33.7 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (4.6 mL) を添加し、次いで、混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。反応物を蒸発乾固し、水 (20 mL) を添加し、AcOEt (3 × 30 mL) で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。精製：シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1) によって、表題中間体 (2.5 g) を黄色固体として得た。

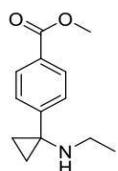
1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.20 (s, 1H), 7.06 - 7.05 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 2.87 - 2.84 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

ESI + m/z 334 [M + H]

【0105】

例 17中間体 27 の調製メチル 4 - (1 - (エチルアミノ)シクロプロピル)ベンゾアート

【化 36】



30

メチル 4 - (1 - アミノシクロプロピル)ベンゾアート、塩酸塩 (1 g、4.39 mmol；国際公開第 2008104055 号に記載されているように調製した。) 及び酢酸 (1.257 mL、21.96 mmol) を含む DCE (30 mL) の溶液を 30 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.396 g、6.59 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌したままにした。

【0106】

反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で処理し、DCM (300 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (50 g) (水 / 0.1% AcOH ~ CH<sub>3</sub>CN / 0.1% AcOH) によって精製して、表題化合物を淡黄色油として得た (収量 0.8 g)。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.87 (1H, d), 7.43 (1H, d), 3.84 (3H, s), 2.44 (2H, q), 0.91 - 0.05 (7H, m).

ESI + m/z 220 [M + H]

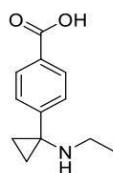
【0107】

例 18中間体 28 の調製

50

4 - ( 1 - ( エチルアミノ ) シクロプロピル ) 安息香酸

【化 3 7】



中間体 27 (0.8 g、3.65 mmol) を含むジオキサン (10 ml) に、水 (10 ml) に溶解した水酸化リチウム水和物 (0.184 g、4.38 mmol) を添加した。室温で 1 時間後、反応物を濃縮し、残渣を酢酸 (0.47 ml、8.21 mmol) で酸性化し、逆相クロマトグラフィー (50 g、水 / AcOH 0.1% ~ ACN / AcOH 0.1%) によって精製した。収量 235 mg (白色固体)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.91 (2 H, d), 7.38 (2 H, d), 2.14 (6 H, s), 0.89 (2 H, d), 0.78 (2 H, d).

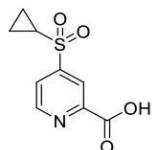
ESI + m/z 206 [M + H]

【0108】

例 19

中間体 29 の調製4 - ( シクロプロピルスルホニル ) ピコリン酸

【化 3 8】



メチル 4 - クロロピコリナート (536 mg、3.12 mmol)、シクロプロパンスルフィン酸ナトリウム (400 mg、3.12 mmol)、ロイコリン (40.3 mg、0.312 mmol) 及び塩化銅 (I) (30.9 mg、0.312 mmol) を含む NMP (5.5 ml) の混合物を 150 °C で 1.5 時間加熱した。シクロプロパンスルフィン酸ナトリウム (50 mg、0.390 mmol) を添加し、反応混合物を 150 °C でさらに 12 時間攪拌したままにした。反応物を酸性化し、H<sub>2</sub>O - AcOH (0.1%) / CH<sub>3</sub>CN - AcOH (0.1%) で溶出する逆相カートリッジ (50 g) に充填した。残渣を水 / EtOH に溶解し、リチウム水和物 (131 mg、3.12 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌したままにした。

【0109】

エタノールを蒸発させ、粗生成物を、H<sub>2</sub>O - AcOH (0.1%) / CH<sub>3</sub>CN - AcOH (0.1%) で溶出する逆相カートリッジ (50 g) に充填した。収量 300 mg のオフホワイト色固体。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 14.01 - 13.45 (m, 1 H), 9.09 - 9.01 (m, 1 H), 8.41 - 8.34 (m, 1 H), 8.16 - 8.09 (m, 1 H), 3.17 - 3.07 (m, 1 H), 1.27 - 1.09 (m, J = 4.4 Hz, 4 H).

ESI + m/z 228 [M + H]

【0110】

例 20

中間体 30 の調製2 - ( 4 - メチルピリジン - 2 - イル ) プロパン - 2 - オール

10

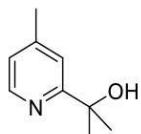
20

30

40

50

## 【化39】



二口フラスコ内のドライ  $\text{N}_2$  霧囲気下で、1 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) エタノン (1.9 g, 14.06 mmol) を THF (40 ml) に溶解した。フラスコを氷浴中で冷却し、 $\text{MgBr}$  を含む *tert* ブチルエーテル (45 ml, 45.0 mmol) の溶液をフラスコに滴加した。溶液を 40  $^\circ\text{C}$  に加温し、3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷浴で冷却し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (100 ml) の添加によってクエンチし、次いで、ジエチルエーテル ( $5 \times 40$  ml) で抽出し、有機物を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シクロヘキサン /  $\text{AcOEt}$  9/1 ~ シクロヘキサン /  $\text{AcOEt}$  7/3 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (50 g) によって精製した。収量 1.09 g (淡黄色油)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.37 (1 H, d), 7.19 (1 H, d), 6.97 - 7.07 (1 H, m), 5.12 (1 H, br. s.), 2.39 (3 H, s), 1.54 (6 H, s).

ESI + m/z 152 [M + H]

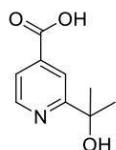
## 【0111】

## 例21

## 中間体31の調製

2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソニコチン酸

## 【化40】



中間体30 (500 mg, 3.31 mmol) を含む 60 ml の水 (15 ml) の溶液を  $\text{KMnO}_4$  (1.2 mmol) で処理した。反応物を 20 時間加熱還流した。懸濁液を室温に冷却し、次いで、*celite* を通して濾過した。1 N  $\text{HCl}$  の添加によって pH を 2 に調整し、水相を  $\text{AcOEt}$  で洗浄した。水層を固体  $\text{NaHCO}_3$  を添加することによって中和し、最小体積まで濃縮し、 $\text{AcOH}$  で酸性化し、水 + 0.1%  $\text{AcOH}$  のみ ~ アセトニトリル + 0.1%  $\text{AcOH}$  のみで溶出する逆相カラム (50 g) に充填した。収量 322 mg (白色固体)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 8.51 (1 H, d), 8.07 (1 H, s), 7.57 (1 H, d), 4.95 - 5.57 (1 H, m), 1.44 (6 H, s).

ESI + m/z 182 [M + H]

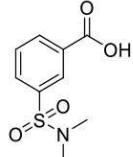
## 【0112】

## 例22

## 中間体32の調製

3 - (N,N - ジメチルスルファモイル) 安息香酸

## 【化41】



10

20

30

40

50

3 - (クロロスルホニル) 安息香酸 (500 mg、2.26 mmol) を含む THF (6 mL) に、ジメチルアミン (5.6 mL、11.3 mmol) を窒素下で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌したままにした。次いで、反応物から溶媒を除去し、AcOH (0.5 mL) 及び水 (5 mL) を添加し、得られた白色固体を濾過し、真空下 50 度 5 時間乾燥させて、3 - (N,N-ジメチルスルファモイル) 安息香酸 (420 mg)を得た。

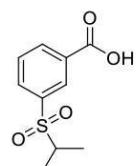
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 13.51 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 7.83 Hz), 8.21 (1H, s), 7.97 - 8.03 (1H, m), 7.78 - 7.84 (1H, m), 2.65 (6H, s).  
ESI + m/z 230 [M+H]  
【0113】

### 例 2 3

#### 中間体 3-3 の調製

##### 3 - (イソプロピルスルホニル) 安息香酸

###### 【化 4-2】



10

20

3 - スルフィン安息香酸 (500 mg、2.69 mmol) 及び炭酸カリウム (111.3 mg、8.06 mmol) を含む DMF (10 mL) に、2 - ヨードプロパン (1.611 mL、16.1 mmol) を徐々に添加した。反応物を窒素下室温で 3 日間攪拌した。

###### 【0114】

中間体エステルを加水分解するために、NaOH (400 mg、10 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌したままにした。反応物から溶媒を除去した。次いで、残りの残渣に、DMSO (0.5 mL) 及び AcOH (0.8 mL) を添加した。得られた溶液を逆相カラム (50 g; 水 + 0.1% AcOH のみ ~ 12 CV の ACN + 0.1% AcOH) に充填した。収量 290 mg (淡黄色固体)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, methanol-d<sub>4</sub>) ppm 8.49 (1H, t, J = 1.71 Hz), 8.34 - 8.41 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.83 Hz), 7.79 (1H, s), 3.35 - 3.45 (1H, m), 1.29 (6H, d, J = 6.85 Hz).  
ESI + m/z 227 [M-H]  
【0115】

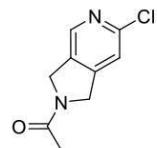
30

### 例 2 4

#### 中間体 3-4 の調製

##### 1 - (6 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン

###### 【化 4-3】



40

塩化アセチル (0.345 mL、4.85 mmol) を、6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン (500 mg、3.23 mmol、国際公開第 2006082001 号のように調製した) 及び DIPEA (0.847 mL、4.85 mmol) を含む DCM (50 mL) の冷却 (0 ) 溶液に添加した。得られた混合物を

50

室温で16時間攪拌し、次いで、水を添加し、相を分離した。有機層を濃縮し、勾配10 / 0 ~ 9 / 1のDCM / MeOHで溶出するシリカゲルカラム(25g)に充填した。溶媒を蒸発させると、表題化合物(538mg、オフホワイト色固体)が得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.06 (d, J = 3.4 Hz, 3H).  
ESI + m/z 197 [M - H]

【0116】

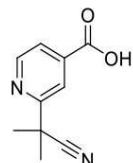
例25

中間体35の調製

10

2-(2-シアノプロパン-2-イル)イソニコチン酸

【化44】



国際公開第2014151616号に記載されているように調製した。

【0117】

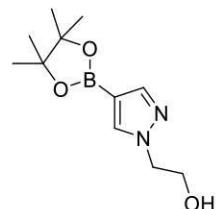
20

例26

中間体36の調製

42-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール

【化45】



30

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1g、5.15mmol)を含む無水DMF(5ml)に、固体のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.137g、15.46mmol)を加えた後、2-プロモエタノール(0.548ml、7.73mmol)を加えた。次いで、得られた混合物を80℃に48時間加熱した。DMFを蒸発させ、残りの残渣にDCM(20ml)を添加し、次いで、得られた混合物を濾過して固体を除去し、蒸発させて褐色油を得た。精製：cHex/AcOEt 1:1~AcOEt 100%で溶出したシリカゲルカラム(25g)。収量150mg(淡黄色油)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.89 (1H, s), 7.57 (1H, s), 4.84 (1H, t), 4.15 (2H, t), 3.72 (2H, q), 1.25 (12H, s).

ESI + m/z 239 [M + H]

【0118】

例27

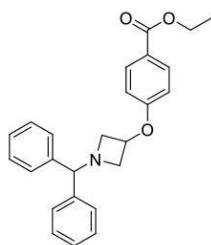
中間体37の調製

エチル4-((1-ベンズヒドリルアセチジン-3-イル)オキシ)ベンゾアート

40

50

## 【化46】



1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - オール ( 2 . 5 g, 10 . 45 mmol ) 、 4 - ヒドロキシ安息香酸エチル ( 1 . 736 g, 10 . 45 mmol ) 及びトリフェニルホスフィン ( 2 . 74 g, 10 . 45 mmol ) を含むアセトニトリル ( 50 ml ) の溶液を ( E ) - ジエチルジアゼン - 1 , 2 - ジカルボキシラート ( 4 . 76 ml, 10 . 45 mol ) で処理し、2 時間還流した。次いで、反応混合物を濃縮し、得られた残渣を DC M に溶解し、水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 100 g, cyHex ~ cyHex / AcOEt 1 / 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 g ; 無色油 ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d6 ) ppm 7 . 82 - 7 . 90 ( 2 H, m ), 7 . 41 - 7 . 48 ( 4 H, m ), 7 . 25 - 7 . 33 ( 4 H, m ), 7 . 16 - 7 . 23 ( 2 H, m ), 6 . 89 - 6 . 97 ( 2 H, m ), 4 . 93 ( 1 H, t ), 4 . 53 ( 1 H, s ), 4 . 26 ( 2 H, q ), 3 . 61 - 3 . 70 ( 2 H, m ), 2 . 96 - 3 . 06 ( 2 H, m ), 1 . 29 ( 3 H, t ).  
ESI + m/z 388 [M + H]

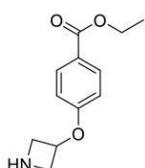
## 【0119】

## 例28

## 中間体38の調製

## エチル4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾアート

## 【化47】



エチル4-((1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾアート ( 2 g, 5 . 16 mmol ) を含む 1 , 2 - ジクロロエタン ( 25 ml ) の溶液に、 ACE - C1 ( 0 . 845 ml, 7 . 74 mmol ) を添加し、反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、エタノール ( 25 ml ) を添加し、反応混合物を 70 °C で 36 時間攪拌した。

## 【0120】

反応混合物を濃縮し、SCXカートリッジ ( 10 g ) に充填し、MeOH ( 3 CV ) 及び NH<sub>3</sub> 2 . 0 を含む MeOH ( 2 CV ) で溶出した。アンモニア画分を蒸発させ、クロマトグラフィー ( NH - KP 55 g, CH ~ AcOEt ) によって精製すると、640 mg の表題化合物 ( 無色油 ) が得られた。

ESI + m/z 222 [M + H]

## 【0121】

## 例29

## 中間体39の調製

## エチル4-((1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾアート

10

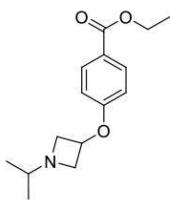
20

30

40

50

## 【化48】



アセトン (0.637 ml、8.68 mmol) を、エチル4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾアート (640 mg、2.89 mmol) を含む酢酸 (15 ml、26.2 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌したままにし、次いで、シアノトリヒドリドホウ酸ナトリウム (582 mg、9.26 mmol) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌したままにした。溶媒を蒸発させて粗生成物を得て、これをH<sub>2</sub>O-AcOH (0.1%) / CH<sub>3</sub>CN-AcOH (0.1%) で溶出するSNA P-C18金 (150 g) カートリッジに充填した。収量750 mg (淡黄色油)。

ESI + m/z 264 [M+H]

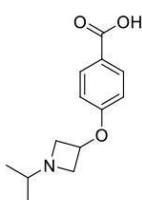
## 【0122】

## 例30

## 中間体40の調製

## 4-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ安息香酸

## 【化49】



中間体39 (750 mg、2.85 mmol) をMeOH (15 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム2N (7.120 ml、14.24 mmol) を添加した。反応物を16時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を酢酸で酸性化し、次いで、MeOHでブライミングしたPhenomenex Strata SCX 20 g カラムに充填した。次いで、カラムをMeOH、次いでアンモニア/MeOHで溶出した。所望の生成物を含有する画分をプールし、蒸発させると、表題化合物 (380 mg; 白色固体) が得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.79 - 7.95 (2 H, m), 6.87 - 6.96 (2 H, m), 4.81 (1 H, t), 3.66 - 3.76 (2 H, m), 2.90 - 3.02 (2 H, m), 2.34 (1 H, quin), 0.88 (6 H, d).

ESI + m/z 236 [M+H]

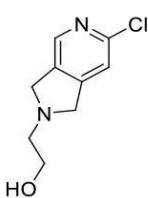
## 【0123】

## 例31

## 中間体41の調製

## 2-(6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)エタン-1-オール

## 【化50】



2-クロロ-4,5-ビス(クロロメチル)ピリジン (500 mg、2.375 mmol)

10

20

30

40

50

1 ; 国際公開第 2006082001 号のように調製した) を含む無水 DMF (50 ml) に、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1.655 ml, 9.50 mmol) 、続いて 2 - アミノエタノール (0.143 ml, 2.375 mmol) を固体として一度に添加した。次いで、得られた混合物を窒素下にて 100 °C に 18 時間加熱した。

#### 【0124】

次いで、反応物から DMF を除去し、残りの残渣に DMSO (1 ml) を添加し、逆相カラム (50 g; 水 + 0.1% AcOH のみ ~ 12 CV の ACN + 0.1% AcOH) で精製した。330 mg の表題化合物 (淡褐色油) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 8.28 (1 H, s), 7.44 (1 H, s), 4.54 (1 H, s), 3.91 (4 H, s), 3.56 (2 H, d, J = 5.38 Hz), 2.70 - 2.81 (2 H, m).

ESI + m/z 199 [M + H]

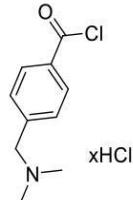
#### 【0125】

##### 例 32

##### 中間体 4-2 の調製

##### 4 - ((ジメチルアミノ)メチル)ベンゾイルクロリド

#### 【化 51】



4 - ((ジメチルアミノ)メチル) 安息香酸 (0.730 g, 4.07 mmol) を含む無水 DCM (30 ml) に、二塩化オキサリル (3.45 ml, 40.7 mmol) を添加し、続いて N, N - デジメチルホルムアミド (0.016 ml, 0.204 mmol) を添加した。得られた混合物を 45 °C で一晩攪拌し、次いで、蒸発させた。少量の試料を MeOH で処理し、質量で分析した。

ESI + m/z 194 [M + H] (メチルエステル)。

#### 【0126】

##### 例 33

##### スキーム 1 の中間体 (V I) (中間体 4-3 ~ 6-3) の調製

##### 一般手順 5

中間体 V (中間体 10 ~ 14) (1 mmol) を含むジオキサン (10 ml) に、炭酸セシウム (2 mmol) 、(9, 9 - デジメチル - 9H - キサンテン - 4, 5 - ディル) ビス (ジフェニルホスフィン) (0.05 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ディパラジウム (0) (0.0175 mmol) を添加した。次いで、得られた混合物を真空によって脱気し、次いで、対応するハロ複素環 R<sub>2</sub>X (1.05 mmol) を添加した。反応物を 90 °C で 3 時間加熱し、冷却し、蒸発させた。残渣に AcOEt (25 mL) 及び DCM (25 mL) を添加し、次いで、得られた混合物を Celite を通して濾過した。次いで、濾液を蒸発させて褐色残渣を得て、これを DCM ~ DCM / AcOEt 1 : 1 で溶出するシリカゲルカラム (25 g) で精製して、表題中間体を得た。

#### 【0127】

##### 一般手順 6

中間体 V (中間体 10 ~ 14) (1 mmol) を含む無水 DMSO (4 ml) に、対応するハロ複素環 R<sub>2</sub>X (1.05 mmol) を添加し、続いて N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (2 mmol) を添加した。得られた混合物を 70 °C で 2 ~ 4 時間攪拌した。

10

20

30

40

50

**【 0 1 2 8 】**

次いで、混合物を水（50mL）に滴加し、DCMで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて残渣を得て、これをDCM～DCM/AcOEt 1：1で溶出するシリカゲルカラム（25g）で精製して、表題中間体を得た。

**【 0 1 2 9 】**一般手順7

カルボン酸R<sub>2</sub>COOH（1mmol）をトルエン（5ml）に溶解した。塩化チオニル（80mmol）を添加し、反応物を還流下で2時間攪拌した。

**【 0 1 3 0 】**

溶媒を蒸発させ、残渣を、中間体V（中間体10～14）（1mmol）を含むピリジン（75mmol）の溶液に添加した。反応物を室温で13時間攪拌し、次いで、水/DCM（20/20ml）の混合物に溶解した。相を分離し、水層をDCM（2×20ml）で抽出した。合わせた有機層を蒸発させ、粗生成物をシクロヘキサン/AcOEt 1：1～AcOEt 100%で溶出するシリカゲルカラム（25g）で精製して、表題中間体を得た。10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5

中間体 43 ~ 63 : スキーム 1 の中間体 (V I)

中間体	構造	分析	手順	収率 (%)
43		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.10 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 8.05 (1 H, dd, J=2.45, 1.47 Hz), 7.94 (1 H, d, J=1.47 Hz), 7.90 (1 H, d, J=2.93 Hz), 7.35 (1 H, s), 7.14 (1 H, dd, J=8.31, 1.96 Hz), 6.99 (1 H, d, J=7.83 Hz), 5.97 (1 H, s), 2.75 – 2.85 (2 H, m), 2.63 – 2.74 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 1.52 (9 H, s), 1.46 (9 H, s). ESI + m/z 451 [M+H]	5	81 10 20
44		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.25 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.05 (1 H, dd, J=2.45, 1.47 Hz), 7.91 (2 H, dd, J=9.78, 1.96 Hz), 7.46 (1 H, d, J=4.89 Hz), 7.16 – 7.27 (1 H, m), 7.01 (1 H, t, J=9.29 Hz), 5.97 (1 H, s), 2.81 – 2.89 (2 H, m), 2.71 – 2.78 (2 H, m), 1.51 (9 H, s), 1.46 (9 H, s). ESI + m/z 455 [M+H]	5	70 30

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

45		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.38 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.02 – 8.08 (1 H, m), 7.87 – 7.96 (1 H, m), 7.54 (1 H, s), 7.27 (2 H, s), 5.97 (1 H, s), 2.88 – 2.97 (2 H, m), 2.69 – 2.80 (2 H, m), 1.49 (18 H, d, J=19.56 Hz). ESI + m/z 473 [M+H]	5	75	10
46		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.28 (1 H, br. s), 10.41 (1 H, br. s), 9.14 (1 H, br. s), 7.31 – 7.39 (1 H, m), 7.11 – 7.20 (1 H, m), 6.98 – 7.05 (1 H, m), 2.74 – 2.88 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 1.46 (9 H, s). ESI + m/z 434 [M+H]	6	95	20
47		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.92 (1 H, br. s.), 9.13 (1 H, br. s.), 7.95 – 8.05 (1 H, m), 7.35 (2 H, br. s.), 7.12 – 7.22 (1 H, m), 7.01 (1 H, d), 6.60 – 6.72 (1 H, m), 6.34 (1 H, br. s.), 2.70 – 2.89 (4 H, m), 2.17 – 2.26 (6 H, m), 1.47 (9 H, s). ESI + m/z 408 [M+H]	5	93	30

【表 5 - 3】

48		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.85 (br. s ., 1H), 9.23 – 8.99 (m, 2H), 8.10 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.11 – 5.97 (m , 1H), 4.75 (d, J=18.1 Hz, 2H), 4.54 (d, J=10 .8 Hz, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 4H), 2.21 (s, 3H ), 2.05 (d, J=2.0 Hz, 3 H), 1.47 (s, 9H). ESI +m/z 477 [M+H]	5	76
49		ESI +m/z 464 [M+H]	5	60
50		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.26 (1 H , br. s .), 7.95 – 8.02 (1 H, m), 7.89 (1 H, s ), 7.46 (1 H, d, J=4.8 9 Hz), 7.17 – 7.27 (1 H, m), 7.01 (1 H, t, J =9.29 Hz), 6.25 (1 H, s), 5.86 (1 H, s), 4.48 (1 H, t, J=5.38 Hz), 3 .75 (4 H, d, J=5.38 Hz ), 3.50 – 3.58 (2 H, m), 2.81 – 2.89 (2 H, m), 2.69 – 2.77 (4 H, m), 1.41 – 1.57 (18 H, m). ESI + m/z 539 [M+H]	5	38

10

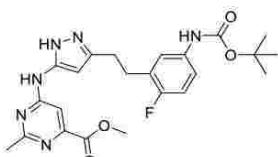
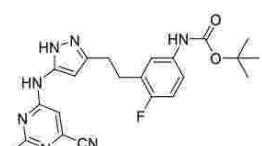
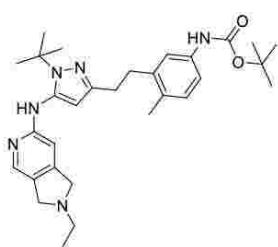
20

30

40

50

【表 5 - 4】

51		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.18 (1 H, br. s), 10.08 (1 H, br. s), 9.29 (1 H, br. s), 7.40 – 7.54 (1 H, m), 7.20 – 7.32 (1 H, m), 7.05 (1 H, t), 3.86 (3 H, s), 2.76 – 2.96 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 1.46 (9 H, s). ESI +m/z 471 [M+H]	6	52
52		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.20 – 12.31 (1 H, m), 10.39 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 7.39 – 7.51 (1 H, m), 7.20 – 7.30 (1 H, m), 7.04 (1 H, t, J=9.29 Hz), 2.88 (4 H, br. s.), 2.46 (3 H, s), 1.43 – 1.49 (9 H, m). ESI +m/z 438 [M+H]	6	55
53		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (dd, J=1.7, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.54 – 1.44 (m, 18H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H). ESI + m/z 519 [M+H]	5	69

10

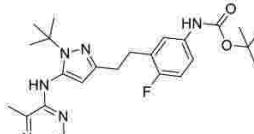
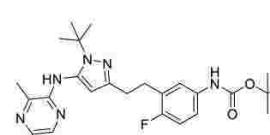
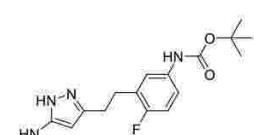
20

30

40

50

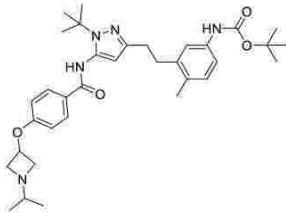
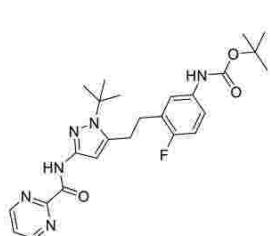
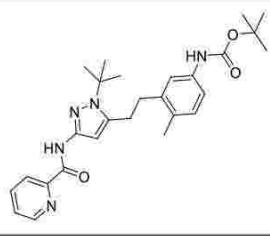
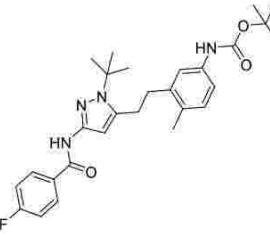
【表 5 - 5】

54		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.26 (1 H, br. s.), 7.98 (1 H, s), 7.87 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.78 (1 H, d, J=2.93 Hz), 7.48 (1 H, d, J=5.38 Hz), 7.24 (1 H, dd, J=8.07, 3.67 Hz), 7.02 (1 H, t, J=9.29 Hz), 5.91 (1 H, s), 2.85 (2 H, d, J=8.80 Hz), 2.73 – 2.79 (2 H, m), 2.72 – 2.79 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 1.48 (18 H, d, J=6.36 Hz). ESI + m/z 469 [M+H]	5	74	10
55		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.20 – 9.31 (1 H, m), 7.75 (2 H, d, J=7.82 Hz), 7.48 (2 H, d, J=5.38 Hz), 7.44 – 7.53 (2 H, m), 7.22 (1 H, d, J=3.91 Hz), 6.97 – 7.07 (1 H, m), 5.87 (1 H, s), 2.84 (2 H, d, J=8.31 Hz), 2.75 (2 H, d, J=8.31 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.27 (3 H, s), 1.48 (18 H, d, J=5.38 Hz). ESI + m/z 483 [M+H]	5	93	20
56		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.98 – 11.76 (m, 1H), 9.43 – 9.20 (m, 1H), 8.87 – 8.66 (m, 2H), 8.63 – 8.53 (m, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 1H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). ESI + m/z 413 [M+H]	5	76	30 40

【表 5 - 6】

57		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.18 – 1.2.30 (1 H, m), 10.41 (1 H, s), 9.41 (1 H, s), 7.36 – 7.50 (1 H, m), 7.22 – 7.30 (1 H, m), 7.10 (1 H, t, J=9.29 Hz), 2.91 (4 H, br. s.), 2.42 (3 H, s), 1.40 – 1.51 (9 H, m). ESI + m/z 447 [M+H]	6	63	10
58		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.80 (d, J=9.8 Hz, 2H), 2.73 – 2.68 (m, 2H), 2.23 – 2.18 (m, 6H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.47 (s, 9H). ESI + m/z 575 [M+H]	7	48	20
59		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.60 – 9.64 (1 H, m), 9.11 (1 H, s), 7.84 (2 H, d), 7.32 – 7.39 (1 H, m), 7.12 – 7.20 (1 H, m), 6.96 – 7.04 (3 H, m), 5.99 (1 H, s), 2.75 – 2.85 (2 H, m), 2.64 – 2.74 (2 H, m), 2.45 (4 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 1.52 (9 H, s), 1.47 (9 H, s). ESI + m/z 575 [M+H]	7	70	30

【表 5 - 7】

60		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.80 (1 H, s), 9.11 (1 H, s), 7.92 (2 H, d), 7.31 – 7.39 (1 H, m), 7.12 – 7.19 (1 H, m), 6.93 – 7.03 (3 H, m), 5.98 – 6.03 (1 H, m), 4.77 – 4.87 (1 H, m), 3.67 – 3.76 (2 H, m), 2.91 – 2.98 (2 H, m), 2.75 – 2.84 (2 H, m), 2.64 – 2.74 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.53 (9 H, s), 1.47 (9 H, s), 0.88 (6 H, d). ESI + m/z 591 [M+H]	7	45	10
61		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, methanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9.03 (2 H, d, J=4.89 Hz), 7.73 (1 H, t, J=4.89 Hz), 7.25 (2 H, d, J=5.38 Hz), 6.95 (1 H, d, J=9.29 Hz), 6.27 (1 H, s), 2.88 – 2.99 (5 H, m), 1.66 (9 H, s), 1.52 (10 H, s). ESI + m/z 483 [M+H]	7	40	20
62		ESI + m/z 478 [M+H]	7	52	30
63		ESI + m/z 495 [M+H]	7	68	40

## 【0131】

例 34 :スキーム 1 の中間体 (VII) (中間体 64 ~ 84) の調製一般手順 8

中間体 43 ~ 63 (1 mmol) を含む DCM (10 ml) に、TFA (5 ml) を徐々に添加した。室温で 3 時間後、真空中で反応物から揮発性物質を除去し、DCM (40 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (75 ml) を添加し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて表題中間体を得た。

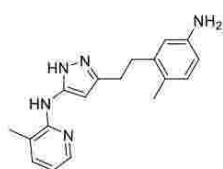
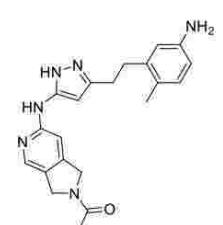
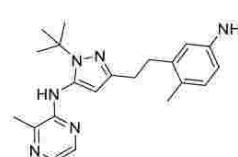
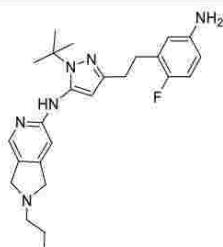
【表 6 - 1】

表 6

中間体 64 ~ 84 : スキーム 1 の中間体 (V I I)

中間体	構造	分析	収率 (%)
64		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.62 (1 H, s), 8.05 (1 H, dd), 7.93 (2 H, dd), 6.77 (1 H, d), 6.46 (1 H, d), 6.32 (1 H, dd), 5.97 (1 H, s), 4.68 (2 H, s), 2.59 – 2.77 (4 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.52 (9 H, s). ESI + m/z 351 [M+H]	98 10
65		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.61 (1 H, s), 8.06 (1 H, s), 7.92 (2 H, d), 6.78 (1 H, d), 6.45 – 6.57 (1 H, m), 6.32 – 6.43 (1 H, m), 5.97 (1 H, s), 4.73 – 4.87 (2 H, m), 2.74 (4 H, d), 1.51 (9 H, s). ESI + m/z 354 [M+H]	86 20
66		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.62 (1 H, s), 8.05 (1 H, d, J=1.47 Hz), 7.87 – 7.98 (2 H, m), 7.00 (1 H, d, J=8.31 Hz), 6.57 (1 H, d, J=2.93 Hz), 6.42 (1 H, dd, J=8.56, 2.69 Hz), 5.98 (1 H, s), 5.11 (2 H, br. s.), 2.81 (2 H, s), 2.74 (2 H, s), 1.52 (9 H, s). ESI + m/z 371 [M+H]	93 30
67		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.28 (1 H, br. s.), 10.40 (1 H, br. s.), 6.89 (1 H, t, J=9.05 Hz), 6.50 – 6.65 (2 H, m), 6.03 (2 H, br. s.), 2.84 (4 H, s), 2.47 (3 H, s). ESI + m/z 338 [M+H]	75 40

【表 6 - 2】

68		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.76 – 12.25 (1 H, m), 7.71 – 8.19 (2 H, m), 7.22 – 7.53 (1 H, m), 6.58 – 6.86 (2 H, m), 6.46 (3 H, m), 4.72 (2 H, br. s.), 2.73 (4 H, br. s.), 2.21 (3 H, s), 2.13 (3 H, s). ESI + m/z 308 [M+H]	91
69		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.83 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 6.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, J =2.2, 8.1 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 1H), 4.76 (d, J=17.6 Hz, 4H), 4.54 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (d, J=2.9 Hz, 3H). ESI + m/z 377 [M+H]	94
70		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.78 – 7.93 (1 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.34 – 7.41 (1 H, m), 6.75 – 6.82 (1 H, m), 6.58 – 6.65 (1 H, m), 6.48 (1 H, d), 6.28 – 6.36 (1 H, m), 5.88 (1 H, s), 4.69 (2 H, s), 2.63 – 2.77 (4 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.12 (3 H, s), 1.50 (8 H, s). ESI + m/z 364 [M+H]	60
71		ESI + m/z 439 [M+H]	90

10

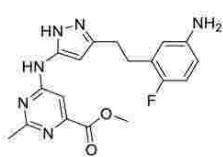
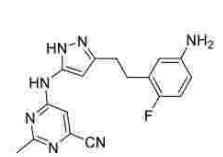
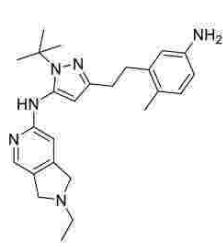
20

30

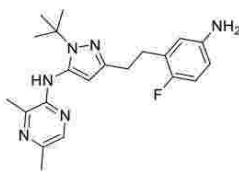
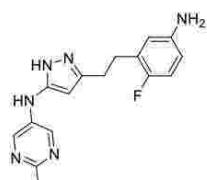
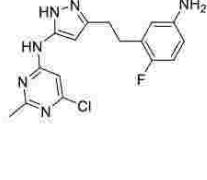
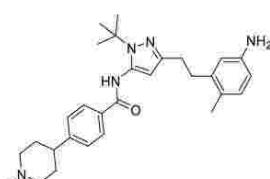
40

50

【表 6 - 3】

72		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.15 (1 H, br. s), 10.10 (1 H, br. s), 6.80 (1 H, t), 6.47 (1 H, dd), 6.36 – 6.43 (1 H, m), 4.84 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 2.81 (4 H, m), 2.48 (3 H, s). ESI + m/z 371 [M+H]	98
73		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.28 (1 H, br. s.), 10.40 (1 H, br. s.), 6.89 (1 H, t, J=9.05 Hz), 6.50 – 6.65 (2H, m), 6.03 (2 H, br. s.), 2.84 (4 H, s), 2.47 (3 H, s). ESI + m/z 338 [M+H]	10 75
74		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 2.75 – 2.60 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H). ESI + m/z 419 [M+H]	20 94
75		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.99 (1 H, s), 7.87 (1 H, d, J=2.45 Hz), 7.78 (1 H, d, J=2.45 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=9.78, 8.80 Hz), 6.51 (1 H, dd, J=6.60, 2.69 Hz), 6.34 – 6.41 (1 H, m), 5.90 (1 H, s), 4.81 (2 H, s), 2.68 – 2.80 (4 H, m), 2.44 (3 H, s), 1.49 (9 H, s). ESI + m/z 368 [M+H]	30 98

【表 6 - 4】

76		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.75 (2 H, d, J=9.78 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=9.78, 8.80 Hz), 6.51 (1 H, dd, J=6.60, 2.69 Hz), 6.34 – 6.41 (1 H, m), 5.87 (1 H, s), 4.80 (2 H, s), 2.69 – 2.80 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.27 (3 H, s), 1.49 (9 H, s). ESI + m/z 383 [M+H]	90	10
77		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.88 (br. s., 1H), 8.74 (s, 2H), 8.65 – 8.51 (m, 1H), 6.88 – 6.70 (m, 1H), 6.51 – 6.43 (m, 1H), 6.43 – 6.30 (m, 1H), 5.68 – 5.54 (m, 1H), 4.90 (br. s, 2H), 2.79 (s, 4H), 2.48 (s, 3H). ESI + m/z 313 [M+H]	90	
78		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.13 (1 H, br. s.), 10.55 (1 H, br. s.), 6.96 (1 H, t, J=9.01 Hz), 6.40 – 6.62 (2H, m), 5.98 (2 H, br. s.), 2.92 (4 H, s), 2.41 (3 H, s). ESI + m/z 347 [M+H]	88	20
79		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.91 – 9.83 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (br. s, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.77 – 2.64 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 3H), 2.00 (br. s., 2H), 1.74 (s, 4H), 1.58 – 1.49 (m, 9H). ESI + m/z 474 [M+H]	93	30

【表 6 - 5】

80		ESI + m/z 475 [M+H]	98
81		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.80 (1 H, s), 8.49 (1 H, d), 7.82 – 8.02 (2 H, m), 7.22 – 7.32 (1 H, m), 6.88 – 7.03 (2 H, m), 6.74 – 6.82 (1 H, m), 6.44 – 6.52 (1 H, m), 6.24 – 6.40 (1 H, m), 5.96 – 6.03 (1 H, m), 4.78 – 4.88 (1 H, m), 4.63 – 4.75 (2 H, m), 3.64 – 3.84 (2 H, m), 2.88 – 3.02 (2 H, m), 2.61 – 2.78 (4 H, m), 2.27 – 2.40 (1 H, m), 2.12 (3 H, s), 1.53 (9 H, s), 0.81 – 0.96 (6 H, m). ESI + m/z 490 [M+H]	10 48 20
82		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, methanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9.06 (2 H, d, J=4.89 Hz), 7.76 (1 H, s), 7.24 – 7.31 (2 H, m), 7.18 – 7.23 (1 H, m), 6.16 (1 H, s), 2.94 – 3.12 (5 H, m), 1.67 (9 H, s). ESI + m/z 456 [M+H]	94
83		ESI + m/z 378 [M+H]	90
84		ESI + m/z 395 [M+H]	92

【0132】

例35：

スキーム1の中間体(VII)（中間体85～111）の調製

一般手順9

酸塩化物(1.5 mmol)を、中間体(VII)（中間体65、66、67、71、72、75、76、77、80、81、82、83、84)(1 mmol)を含むピリジン(2.4 mmol)溶液に添加し、得られた混合物を室温で1~4時間攪拌した。

【0133】

溶媒を蒸発させ、H<sub>2</sub>O-AcOH(0.1%)~CH<sub>3</sub>CN-AcOH(0.1%)の勾配で溶出する逆相カラム(50 g)によって残渣を精製した。所望の生成物を含有す

10

20

30

40

50

る画分を、H<sub>2</sub>O / MeOH 及びNH<sub>3</sub> 1Mを含むMeOHで溶出するStrata-X L-C 100 μm SPE (2 g) カートリッジに充填した。アンモニア画分を蒸発させて、表題中間体を得た。

**【0134】**

一般手順10

カルボン酸 (1.5 mmol)、HOBT (1.5 mmol)、EDC (1.5 mmol) 及びDIPSEA (3 mmol) を窒素下でDMF (10 ml) に溶解した。15分の活性化後、この混合物を、中間体 (VII) (中間体 65、66、67、71、72、75、76、77、80、81、82、83、84) (1 mmol) を含むDMF (7.5 ml) 溶液に添加した。得られた混合物を室温で5~7時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、H<sub>2</sub>O - AcOH (0.1%) ~ CH<sub>3</sub>CN - AcOH (0.1%) の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー (50 g) によって精製した。  
10

**【0135】**

所望の生成物を含有する画分を、H<sub>2</sub>O / MeOH 及びNH<sub>3</sub> 1Mを含むMeOHで溶出するStrata-X L-C 100 μm SPE (2 g) カートリッジに充填した。アンモニア画分を蒸発させて、表題中間体を得た。

**【0136】**

一般手順11

中間体 (VII) (中間体 65、66、67、71、72、75、76、77、80、81、82、83、84) (1 mmol) を含むDMF (8 ml) の溶液に、CDI (2 mmol) を添加した。3時間後、アミン (4 mmol) を添加し、得られた混合物を50度で1時間攪拌し、次いで、水 + 0.1% AcOHのみ ~ アセトニトリル + 0.1% AcOHのみで溶出する逆相カラム (50 g) に充填して、表題中間体を得た。  
20

30

20

30

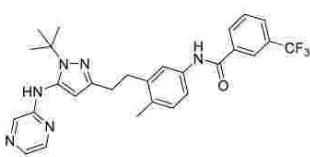
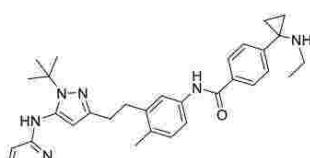
40

50

【表 7 - 1】

表7

中間体 85～111：スキーム1の中間体 (VIII)

中間体	構造	分析	手順	収率 (%)
85		$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 – 8.29 (m, 1H), 8.28 – 8.23 (m, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.94 – 7.92 (m, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). ESI + m/z 523 [M+H]	9	90
86		$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.04 – 9.94 (m, 1H), 8.67 – 8.57 (m, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 3H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 7H). ESI + m/z 538 [M+H]	10	68

10

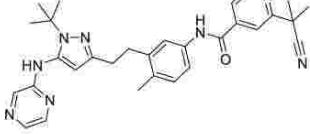
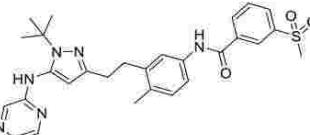
20

30

40

50

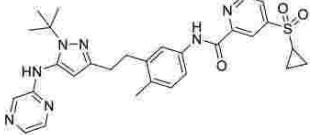
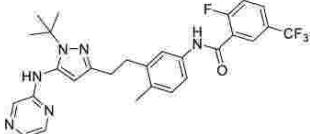
【表 7 - 2】

87		<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.41 (1 H, s), 8.80 (1 H, d, J = 4.89 Hz), 8.62 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd, J = 2.45, 1.47 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.93 (1 H, d, J = 1.47 Hz), 7.89 (1 H, d, J = 2.93 Hz), 7.86 (1 H, dd, J = 4.89, 1.47 Hz), 7.61 (1 H, d, J = 2.45 Hz), 7.51 (1 H, dd, J = 8.07, 2.20 Hz), 7.15 (1 H, d, J = 8.31 Hz), 5.97 (1 H, s), 2.84 – 2.94 (2 H, m), 2.71 – 2.81 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 1.77 (6 H, s), 1.52 (9 H, s).</p> <p>ESI + m/z 523 [M+H]</p>	10	93	10
88		<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.37 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 8.26 – 8.31 (1 H, m), 8.11 – 8.15 (1 H, m), 8.03 – 8.06 (1 H, m), 7.93 (1 H, d, J = 1.47 Hz), 7.89 (1 H, d, J = 2.45 Hz), 7.82 (1 H, s), 7.62 (1 H, s), 7.51 – 7.55 (1 H, m), 7.09 – 7.17 (1 H, m), 5.98 (1 H, s), 2.84 – 2.93 (2 H, m), 2.71 – 2.80 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 1.52 (9 H, s).</p> <p>ESI + m/z 533 [M+H]</p>	10	66	20

40

50

【表 7 - 3】

89		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.72 – 10.41 (m, 1H), 9.07 – 9.04 (m, 1H), 8.65 – 8.59 (m, 1H), 8.51 – 8.44 (m, 1H), 8.18 – 8.12 (m, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.06 – 6.08 (m, 1H), 3.19 – 3.87 (m, 1H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H). ESI + m/z 560 [M+H]	10	80
90		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.42 (1H, s), 8.62 (1 H, s), 8.08 – 7.86 (5 H, m), 7.66 – 7.54 (2 H, m), 7.44 (1 H, dd), 7.13 (1 H, d), 5.97 (1 H, s), 2.92 – 2.82 (2 H, m), 2.79 – 2.70 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 1.52 (9 H, s). ESI + m/z 541 [M+H]	10	94

10

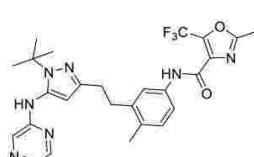
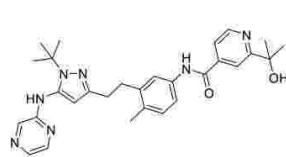
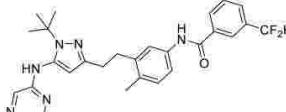
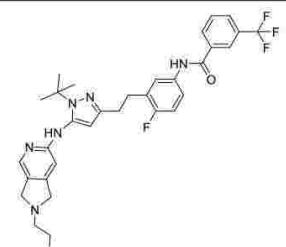
20

30

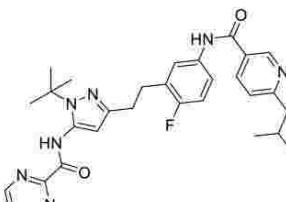
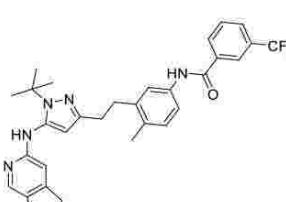
40

50

【表 7 - 4】

91		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.29 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 8.05 (1 H, dd), 7.93 (1 H, d), 7.89 (1 H, d), 7.70 (1 H, d), 7.51 (1 H, dd), 7.10 (1 H, d), 5.99 (1 H, s), 2.86 (2 H, d), 2.71 – 2.79 (2 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.25 (3 H, s), 1.52 (9 H, s). ESI + m/z 528 [M+H]	10	87	10
92		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.29 – 0.41 (1 H, m), 8.64 – 8.69 (1 H, m), 8.59 – 8.64 (1 H, m), 8.11 – 8.16 (1 H, m), 8.02 – 8.06 (1 H, m), 7.92 – 7.96 (1 H, m), 7.87 – 7.91 (1 H, m), 7.67 – 7.72 (1 H, m), 7.61 – 7.65 (1 H, m), 7.52 (1 H, s), 7.11 – 7.16 (1 H, m), 5.97 – 6.00 (1 H, m), 5.31 – 5.35 (1 H, m), 2.83 – 2.93 (2 H, m), 2.72 – 2.80 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 1.52 (9 H, s), 1.49 (6 H, s). ESI + m/z 514 [M+H]	10	45	20
93		ESI + m/z 505 [M+H]	10	64	30
94		ESI + m/z 611 [M+H]	9	25	40

【表 7 - 5】

95		<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 9.03 (2 H, d, J=5.38 Hz), 9.01 (1 H, d, J=1.96 Hz), 8.30 (1 H, dd, J=8.07, 2.20 Hz), 7.73 (1 H, t, J=4.89 Hz), 7.54 – 7.60 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, J=6.85 Hz), 7.43 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.07 (1 H, t, J=9.05 Hz), 6.25 (1 H, s), 3.01 (2 H, d, J=7.83 Hz), 2.95 (2 H, dd, J=6.85, 1.47 Hz), 2.76 (2 H, d, J=7.34 Hz), 2.09 – 2.17 (1 H, m), 1.65 (9 H, s), 0.98 (3 H, s), 0.96 (3 H, s).</p> <p>ESI + m/z 544 [M+H]</p>	10	65
96		<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.32 (s, 1 H), 8.33 – 8.23 (m, 2 H), 7.95 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.68 (d, J=5.9 Hz, 4H), 2.89 – 2.84 (m, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.62 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.06 (t, J=7.1 Hz, 3H).</p> <p>ESI + m/z 591 [M+H]</p>	9	81

10

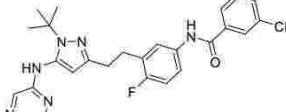
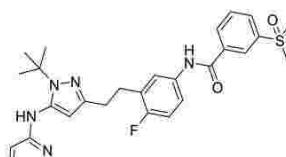
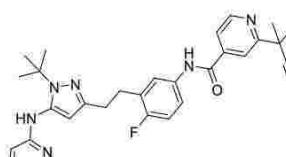
20

30

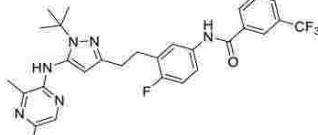
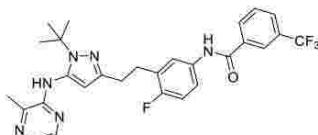
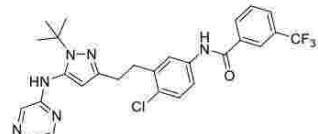
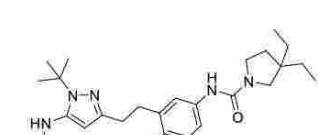
40

50

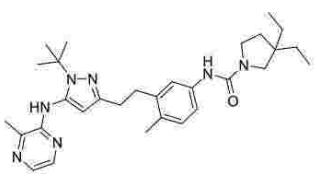
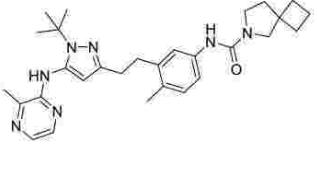
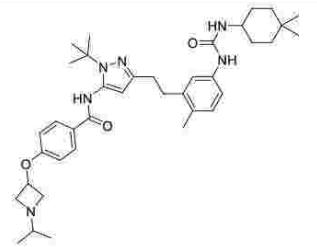
【表 7 - 6】

97		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.67 (1 H, br s.), 8.17 – 8.27 (2 H, m), 8.12 (1 H, d), 8.06 (1 H, s), 7.93 – 8.00 (1 H, m), 7.83 (1 H, s), 7.62 – 7.72 (1 H, m), 7.45 – 7.58 (2 H, m), 7.03 (2 H, t), 6.79 – 6.96 (1 H, m), 3.09 (4 H, dd), 1.59 – 1.70. ESI + m/z 527 [M+H]	9	98	10
98		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.48 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 8.28 (1 H, d), 8.14 (1 H, d), 8.02 – 8.06 (1 H, m), 7.92 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.83 (1 H, t), 7.74 (1 H, dd), 7.63 (1 H, d), 7.16 (2 H, t), 5.98 (1 H, s), 2.89 – 2.98 (3 H, m), 2.77 – 2.85 (2 H, m), 1.51 (10 H, s). ESI + m/z 537 [M+H]	10	66	20
99		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.52 (1 H, s), 8.81 (1 H, d, J = 4.89 Hz), 8.62 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd, J = 2.45, 1.47 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.82 – 7.94 (3 H, m), 7.56 – 7.75 (2 H, m), 7.11 – 7.23 (1 H, m), 5.98 (1 H, s), 2.93 (2 H, d, J = 8.31 Hz), 2.75 – 2.85 (2 H, m), 1.77 (6 H, s), 1.50 (9 H, s). ESI + m/z 527 [M+H]	10	84	30

【表 7 - 7】

100		ESI + m/z 555 [M+H] 10 56		
101		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10.44 (1 H, s), 8.24 – 8.32 (2 H, m), 7.95 – 8.01 (2 H, m), 7.74 – 7.88 (4 H, m), 7.61 – 7.68 (1 H, m), 7.17 (1 H, t, J = 9.29 Hz), 5.93 (1 H, s), 2.92 (2 H, d, J=8.31 Hz), 2.82 (2 H, d, J=8.80 Hz), 2.44 (3 H, s), 1.48 (9 H, s). ESI + m/z 541 [M+H]	10 79	10
102		ESI + m/z 545 [M+H]	9 57	20
103		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.61 (1 H, s), 8.05 (1 H, br. s.), 7.82 – 7.98 (3 H, m), 7.35 (1 H, br. s.), 7.26 (1 H, d), 6.96 (1 H, d), 5.96 (1 H, s), 3.39 (2 H, t), 3.14 (2 H, s), 2.78 (2 H, d), 2.71 (2 H, d), 2.18 (3 H, s), 1.66 (2 H, t), 1.46 – 1.58 (8 H, m), 1.38 (4 H, d), 0.83 (6 H, t). ESI + m/z 504 [M+H]	11 97	30

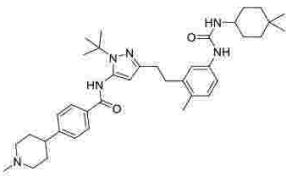
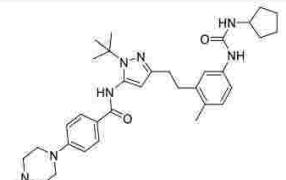
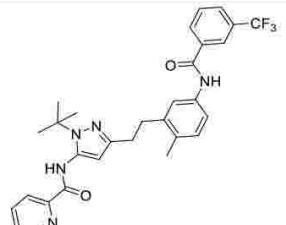
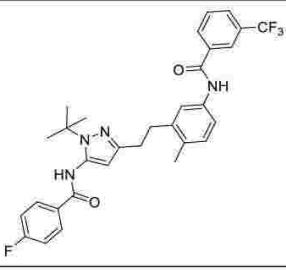
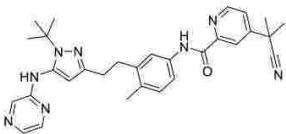
【表 7 - 8】

104		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.78 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J=1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.40 (t, J=1.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 – 1.29 (m, 4H), 0.90 – 0.79 (m, 6H). ESI + m/z 518 [M+H]	11	86	10
105		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J=1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 4H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 – 1.85 (m, 8H), 1.50 (s, 9H). ESI + m/z 502 [M+H]	11	54	20
106		ESI + m/z 643 [M+H]	11	88	30

40

50

【表 7 - 9】

107		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.72 (br. s., 2H), 2.26 – 2.16 (m, 6H), 2.02 (br. s., 2H), 1.84 – 1.61 (m, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.40 – 1.18 (m, 6H), 0.91 (d, J=2.0 Hz, 6H). ESI + m/z 627 [M+H]	11	38	10
108		ESI + m/z 586 [M+H-tBu]	11	93	20
109		ESI + m/z 550 [M+H]	9	84	
110		ESI + m/z 567 [M+H]	9	78	30
111		ESI + m/z 523 [M+H]	10	87	40

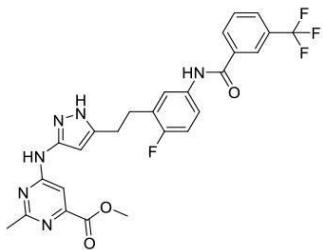
## 【0137】

例36：

中間体112の調製

メチル6-((5-(2-フルオロ-5-(3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェネチル)-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)-2-メチルピリミジン-4-カルボキシラート

## 【化52】



3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.098ml、0.648mmol)を、中間体72(160mg、0.432mmol)を含むピリジン(1ml、12.36mmol)の溶液に添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOHに溶解し、NaOMe(100mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。

## 【0138】

溶媒を蒸発させ、残渣をAcOEtと希釈HClに分割した。分離した有機相を濃縮し、残渣をシクロヘキサン100%～AcOEt 100%で溶出するシリカゲルカラム(25g)により精製すると、表題中間体(155mg；黄色固体)が得られた。

ESI + m/z 543 [M+H]

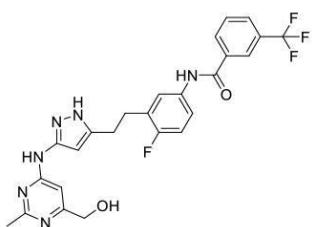
## 【0139】

## 例37

## 中間体113の調製

N-(4-フルオロ-3-(2-(3-(6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-5-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

## 【化53】



中間体112(155mg、0.286mmol)を含むTHF(3ml)の溶液に、LiBH<sub>4</sub>を含むTHF(0.179ml、0.714mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。

## 【0140】

AcOHを添加し、溶液を蒸発させた。残渣をAcOH(2ml)に溶解し、再び蒸発させた。残渣を逆相クロマトグラフィー(50g；水/AcOH 0.1%～AcN/AcOH 0.1%)によって精製した。関連する画分を回収し、濃縮し、NaOH 1Nで塩基性化し、AcOEtで抽出し、ブライൻで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、表題中間体(70mg；白色固体)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.08(1H, br. s.), 10.47(1H, s), 9.57(1H, br. s), 8.20-8.36(2H, m), 7.98(1H, d), 7.71-7.84(2H, m), 7.59-7.71(1H, m), 7.19(2H, m), 6.17(1H, br. s), 5.23-5.40(1H, m), 4.33(2H, d), 2.83-3.03(4H, m), 2.37(3H, s).

ESI + m/z 515 [M+H]

## 【0141】

10

20

30

40

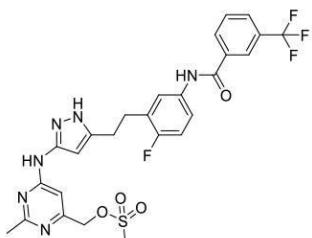
50

### 例 3 8

## 中間体 114 の調製

(6 - ((5 - (2 - フルオロ - 5 - (3 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェネチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル)メチルメタンスルホナート

【化 5 4】



10

中間体 113 (70 mg、0.136 mmol) 及び N,N-ジエチルエタンアミン (0.038 ml、0.272 mmol) を含む 0 の THF (6 ml) 溶液に、塩化メシル (0.016 ml、0.204 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌したままにした。溶液をその後の反応に直接使用した（例 46、化合物 26、27 及び 28 を参照）。

[ 0 1 4 2 ]

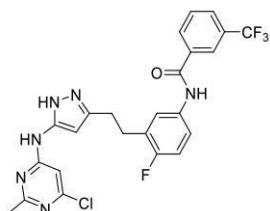
20

### 例 3 9

### 中間体 115 の調製

N - ( 3 - ( 2 - ( 5 - ( ( 6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) -  
1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) - 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロ  
メチル ) ベンズアミド

【化 5 5】



30

3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(0.098ml、0.648mmol)を、中間体78(150mg、0.433mmol)を含むピリジン(1ml、12.36mmol)の溶液に添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOHに溶解し、NaOMe(100mg)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。

【 0 1 4 3 】

40

溶媒を蒸発させ、残渣を AcOEt と希釈 HCl に分割した。分離した有機相を濃縮し、残渣をシクロヘキサン 100% ~ AcOEt 100% で溶出するシリカゲルカラム (25 g) により精製すると、表題中間体 (165 mg; 黄色固体) が得られた。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.21 (1H, br. s.) , 10.46 (1H, s) , 10.07 (1H, s) , 8.19-8.34 (2H, m) , 7.98 (1H, d) , 7.59-7.86 (3H, m) , 7.19 (1H, t) , 6.07 (1H, br. s.) , 2.83-3.01 (4H, m) , 2.40 (3H, s) .

E S I + m / z 519 [M + H]<sup>+</sup>

( 0 1 4 4 )

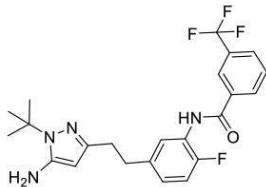
例 4 0 :

50

スキーム 2 の中間体 (X) (中間体 116) の調製

N - (5 - (2 - (5 - アミノ - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

## 【化 5 6】



10

中間体 16 (500 mg、1.470 mmol)、3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (834 mg、4.41 mmol)、リン酸三カリウム (936 mg、4.41 mmol)、テトラメチルジ - tBuXPhos (70.6 mg、0.147 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン) パラジウム(0) (60.6 mg、0.066 mmol) に、窒素下で、無水ジオキサン (10 ml) を添加した。得られた混合物を 105 に加熱し、この温度で一晩放置した。反応物を室温に冷却し、次いで、ジオキサンを真空下で除去した。残りの残渣に、DCM (15 ml) 及び水 (20 ml) を添加した。短時間の混合後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、蒸発させて褐色残渣を得た。精製：DCM ~ DCM / AcOEt 1 : 1 で溶出するシリカゲルカラム (25 g) により、表題中間体 (597 mg；褐色固体) を得る。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.34 (1 H, s), 8.24 - 8.35 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 7.73 - 7.85 (1 H, m), 7.48 (1 H, dd), 7.08 - 7.23 (2 H, m), 5.25 (1 H, s), 4.72 (2 H, s), 2.77 - 2.87 (2 H, m), 2.57 - 2.66 (2 H, m), 1.49 (9 H, s).  
ESI + m/z 449 [M+H]

## 【0145】

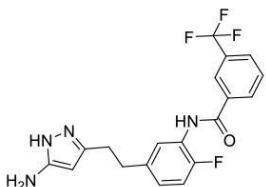
## 例 4 1 :

スキーム 2 の中間体 (XI) (中間体 117) の調製

N - (5 - (2 - (5 - アミノ - 1 - (tert - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) エチル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30

## 【化 5 7】



中間体 116 (590 mg、1.316 mmol) にギ酸 (24.8 ml、658 mmol) を添加した。得られた溶液を 24 時間 100 に加熱した。次いで、反応物から揮発性物質を除去し、残りの残渣を DMSO (2 ml) に溶解し、逆相クロマトグラフィー (50 g；水 / AcOH 0.1% ~ ACN / AcOH 0.1%) によって精製した。収量：495 mg；黄色固体。

40

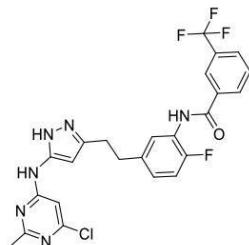
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.11 (1 H, br. s.), 10.36 (1 H, s), 8.22 - 8.37 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 7.73 - 7.86 (1 H, m), 7.48 (1 H, dd), 7.08 - 7.27 (2 H, m), 5.21 (1 H, br. s.), 4.41 (2 H, br. s.), 2.64 - 2.92 (4 H, m).  
ESI + m/z 393 [M+H]

## 【0146】

50

例 4 2 :中間体 118 の調製

N - ( 5 - ( 2 - ( 5 - ( ( 6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) エチル ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド

【化 5 8】

10

中間体 117 ( 150 mg、0.382 mmol ) を含む無水 DMSO ( 2 mL ) に、固体の 4,6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン ( 68.6 mg、0.421 mmol ) を添加し、続いて N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 0.200 mL、1.147 mmol ) を添加した。得られた混合物を 60 °C で 24 時間攪拌したままにした。次いで、反応物から揮発性物質を除去し、残りの残渣を酢酸 ( 0.3 mL ) に溶解し、逆相クロマトグラフィー ( 50 g ; 水 / AcOH 0.1% ~ ACN / AcOH 0.1% ) によって精製した。収量：158 mg；黄色固体。

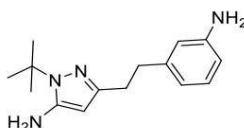
20

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 12.17 ( 1 H, br. s. ), 10.36 ( 1 H, s ), 10.07 ( 1 H, s ), 8.19 - 8.36 ( 2 H, m ), 7.99 ( 1 H, d ), 7.80 ( 1 H, t ), 7.52 ( 1 H, dd ), 7.10 - 7.31 ( 2 H, m ), 5.74 - 6.32 ( 1 H, m ), 2.82 - 3.00 ( 4 H, m ), 2.41 ( 3 H, s ).  
ESI + m/z 519 [M + H]

【0147】例 4 3 :スキーム 3 の中間体 ( XI-III ) ( 中間体 119 ) の調製

30

3 - ( 3 - アミノフェネチル ) - 1 - ( tert - ブチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【化 5 9】

高圧バイアル内の銅モノイジド ( 0.259 g、1.358 mmol )、( S ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 0.313 g、2.72 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 2.252 g、16.29 mmol ) に、脱気した無水 DMSO ( 8 mL ) を添加した。得られた紫色の混合物を 10 分間攪拌したままにした。10 分後、中間体 18 ( 1.75 g、5.43 mmol ) を固体として一度に添加した。次いで、バイアルを密封し、密封した時点で、28% のアンモニア水 ( 4 mL、59.0 mmol ) を添加した。次いで、得られた混合物をマイクロ波中で 8 時間 100 °C に加熱した。反応物を室温に冷却し、次いで、水 / DCM ( 20 mL ) に滴加した。短時間の混合後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、蒸発させて暗青色油を得た。精製：CHex / DCM 75 : 25 で溶出するシリカゲルカラム ( 55 g )、次いで水 / AcOH 0.1% ~ ACN / AcOH 0.1% で溶出する逆相カラム ( 150 g )。オフホワイトの固体として表題中間体 1.178 g を得る。

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 6.90 (1 H, t), 6.45 (1 H, t), 6.30 - 6.42 (2 H, m), 5.23 (1 H, s), 4.89 (2 H, br. s.), 4.70 (2 H, s), 2.59 - 2.67 (2 H, m), 2.53 - 2.58 (2 H, m), 1.50 (9 H, s).  
ESI + m/z 259 [M+H]

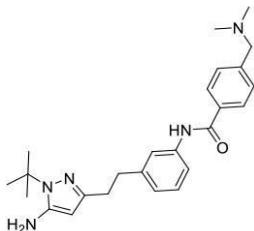
## 【0148】

## 例44:

スキーム3の中間体(XIV)(中間体120)の調製

N-(3-(2-(5-アミノ-1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)メチルベンズアミド

## 【化60】



中間体119(150mg、0.581mmol)を含む無水DCM(4ml)に、無水ピリジン(0.235ml、2.90mmol)を添加した。得られた溶液に、中間体42(163mg、0.697mmol)を滴加した。添加が完了したら、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。短時間の混合後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、蒸発させて褐色油を得た。精製: hex / AcOEt 1:1 ~ AcOEtで溶出するシリカゲルカラム(25g)。収量185mg(黄色固体)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.12 (1 H, s), 7.93 (2 H, d), 7.68 (1 H, s), 7.62 (1 H, d), 7.45 (2 H, d), 7.24 (1 H, t), 6.98 (1 H, d), 5.25 (1 H, s), 4.72 (2 H, s), 3.51 (2 H, br. s.), 2.80 (2 H, dd), 2.59 - 2.66 (2 H, m), 2.20 (6 H, s), 1.50 (9 H, s).

ESI + m/z 420 [M+H]

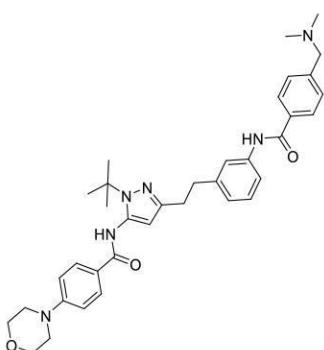
## 【0149】

## 例45:

スキーム3の中間体(XV)(中間体121)の調製

N-(1-(tert-ブチル)-3-(3-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド)フェネチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-モルホリノベンズアミド

## 【化61】



中間体120(80mg、0.191mmol)を含む無水DCM(4ml)に、ピリジン(0.077ml、0.953mmol)を添加し、続いて4-モルホリノベンゾイ

10

20

30

40

50

ルクロリド (86 mg、0.381 mmol) を添加した。得られた混合物を一晩攪拌したままにした。反応物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml) 及び水 (2 ml) を添加し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、蒸発させて暗褐色残渣を得た。精製：水 / AcOH 0.1% ~ ACN / AcOH 0.1% で溶出する逆相カラム (150 g)。収量 140 mg (淡褐色油)。

E S I + m/z 609 [M+H]

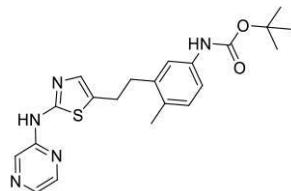
【0150】

例 4 6 :

スキーム 4 の中間体 (XVII) (中間体 122) の調製

t e r t - ブチル (4 - メチル - 3 - (2 - (2 - (ピラジン - 2 - イルアミノ) チアゾール - 5 - イル) エチル) フェニル) カルバマート

【化 6 2】



磁気攪拌を装備し乾燥器で乾燥させたマイクロ波試験管に、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.038 g、0.066 mmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.018 g、0.020 mmol)、中間体 26 (0.22 g、0.660 mmol) 及び 2-ブロモピラジン (0.066 ml、0.726 mmol) を装入した。容器を排気し、窒素を充填した (3 回)。この容器にジオキサン (5 ml) を添加し、排気し、窒素を充填した。反応物を 95 度で一晩加熱し、次いで、室温に冷却し、揮発性物質を蒸発させ、粗生成物を DMSO (3 ml) 及び AcOH (2 ml) に溶解した。精製：水 / AcOH 0.1% ~ ACN / AcOH 0.1% で溶出する逆相カラム (50 g)。収量 262 mg の表題中間体 (黄色固体)。

<sup>1</sup>H N M R (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.41 - 11.63 (1 H, m), 9.13 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.28 (1 H, dd), 8.09 (1 H, d), 7.79 (1 H, s), 7.43 - 7.53 (1 H, m), 7.27 - 7.43 (3 H, m), 7.11 - 7.21 (2 H, m), 7.02 (1 H, d), 2.78 - 3.01 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.46 (9 H, s).

E S I + m/z 412 [M+H]

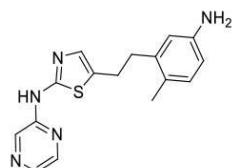
【0151】

例 4 7 :

スキーム 4 の中間体 (XVII) (中間体 123) の調製

5 - (5 - アミノ - 2 - メチルフェネチル) - N - (ピラジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - アミン

【化 6 3】



中間体 122 (369 mg、0.897 mmol) を含む室温の DCM (5 ml) 溶液に、TFA (0.691 ml、8.97 mmol) を徐々に添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、粗生成物を SPE - SCX (5 g) に充填した。塩基性

10

20

30

40

50

画分を回収し、蒸発させると、表題中間体（196mg；黄色固体）が得られた。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.38 - 11.59 (1 H, m), 8.42 - 8.51 (1 H, m), 8.22 - 8.33 (1 H, m), 8.03 - 8.16 (1 H, m), 7.16 (1 H, s), 6.71 - 6.85 (1 H, m), 6.44 (1 H, d), 6.34 (1 H, dd), 4.68 - 4.91 (2 H, m), 2.86 - 2.98 (2 H, m), 2.74 (2 H, br. s.), 2.12 (3 H, s).

ESI + m/z 312 [M+H]

#### 【0152】

#### 例48

10

スキーム1の本発明化合物（式I）を調製するために使用される一般手順：

一般手順12：

中間体85～111（1mmol）をギ酸（100mmol）に溶解した。得られた混合物を95で2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を水/AcOH 0.1%～AcN/AcOH 0.1%で溶出する逆相カラム（25g）で精製した。所望の生成物を含有する画分を、H<sub>2</sub>O/MeOH及びNH<sub>3</sub> 1Mを含むMeOHで溶出するStrata-XL-C 100μm SPE（2g）カートリッジに充填した。アンモニア画分を蒸発させて、表題化合物を得た。

#### 【0153】

一般手順13：

20

カルボン酸（1.5mmol）、HOBT（1.5mmol）、EDC（1.5mmol）及びDIPEA（3mmol）を窒素下でDMF（10ml）に溶解した。15分間の活性化後、この混合物を、中間体（VII）（中間体67、68、69、77）を含むDMF（7.5ml）溶液に添加した。得られた混合物を室温で5～7時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、H<sub>2</sub>O-AcOH（0.1%）～CH<sub>3</sub>CN-AcOH（0.1%）の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー（50g）によって精製した。

#### 【0154】

所望の生成物を含有する画分を、H<sub>2</sub>O/MeOH及びNH<sub>3</sub> 1Mを含むMeOHで溶出するStrata-XL-C 100μm SPE（2g）カートリッジに充填した。アンモニア画分を蒸発させて、表題化合物を得た。

30

#### 【0155】

一般手順14：

中間体115（0.1mmol）を含む無水DMSO（3ml）に、対応するアミン（1mmol）を添加した。次いで、得られた溶液を80に5～8時間加熱し、室温に冷却し、酢酸を添加し（0.5ml）、得られた混合物を、H<sub>2</sub>O-AcOH（0.1%）～CH<sub>3</sub>CN-AcOH（0.1%）の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー（25g）によって精製した。

#### 【0156】

一般手順15：

中間体114（例38を参照）を含むTHF溶液を3部に分割し（それぞれ0.045mmolを含む）、次いで、対応するアミン（0.18mmol）を添加した。次いで、得られた溶液を60に一晩加熱し、蒸発させ、MeOH（5ml）及びMeONa（50mg）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、蒸発させた。精製：H<sub>2</sub>O-AcOH（0.1%）～CH<sub>3</sub>CN-AcOH（0.1%）の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー（15g）。

40

#### 【0157】

一般手順16：

中間体（VII）（中間体67）（1mmol）を含むDMF（8ml）の溶液に、CDI（2mmol）を添加した。3時間後、アミン（4mmol）を添加し、得られた混合物を50で1時間攪拌し、次いで、水+0.1%AcOHのみ～アセトニトリル+

50

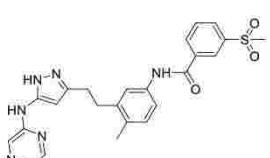
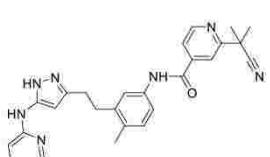
0.1% AcOHのみで溶出する逆相カラム(50g)に充填して、表題化合物を得た。

**【0158】**

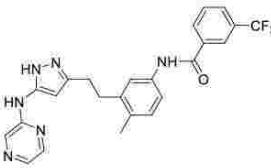
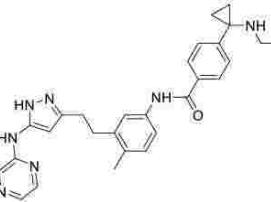
以下の表8を参照して、上記の手順(表の3列目)に従って、上記で調製した中間体(及び以下の表の2列目に示す)から出発して、化合物1~41を調製した。

**【表8-1】**

表8  
化合物1~41

化合物	中間体	手順	収率
1	85	12	71
 <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm m 12.03 – 12.09 (1 H, m), 10.39 – 10.44 (1 H, m), 9.54 – 9.60 (1 H, m), 8.53 – 8.58 (1 H, m), 8.46 – 8.50 (1 H, m), 8.27 – 8.31 (1 H, m), 8.12 – 8.16 (1 H, m), 8.06 – 8.10 (1 H, m), 7.80 – 7.89 (2H, m), 7.61 – 7.64 (1 H, m), 7.54 – 7.58 (1 H, m), 7.14 – 7.19 (1 H, m), 6.25 – 6.30 (1 H, m), 2.80 – 2.95 (4 H, m), 2.29 (3 H, s). CH<sub>3</sub>水中シグナル</p>			
ESI+ m/z 47477[M+H]+			20
N-(4-methyl-3-(2-(5-(pyrazin-2-ylamino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)phenyl)-3-(methylsulfonyl)benzamide			
2	84	12	58
 <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.06 (1 H, br. s.), 10.45 (1 H, s), 9.58 (1 H, br. s.), 8.80 (1 H, d, J=4.89Hz), 8.53 (1 H, br. s.), 8.08 (1 H, dd, J=2.93, 1.47 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.81 – 7.91 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, J=1.96 Hz), 7.54 (1 H, d, J=6.36 Hz), 7.18 (1 H, d, J=8.31 Hz), 6.25 (1 H, s), 2.78 – 2.96 (4 H, m), 2.22 – 2.32 (3 H, m), 1.78 (6H, s)</p>			30
ESI+ m/z 467[M+H]+			
2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-methyl-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチニアミド			40

【表 8 - 2】

3	82	12	77
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.06 (br s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 2.87 (br d, J=12.2 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H)  ESI+ m/z 467[M+H]+		
N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			
4	83	12	66
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.17 – 11.95 (m, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.70 – 9.46 (m, 1H), 8.64 – 8.44 (m, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 3H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.34 – 6.17 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.04 – 0.90 (m, 7H).  ESI+ m/z 482[M+H]+		
4-(1-(エチルアミノ)シクロプロピル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ベンズアミド			

10

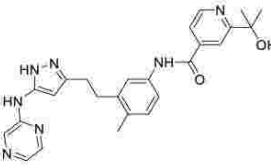
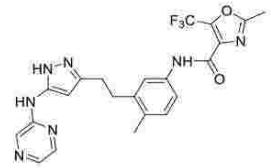
20

30

40

50

【表 8 - 3】

5	89	12	63
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.99 – 12.11 (1 H, m), 10.33 – 10.45 (1 H, m), 9.50 – 9.66 (1 H, m), 8.62 – 8.74 (1 H, m), 8.47 – 8.59 (1 H, m), 8.11 – 8.15 (1 H, m), 8.03 – 8.10 (1 H, m), 7.83 – 7.91 (1 H, m), 7.67 – 7.73 (1 H, m), 7.63 (1 H, s), 7.54 (1 H, s), 7.13 – 7.19 (1 H, m), 6.22 – 6.31 (1 H, m), 5.32 – 5.36 (1 H, m), 2.78 – 2.94 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.49 (6 H, s)		10
	ESI+ m/z 458[M+H]+		
2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド			20
6	88	12	74
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.03 (1 H, br. s.), 10.34 (1 H, br. s.), 9.58 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, s), 8.08 (1 H, dd), 7.87 (1 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.53 (1 H, dd), 7.13 (1 H, d), 6.25 (1 H, s), 2.75 – 2.95 (4 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.27 (3 H, s)		30
2-メチル-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)オキサゾール-4-カルボキサミド	ESI+ m/z 472[M+H]+		

10

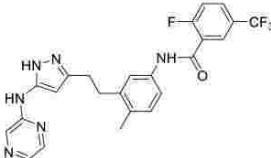
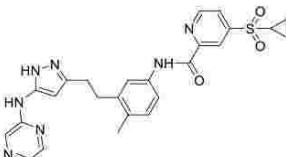
20

30

40

50

【表 8 - 4】

7	87	12	85
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.04 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 9.58 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 7.93 – 8.11 (3 H, m), 7.87 (1 H, d), 7.54 – 7.66 (2 H, m), 7.48 (1 H, dd), 7.16 (1 H, d), 6.25 (1 H, s), 2.75 – 2.96 (4 H, m), 2.28 (3 H, s).		
	ESI+ m/z 485[M+H]+		
2-フルオロ-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			
8	86	12	73
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.08 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.57 (br. s, 1H), 9.15 – 9.01 (m, 1H), 8.60 – 8.51 (m, 1H), 8.49 – 8.45 (m, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.28 (br. s, 1H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 2.97 – 2.81 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.29 – 1.12 (m, 4H)		
4-(シクロプロピルスルホニル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ピコリンアミド	ESI+ m/z 504[M+H]+		

10

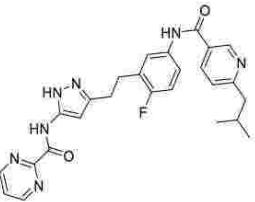
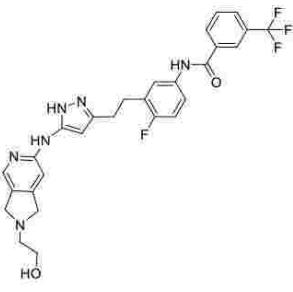
20

30

40

50

【表 8 - 5】

9	92	12	76
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.31 (1 H, br. s.), 10.54 (1 H, br. s.), 10.36 (1 H, br. s.), 9.01 (3 H, br. s.), 8.19 (1 H, d, J=6.85 Hz), 7.74 (2 H, br. s.), 7.63 (1 H, br. s.), 7.39 (1 H, d, J=8.31 Hz), 7.18 (1 H, d, J=8.31 Hz), 6.50 (1 H, br. s.), 2.95 (4 H, d, J=8.31 Hz), 2.69 (2 H, d, J=5.87 Hz), 2.10 (1 H, br. s.), 0.90 (6 H, d, J=5.87 Hz)		
	ESI+ m/z 488 [M+H] <sup>+</sup>		
<b>N-(3-(2-fluoro-5-(6-isopropylnicotinamido)phenyl)-1H-pyrazole-5-yl)pyrimidine-2-carboxamide</b>			
10	91	12	40
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.82 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 8.98 (1 H, br. s.), 8.21 – 8.34 (2 H, m), 7.89 – 8.04 (2 H, m), 7.72 – 7.83 (2 H, m), 7.66 (1 H, ddd, J=8.93, 4.52, 2.69 Hz), 6.96 – 7.26 (2 H, m), 6.02 (1 H, br. s.), 4.42 – 4.57 (1 H, m), 3.78 (4 H, d, J=6.36 Hz), 3.50 – 3.60 (2 H, m), 2.90 – 2.98 (2 H, m), 2.83 – 2.90 (2 H, m), 2.73 (2 H, t, J=6.36 Hz).		
	ESI+ m/z 555 [M+H] <sup>+</sup>		
<b>N-(4-fluoro-3-(2-(5-((2-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrazole-3-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethoxy)benzene-1,1-difluoride</b>			

10

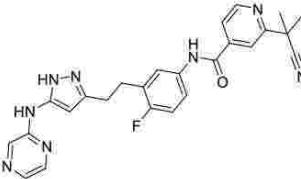
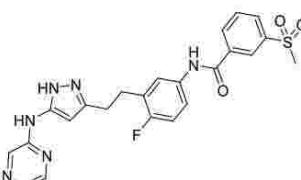
20

30

40

50

【表 8 - 6】

11	96	12	45
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.94 – 12.14 (1 H, m), 10.56 (1 H, s), 9.57 (1 H, s), 8.81 (1 H, d, J=4.89 Hz), 8.51 (1 H, s), 7.96 – 8.12 (2 H, m), 7.82 – 7.91 (2 H, m), 7.60 – 7.75 (2 H, m), 7.20 (1 H, t, J=9.29 Hz), 6.22 (1H, s), 2.82 – 3.04 (4 H, m), 1.77 (6 H, s)		
	ESI+ m/z 471[M+H]+		
2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-フルオロ-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド			
12	95	12	72
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.03 (1 H, s), 10.51 (1 H, s), 9.53 (1 H, s), 8.41 – 8.59 (2 H, m), 8.29 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 8.07 (1 H, s), 7.79 – 7.89 (2 H, m), 7.75 (1 H, dd), 7.66 (1 H, dt), 7.19 (1 H, t), 6.24 (1 H, s), 2.84 – 3.02 (4 H, m)		
	ESI+ m/z 481[M+H]+		
N-(4-フルオロ-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミド			

10

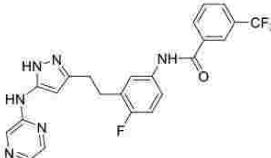
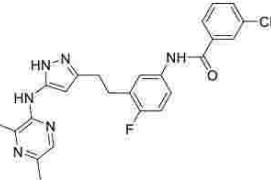
20

30

40

50

【表 8 - 7】

13	94	12	59
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.04 (1 H, s), 10.46 (1 H, s), 9.53 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 8.22 – 8.33 (2 H, m), 8.07 (1 H, s), 7.97 (1 H, d), 7.86 (1 H, d), 7.72 – 7.83 (2 H, m), 7.61 – 7.68 (1 H, m), 7.18 (1 H, t), 6.24 (1 H, s), 2.84 – 3.00 (4 H, m).		
ESI+ m/z 471[M+H]+			
N-(4-fluorophenoxy)-3-(2-(5-(2-pyrazinylmethyl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethoxy-3-(trifluoromethyl)benzyl carbamate			
14	97	12	55
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.00 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 8.36 – 8.54 (1 H, m), 8.23 – 8.31 (2 H, m), 7.98 (1 H, d, J=7.83 Hz), 7.73 – 7.84 (3 H, m), 7.65 (1 H, ddd, J=8.80, 4.40, 2.93 Hz), 7.18 (1 H, t, J=9.29 Hz), 6.20 – 6.38 (1 H, m), 2.83 – 3.00 (4 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.28 (3 H, s)		
ESI+ m/z 499 [M+H]+			
N-(3-(2-(5-((3,5-dimethylpyrazin-2-yl)methyl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)-4-fluorophenoxy-3-(trifluoromethyl)benzyl carbamate			

10

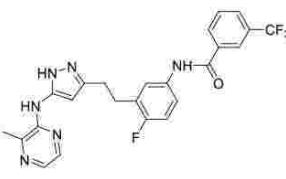
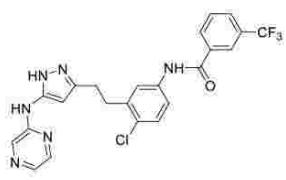
20

30

40

50

【表 8 - 8】

15	98	12	62
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.91 – 12.23 (1 H, m), 10.47 (1 H, s), 8.63 (1 H, br. s.), 8.19 – 8.33 (2 H, m), 7.91 – 8.02 (2 H, m), 7.71 – 7.84 (3 H, m), 7.65 (1 H, dt, J=8.07, 3.79 Hz), 7.18 (1 H, t, J=9.29 Hz), 6.36 (1 H, br. s.), 2.83 – 3.02 (4 H, m), 2.46 (3 H, s).		
ESI+ m/z 485 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(4-fluoro-3-((2-(5-((3-methylpyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-3-yl)ethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzimidazolidine-2-one			
16	99	12	51
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.06 (1 H, br. s.), 10.54 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.24 – 8.31 (2 H, m), 8.08 (1 H, dd, J=2.45, 1.47 Hz), 7.98 (1 H, d, J=7.83 Hz), 7.76 – 7.88 (3 H, m), 7.71 (1 H, dd, J=8.56, 2.69 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.31 Hz), 6.25 (1 H, s), 3.00 – 3.08 (2 H, m), 2.85 – 2.93 (2 H, m).		
ESI+ m/z 487 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(4-chloro-3-((2-(5-(pyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-3-yl)ethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzimidazolidine-2-one			

10

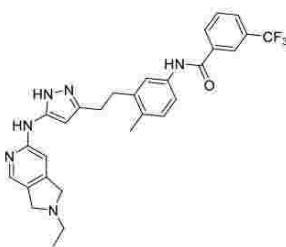
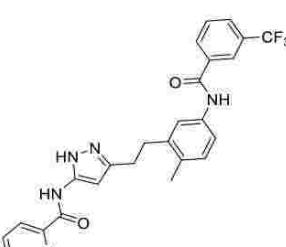
20

30

40

50

【表 8 - 9】

17	93	12	60
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.26 (br. s., 1H), 10.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 2H) , 8.17 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.2, 8. .1 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 3.75 (d, J=7.8 Hz, 4H), 2.93 – 2.77 (m, 4H), 2.68 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.1 Hz, 3H).		
	ESI+ m/z 535 [M+H]+		
N – (3 – (2 – (5 – ((2 – エチル – 2, 3 – デジヒドロ – 1H – ピラゾール – 3 – イル) – アミノ) – 1H – ピラゾール – 3 – イル) – エチル) – 4 – メチルフェニル) – 3 – (トリフルオロメチル)ベンズアミド			
18	106	12	21
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.37 (1 H, br. s.), 10.37 (1 H, s), 10.28 (1 H, br. s.), 8.72 (1 H, d), 8.30 (1 H, s), 8.27 (1 H, d), 8. .12 – 8.18 (1 H, m), 8.05 – 8.11 (1 H, m), 7.96 (1 H, d), 7.79 (1 H, t), 7.66 – 7.71 (1 H, m), 7.64 (1 H, d), 7.57 (1 H, dd), 7.17 (1 H, d), 6.55 (1 H, br. s.), 2.90 (4 H, d), 2.29 (3H, s)		
	ESI+ m/z 494 [M+H]+		
N – (5 – (2 – メチル – 5 – (3 – (トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェネチル) – 1H – ピラゾール – 3 – イル)ピコリンアミド			

10

20

30

40

50

【表 8 - 10】

19	107	12	30
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.30 (1 H, s), 10.80 (1 H, s), 10.37 (1 H, s), 8.22 – 8.35 (2 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.85 (1 H, d), 7.76 – 7.83 (2 H, m), 7.64 (1 H, d), 7.56 (2 H, dd), 7.37 – 7.46 (1 H, m), 7.17 (1 H, d), 6.52 (1 H, s), 2.81 – 2.97 (4 H, m), 2.30 (3 H, s)		
ESI+ m/z 511 [M+H]+			
N-(3-(2-(3-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)-4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide			
20	102	12	86
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.04 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 4H), 2.88 – 2.73 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.02 – 1.83 (m, 8H)		
ESI+ m/z 446 [M+H]+			
N-(4-methyl-3-(2-(5-((3-methylpyrazin-2-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)phenyl)-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxamide			

10

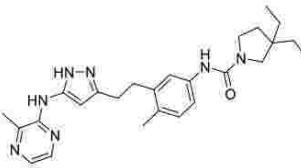
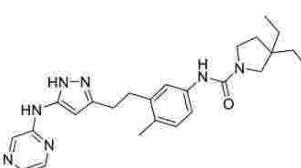
20

30

40

50

【表 8 - 11】

21	101	12	68
			<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.03 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.38 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.46 (br s, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.81 (br s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.46 – 1.32 (m, 4H), 0.91 – 0.78 (m, 6H)
ESI+ m/z 462 [M+H]+			
3, 3-ジエチル-N-(4-メチル-3-(2-(5-((3-メチルピラジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド			
22	100	12	32
			<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.02 (1 H, br. s.), 9.58 (1 H, s), 8.53 (1 H, d), 8.08 (1 H, dd), 7.91 (1 H, s), 7.87 (1 H, d), 7.37 (1 H, d), 7.27 (1 H, dd), 6.99 (1 H, d), 6.24 (1 H, s), 3.40 (2 H, t), 3.15 (2 H, s), 2.74 – 2.87 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.67 (2 H, t), 1.33 – 1.43 (4 H, m), 0.83 (6 H, t)
ESI+ m/z [M+H]+			
3, 3-ジエチル-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド			

10

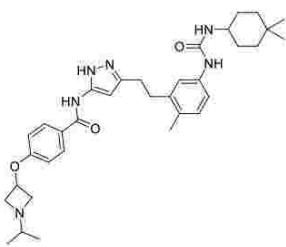
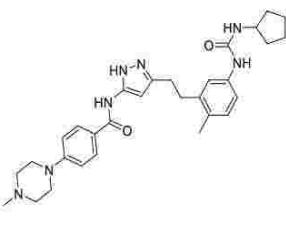
20

30

40

50

【表 8 - 1 2】

23	103	12	35
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.18 (1 H, br. s.), 10.52 (1 H, br. s.), 8.13 (1 H, s), 7.97 (2 H, d), 7.21 (1 H, d), 7.13 (1 H, dd), 6.99 (1 H, d), 6.91 (2 H, d), 6.46 (1 H, br. s.), 6.00 (1 H, d), 4.81 (1 H, quin), 3.72 (2 H, m), 3.36 – 3.48 (1 H, m), 2.94 (2 H, dd), 2.74 – 2.88 (4 H, m), 2.28 – 2.37 (1 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.62 – 1.73 (2 H, m), 1.34 (6 H, br. s.), 0.85 – 0.94 (12 H, m)		
ESI+ m/z 587 [M+H] <sup>+</sup>			
<p>N-(3-(5-(3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)ウレイド)-2-メチルフェネチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-((1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンズアミド</p>			
24	105	12	27
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.14 (1 H, br. s.), 10.32 (1 H, br. s.), 8.07 (1 H, s), 7.90 (2 H, d), 7.20 (1 H, d), 7.13 (1 H, dd), 6.93 – 7.02 (3 H, m), 6.47 (1 H, br. s.), 6.06 (1 H, d), 3.87 – 3.97 (1 H, m), 3.28 (4 H, s), 2.73 – 2.89 (4 H, m), 2.41 – 2.48 (4 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 1.78 – 1.89 (2 H, m), 1.46 – 1.69 (4 H, m), 1.30 – 1.41 (2 H, m)		
ESI+ m/z 530 [M+H] <sup>+</sup>			
<p>N-(3-(5-(3-シクロヘキシルウレイド)-2-メチルフェネチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド</p>			

10

20

30

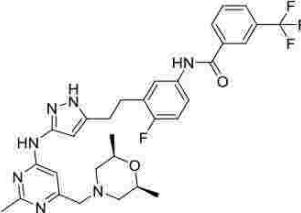
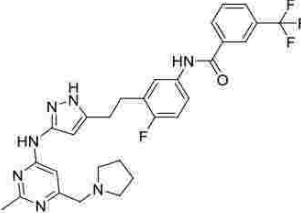
40

50

【表 8 - 13】

25	104	12	40
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.17 (br. s, 1H), 10.59 (br. s., 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.46 (br. s, 1H), 6.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.46 – 3.39 (m, 1H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 4H), 2.21 (d, J=2.0 Hz, 6H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 6H), 1.37 – 1.18 (m, 6H), 0.91 (d, J=2.0 Hz, 6H). ESI+ m/z 571 [M+H] +		10
N-(3-(5-(3-(4,4-dimethylcyclohexylamino)-2-methylphenyl)-4-(1-methylpropyl)benzylidene)imidazolidin-2-one			20
26	111	15	29
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.21 (br. s., 1H), 10.62 (s, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.41 – 8.20 (m, 2H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.33 – 6.96 (m, 2H), 6.14 (br. s., 1H), 3.62 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 3.43 (br. s., 2H), 2.99 – 2.84 (m, 4H), 2.48 (br. s., 4H), 2.39 (s, 3H) ESI+ m/z 584 [M+H] +		30
N-(4-fluorophenoxy)-3-(2-(3-((2-methyl-6-(methylolymethyl)pyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)pyrimidin-4-ylmethylamine			40

【表 8 - 14】

27	111	15	33
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.03 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 9.58 (1 H, br. s.), 8.21 – 8.34 (2H, m), 7.97 (1 H, d), 7.72 – 7.85 (2 H, m), 7.65 (1 H, dt), 7.18 (2 H, t), 6.14 (1 H, br. s.), 3.53 – 3.66 (2H, m), 2.85 – 3.00 (4 H, m), 2.73 (2 H, s), 2.38 (3 H, s), 1.72 (2 H, t), 0.99 – 1.08 (6 H, m)		
ESI+ m/z 612 [M+H] <sup>+</sup>			
<p>N – (3 – (2 – (3 – ((6 – (((2S, 6R) – 2, 6 – ジメチルモルホリノ) メチル) – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル) アミノ) – 1H – ピラゾール – 5 – イル) エチル) – 4 – フルオロフェニル) – 3 – (トリフルオロメチル) ベンズアミド</p>			
28	111	15	40
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.99 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 9.48 – 9.67 (1 H, m), 8.19 – 8.35 (2 H, m), 7.97 (1 H, d), 7.71 – 7.84 (2 H, m), 7.66 (1 H, ddd), 6.94 – 7.24 (2 H, m), 6.13 (1 H, br. s.), 3.49 (2 H, s), 2.82 – 3.04 (4 H, m), 2.34 (3 H, d), 1.92 (3 H, s), 1.60 – 1.78 (4 H, m)		
ESI+ m/z 568 [M+H] <sup>+</sup>			
<p>N – (4 – フルオロ – 3 – (2 – (3 – ((2 – メチル – 6 – (ピロリジン – 1 – イルメチル) ピリミジン – 4 – イル) アミノ) – 1H – ピラゾール – 5 – イル) エチル) フェニル) – 3 – (トリフルオロメチル) ベンズアミド</p>			

10

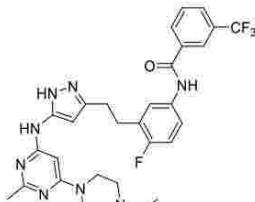
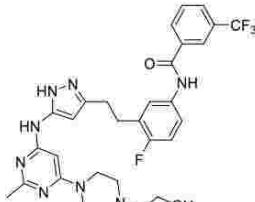
20

30

40

50

【表 8 - 15】

29	112	14	68
 <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.93 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.19 – 8.34 (2 H, m), 7.97 (1 H, d), 7.59 – 7.86 (3 H, m), 7.18 (1 H, t), 6.54 (1 H, br. s.), 5.91 (1 H, s), 3.41 – 3.52 (4 H, m), 2.80 – 3.01 (4 H, m), 2.29 – 2.45 (6 H, m), 2.25 (3 H, s), 1.03 (3 H, t)</p> <p>ESI+ m/z 657 [M+H]<sup>+</sup></p>			
N-(3-(2-(3-((6-(4-ethylpyridin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)benzimidazole			
30	112	14	76
 <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.91 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.20 – 8.35 (2 H, m), 7.97 (1 H, d), 7.58 – 7.86 (3 H, m), 7.18 (1 H, t), 6.53 (1 H, br. s.), 5.92 (1 H, s), 4.38 (1 H, br. s.), 3.53 (2 H, t), 3.43 – 3.48 (4 H, m), 2.82 – 2.98 (4 H, m), 2.39 – 2.49 (6 H, m), 2.25 (3 H, s)</p> <p>ESI+ m/z 673 [M+H]<sup>+</sup></p>			
N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-N-(3-(2-(3-((6-(4-(2-hydroxyethyl)pyridin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)propyl)benzimidazole			

10

20

30

40

50

【表 8 - 16】

31	112	14	83
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.89 (1 H, br. s.), 10.46 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.19 – 8.34 (2 H, m), 7.97 (1 H, d), 7.55 – 7.84 (3 H, m), 7.18 (1 H, t), 6.14 (1 H, br. s.), 5.89 (1 H, s), 5.64 (1 H, br. s.), 4.48 – 4.61 (1 H, m), 4.04 – 4.19 (2 H, m), 3.64 (2 H, dd), 2.79 – 3.00 (4 H, m), 2.23 (3 H, s)		
	ESI+ m/z 616 [M+H] +		
N-(4-フルオロ-3-(2-(3-((6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-5-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			
32	112	14	78
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.89 (1 H, br. s.), 10.45 (1 H, s), 8.97 (1 H, s), 8.20 – 8.33 (2 H, m), 7.97 (1 H, d), 7.58 – 7.85 (3 H, m), 7.18 (1 H, t), 6.23 (1 H, br. s.), 5.90 (1 H, s), 3.65 (1 H, br. s.), 3.50 (1 H, br. s.), 3.02 – 3.09 (1 H, m), 2.82 – 2.98 (4 H, m), 2.73 (1 H, br. s.), 2.24 (3 H, s), 2.19 (5 H, s), 2.07 – 2.15 (1 H, m), 1.71 – 1.83 (1 H, m)		
	ESI+ m/z 597 [M+H] +		
(S)-N-(3-(2-(3-((6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-5-イル)エチル)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			

10

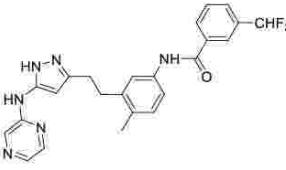
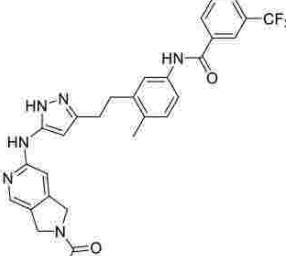
20

30

40

50

【表 8 - 1 7】

33	90	12	57
	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 11.99 – 12.13 (1 H, m), 10.25 – 10.32 (1 H, m), 9.52 – 9.61 (1 H, m), 8.51 – 8.59 (1 H, m), 8.05 – 8.19 (3 H, m), 7.84 – 7.91 (1 H, m), 7.76 – 7.81 (1 H, m), 7.66 – 7.73 (1 H, m), 7.62 – 7.66 (1 H, m), 7.52 – 7.58 (1 H, m), 7.15 (2 H, s), 6.23 – 6.34 (1 H, m), 2.78 – 2.95 (4 H, m), 2.28 (3 H, s) ESI+ m/z 449 [M+H] +		
3-(ジフルオロメチル)-N-(4-メチル-3-(2-(5-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ベンズアミド			
34	66	13	20
	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 11.88 (br. s., 1H), 10.36 (s, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.33 – 8.22 (m, 2H), 8.09 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.09 (br. s., 1H), 4.75 (d, J=18.6 Hz, 2H), 4.53 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 3H) ESI+ m/z 549 [M+H] +		
N-(3-(2-(5-((2-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)-4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			

10

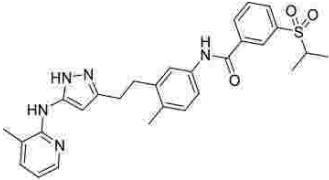
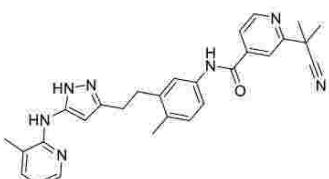
20

30

40

50

【表 8 - 18】

35	65	13	29
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.07 (1 H, br. s.), 10.41 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 8.29 – 8.36 (1 H, m), 8.04 – 8.09 (1 H, m), 7.96 – 8.02 (1 H, m), 7.84 (1 H, t), 7.61 – 7.65 (1 H, m), 7.52 – 7.59 (1 H, m), 7.35 – 7.43 (1 H, m), 7.16 (1 H, d), 6.62 – 6.72 (1 H, m), 6.19 – 6.47 (1 H, m), 3.46 – 3.58 (1 H, m), 2.86 – 2.95 (2 H, m), 2.78 – 2.85 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.22 (3 H, s), 1.20 (6 H, d)		
	ESI+ m/z 518 [M+H] +		
3-(イソプロピルスルホニル)-N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ベンズアミド			
36	65	13	31
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.89 (1 H, br. s.), 10.45 (1 H, br. s.), 8.80 (1 H, d), 8.05 – 8.33 (1 H, m), 7.95 – 8.03 (2 H, m), 7.83 – 7.90 (1 H, m), 7.59 – 7.63 (1 H, m), 7.51 – 7.57 (1 H, m), 7.38 (1 H, d), 7.17 (1 H, d), 6.66 (1 H, dd), 6.29 (1 H, br. s.), 2.86 – 2.95 (2 H, m), 2.77 – 2.85 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 1.78 (6 H, s)		
	ESI+ m/z 480 [M+H] +		
2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-((3-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド			

10

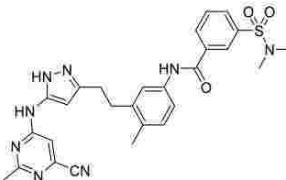
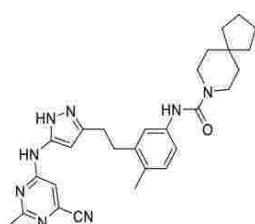
20

30

40

50

【表 8 - 19】

37	64	13	66
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.32 (1 H, br. s), 10.42 (2 H, br. s), 8.26 – 8.33 (2 H, m), 7.95 (1 H, d), 7.82 (1 H, t), 7.62 – 7.66 (1 H, m), 7.51 – 7.57 (1 H, m), 7.16 (1 H, d), 2.80 – 2.96 (4 H, m), 2.67 (6 H, s), 2.46 (3 H, s), 2.28 (3 H, s)		
	ESI+ m/z 545 [M+H] +		
N-(3-(2-(5-((6-cyano-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)-4-methylphenyl)-3-(N,N-dimethylsulfamoyl)benzamide			
38	64	16	40
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.29 (1 H, br. s.), 10.41 (1 H, br. s.), 8.28 (1 H, s), 7.32 (1 H, d), 7.21 (1 H, dd), 6.99 (1 H, d), 3.35 – 3.43 (4 H, m), 2.81 (4 H, s), 2.46 (3 H, s), 2.21 (3 H, s), 1.54 – 1.65 (4 H, m), 1.32 – 1.48 (8 H, m)		
	ESI+ m/z 499 [M+H] +		
N-(3-(2-(5-((6-cyano-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)-4-methylphenyl)-3-(N-methylcyclopentylmethyl)benzamide			

10

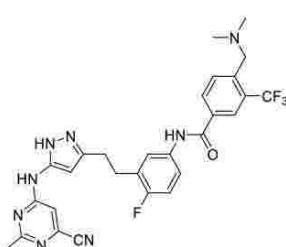
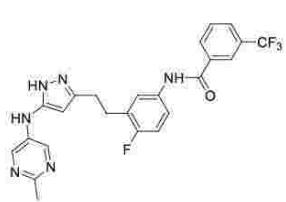
20

30

40

50

【表 8 - 20】

39	64	13	36
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.18 (1 H, br. s.), 10.34 (1 H, s), 10.21 (1 H, s), 8.18 – 8.33 (2 H, m), 7.94 (1 H, d), 7.73 (1 H, d d), 7.60 – 7.69 (1 H, m), 7.46 (1 H, br. s.), 7.16 (1 H, t), 6.19 (1 H, br. s.), 3.79 (2 H, br. s.), 2.88 – 3.04 (4 H, m), 2.05 – 2.48 (8 H, m, under the solvent peak).		
ESI+ m/z 567 [M+H]+			
N-(3-(2-(5-((6-cyano-2-methylpyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide			
40	74	13	51
	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.97 – 11.88 (m, 1H), 10.54 – 10.37 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.65 – 8.52 (m, 1H), 8.34 – 8.18 (m, 2H), 8.03 – 7.89 (m, 1H), 7.84 – 7.70 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 1H), 5.64 (s, 1 H), 3.01 – 2.83 (m, 4H), 2.47 (s, 3H)		
ESI+ m/z 485 [M+H]+			
N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-N-(3-(2-(5-((2-methylpyrimidin-5-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)phenyl)benzamide			

10

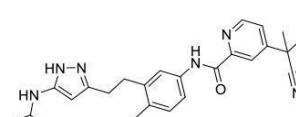
20

30

40

50

【表 8 - 2 1】

41	108	12	95
		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.05 (1 H, s), 10.52 (1 H, s), 9.53 – 9.65 (1 H, m), 8.79 (1 H, d), 8.48 – 8.61 (1 H, m), 8.27 (1 H, d), 8.08 (1 H, d), 7.81 – 7.89 (2 H, m), 7.77 (1 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.16 (1 H, d), 6.22 – 6.31 (1 H, m), 5.75 – 5.77 (1 H, m), 2.80 – 2.98 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.90 – 1.92 (1 H, m), 1.77 (6 H, s)	
		ESI+ m/z 467 [M+H]+	

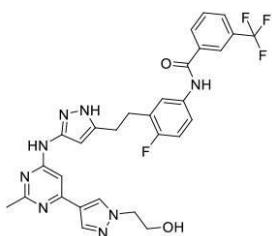
( 0 1 5 9 )

例 4 9 :

### スキーム1の化合物(Ⅰ)(化合物42)の調製

N - ( 4 - フルオロ - 3 - ( 2 - ( 3 - ( ( 6 - ( 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H  
- ピラゾール - 4 - イル ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) - 1 H - ピラゾ  
ール - 5 - イル ) エチル ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド

【化 6 4】



中間体115(25mg、0.048mmol)を含むTHF(3.5ml)に、中間体36(28.7mg、0.120mmol)を添加し、続いて炭酸ナトリウム(15.32mg、0.145mmol)を含む水(1ml)を添加した。得られた溶液を真空下で脱気し、次いで、窒素雰囲気下に置いた。次いで、混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(6.76mg、9.64μmol)を添加し、次いで、反応物を80℃に2時間加熱し、次いで、蒸発させた。残りの残渣に、水(0.5ml)、酢酸(0.5ml)及びDMSO(1.5ml)を添加した。精製:H<sub>2</sub>O-AcOH(0.1%)～CH<sub>3</sub>CN-AcOH(0.1%)の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー(25g)。20mgの表題化合物(白色固体)を得た。

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) ppm 12.11 ( 1 H, br. s. ), 10.47 ( 1 H, s ), 9.57 ( 1 H, br. s. ), 8.16 - 8.34 ( 3 H, m ), 7.97 ( 1 H, d ), 7.87 ( 1 H, s ), 7.73 - 7.82 ( 2 H, m ), 7.63 - 7.69 ( 1 H, m ), 7.19 ( 2 H, t ), 6.13 ( 1 H, br. s. ), 4.91 ( 1 H, br. s. ), 4.20 ( 2 H, t ), 3.76 ( 2 H, t ), 2.86 - 3.01 ( 4 H, m ), 2.42 ( 3 H, s ). ESI + m/z 595 [M + H]<sup>+</sup>

## 【0160】

## 例50

スキーム2の本発明化合物(式I)を調製するために使用される一般手順:

一般手順17:

中間体118(0.1mmol)を含む無水DMSO(3ml)に、対応するアミン(1mmol)を添加した。次いで、得られた溶液を80℃に5~8時間加熱し、室温に冷却し、酢酸を添加し(0.5ml)、得られた混合物を、H<sub>2</sub>O-AcOH(0.1%)~CH<sub>3</sub>CN-AcOH(0.1%)の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー(25g)によって精製した。

## 【0161】

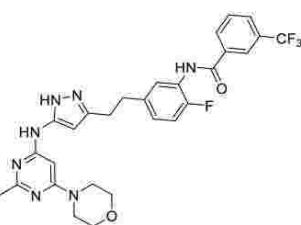
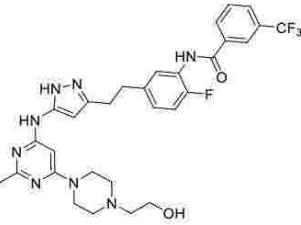
10

以下の表9を参照して、上記の手順(表の3列目)に従って、上記で調製した中間体(及び以下の表の2列目に示す)から出発して、化合物43~46を調製した。

## 【表9-1】

表9

化合物43~46

化合物	中間体	手順	収率
43	115	17	90
 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.95 (1 H, br. s.), 10.36 (1 H, s), 9.12 (1 H, br. s.), 8.20 – 8.39 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 7.80 (1 H, t), 7.51 (1 H, dd), 7.08 – 7.30 (2 H, m), 6.61 (1 H, br. s.), 5.93 (1 H, br. s.), 3.59 – 3.74 (4 H, m), 3.37 – 3.50 (4 H, m), 2.79 – 3.00 (4 H, m), 2.27 (3 H, s)			
ESI+ m/z 570 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(2-fluoro-5-((2-(5-((2-methyl-6-molybrolinopyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-3-yl)ethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide			
44	115	17	77
 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.82 (1 H, br. s.), 10.35 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 8.22 – 8.38 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 7.80 (1 H, t), 7.51 (1 H, dd), 7.08 – 7.29 (2 H, m), 6.55 (1 H, br. s.), 5.91 (1 H, s), 4.39 (1 H, br. s.), 3.53 (2 H, t), 3.42 – 3.49 (4 H, m), 2.81 – 2.97 (4 H, m), 2.37 – 2.49 (6 H, m), 2.25 (3 H, s)			
ESI+ m/z 673 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(2-fluoro-5-((2-(3-((6-(4-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide			

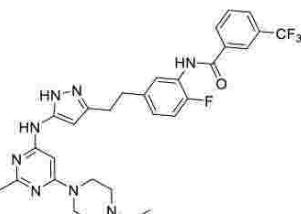
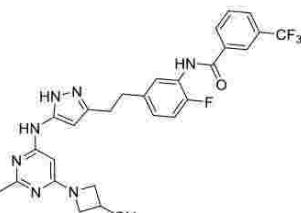
20

30

40

50

【表 9 - 2】

45	115	17	79
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.86 (1 H, br. s.), 10.35 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 8.22 – 8.37 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 7.80 (1 H, t), 7.51 (1 H, dd), 7.07 – 7.29 (2 H, m), 6.55 (1 H, br. s.), 5.90 (1 H, s), 3.43 – 3.49 (4 H, m), 2.81 – 2.97 (4 H, m), 2.30 – 2.45 (6 H, m), 2.25 (3 H, s), 1.03 (3 H, d)		
ESI+ m/z 657 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(5-(2-(3-((6-(4-ethylpyridin-1-yl)-2-methylpyridin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl)benzimidazole-2-carboxamide			
46	115	17	81
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.94 (1 H, br. s.), 10.35 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.22 – 8.38 (2 H, m), 7.99 (1 H, d), 7.80 (1 H, t), 7.51 (1 H, dd), 7.09 – 7.29 (2 H, m), 6.16 (1 H, br. s.), 5.88 (1 H, s), 5.65 (1 H, br. s.), 4.55 (1 H, t), 4.03 – 4.20 (2 H, m), 3.64 (2 H, dd), 2.79 – 2.97 (4 H, m), 2.23 (3 H, s)		
ESI+ m/z 616 [M+H] <sup>+</sup>			
N-(2-(2-(3-((6-(3-hydroxycyclopentyl)-2-methylpyridin-4-yl)amino)-1H-pyrazole-5-yl)ethyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl)benzimidazole-2-carboxamide			

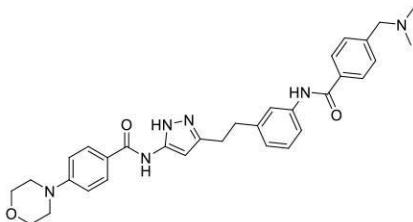
## 【0162】

例 51 :

スキーム 3 の化合物 (I) (化合物 47) の調製

4-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(3-(2-(5-(4-モルホリノベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-イル)エチル)フェニル)ベンズアミド

## 【化 65】



中間体 121 (80 mg; 0.191 mmol) にギ酸 (1.798 ml, 47.7 mol) を添加し、得られた溶液を 1 時間 100 °C に加熱した。ギ酸を真空下で除去し、残りの残渣に DMSO (1 ml) 及び酢酸 (0.25 ml) を添加した。精製：H<sub>2</sub>O - AcOH (0.1%) ~ CH<sub>3</sub>CN - AcOH (0.1%) の勾配で溶出する逆相クロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー(15g)。収量28mg(オフホワイト色固体)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.14(1H, br. s.) , 10.37(1H, br. s.) , 10.16(1H, s) , 7.92(4H, dd) , 7.57 - 7.78(2H, m) , 7.44(2H, d) , 7.27(1H, t) , 6.88 - 7.06(3H, m) , 6.42(1H, br. s.) , 3.65 - 3.82(4H, m) , 3.47(2H, s) , 3.18 - 3.28(4H, m) , 2.81 - 3.01(4H, m) , 2.17(6H, s) .  
ESI+m/z 553 [M+H]

#### 【0163】

#### 例52

10

スキーム4の本発明化合物(式I)を調製するために使用される一般手順:

#### 一般手順18:

カルボン酸(1.5mmol)、HOBT(1.5mmol)、EDC(1.5mmol)及びDIPEA(3mmol)を窒素下でDMF(10ml)に溶解した。15分間の活性化後、この混合物を、中間体(XVIII)(中間体123)を含むDMF(7.5ml)溶液に添加した。得られた混合物を室温で5~7時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、H<sub>2</sub>O-AcOH(0.1%)~CH<sub>3</sub>CN-AcOH(0.1%)の勾配で溶出する逆相クロマトグラフィー(50g)によって精製した。

#### 【0164】

以下の表10を参照して、上記の手順(表の3列目)に従って、上記で調製した中間体(及び以下の表の2列目に示す)から出発して、化合物48~50を調製した。

20

30

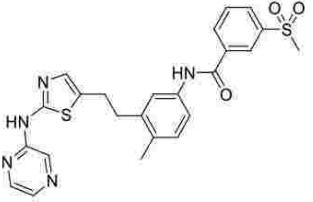
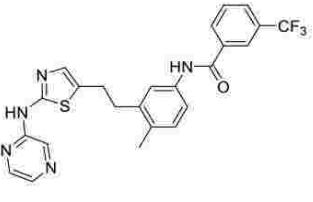
40

50

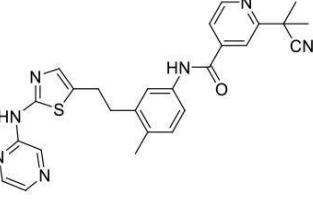
【表10-1】

表10

化合物48~50

化合物	中間体	手順	收率
48	120	18	60
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.49 (1 H, br. s.), 10.40 (1 H, s), 8.39 – 8.55 (2 H, m), 8.24 – 8.33 (2 H, m), 8.05 – 8.19 (2 H, m), 7.82 (1 H, t), 7.52 – 7.67 (2 H, m), 7.12 – 7.23 (2 H, m), 5.76 (1 H, s), 3.30 (3 H, s), 2.93 (4 H, s), 2.28 (3 H, s) ESI+ m/z 494 [M+H] <sup>+</sup>		10
N-(4-メチル-3-(2-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イル)エチル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミド、			
49	120	18	74
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.43 – 11.56 (1 H, m), 10.35 (1 H, s), 8.43 – 8.49 (1 H, m), 8.23 – 8.34 (3 H, m), 8.06 – 8.12 (1 H, m), 7.93 – 8.00 (1 H, m), 7.75 – 7.84 (1 H, m), 7.54 – 7.66 (2 H, m), 7.19 (2 H, s), 2.86 – 3.06 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 2.06 – 2.10 (1 H, m) ESI+ m/z 484 [M+H] <sup>+</sup>		20
N-(4-メチル-3-(2-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イル)エチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド			

【表10-2】

50	120	18	56
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.39 – 11.58 (1 H, m), 10.44 (1 H, s), 8.80 (1 H, d), 8.45 (1 H, s), 8.28 (1 H, dd), 8.09 (1 H, d), 8.01 (1 H, s), 7.82 – 7.89 (1 H, m), 7.52 – 7.65 (2 H, m), 7.13 – 7.26 (2 H, m), 2.85 – 3.07 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.78 (6 H, s) ESI+ m/z 484 [M+H] <sup>+</sup>		40
2-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(2-(2-(ピラジン-2-イルアミノ)チアゾール-5-イル)エチル)フェニル)イソニコチンアミド			

【0165】

本発明化合物の薬理学的評価

本発明による式(Ⅰ)の多くの化合物は、いくつかの細胞モデルにおいて、それらの潜在的な $\text{Fyn}$ キナーゼ及び $\text{VEGFR}2$ キナーゼの阻害活性及びそれらの効力を確立するために、ならびにラットで誘発された痛覚過敏及び疼痛行動の実験において、インビトロでのスクリーニングから得られた最良の化合物の効力を確立するために、インビトロで研究されている。

**【0166】**

得られた結果を以下の表11～16に要約する。

**【0167】**

**例53：インビトロキナーゼ活性アッセイ**

式(Ⅰ)の化合物の代表例の $\text{Fyn}$ キナーゼ阻害活性を、Z' - LYTE(商標)キナーゼアッセイプラットフォーム(*In vitro*ogen)によって評価した。化合物を活性 $\text{Fyn}$ (完全長活性、分子量87.1kDa; *In vitro*ogen)について評価した。酵素(1.2ng/ $\mu$ l)を、合成ペプチド基質、ATP(50 $\mu$ M)及び10 $\text{-}9$ M～最大10 $\text{-}5$ Mの最終濃度にわたる様々な阻害剤濃度を有する384低容量マイクロプレートでインキュベーションした。0%阻害(又は総酵素活性)を示す試料は、化合物希釈剤(1%DMSO最終濃度を含む反応緩衝液50mM HEPES、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA、0.01% Brij-35、pH 7.5)の存在下にあった。キナーゼ反応は、25℃で60分間、10 $\mu$ lの総体積で行った。各プレートに含まれる0%リン酸化(すなわち、ATPなし)及び100%リン酸化のアッセイ対照は、特定の反応ウェルで得られたリン酸化パーセントの算出を可能にした。結果を阻害率として表し、GraphPad Prismソフトウェア(Windows用バージョン6)を使用して非線形曲線当てはめによってIC<sub>50</sub>値を算出した。10  
20

**【0168】**

式(Ⅰ)の代表的化合物の $\text{Fyn}$ キナーゼ阻害活性を以下の表11に報告する。

## 【表 1 1】

表 1 1 : F Y N キナーゼ阻害

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
1	36	18	15	35	88
2	10	19	69	36	32
3	9	20	18	37	24
4	21	21	5	38	2
5	6	22	7	39	1
6	112	23	5	40	99
7	63	24	2	41	8
8	20	25	3	42	13
9	16	26	12	43	19
10	4	27	10	44	8
11	21	28	17	45	22
12	24	29	15	46	18
13	26	30	6	47	10
14	31	31	10	48	27
15	18	32	9	49	143
16	24	33	16	50	8
17	8	34	6		

## 【0169】

## 結果

表 1 1 が示すように、式 (I) の化合物は強力な Fyn キナーゼ阻害剤であり、IC<sub>50</sub> 値は低～中程度のナノモル範囲に及ぶ。化合物 6 及び 49 のみが、高ナノモル範囲 (100 nM) で活性である結果となった。

## 【0170】

例 5 4 : インビトロキナーゼ活性アッセイ

式 (I) アッセイの化合物の代表例の VEGFR2 キナーゼ阻害活性を、Eurofins Cererep (フランス) で評価した。調査中の阻害剤の濃度範囲は、10<sup>-8</sup> M～最大 10<sup>-5</sup> M の最終濃度であった。10<sup>-9</sup> M から始まる濃度範囲でいくつかの化合物を再試験した。結果を対照活性 (試験化合物の不在下) のパーセントとして表し、平均反復値を用いて作成した阻害 / 濃度曲線の非線形回帰分析によって IC<sub>50</sub> 値を決定した。

## 【0171】

式 (I) の代表的化合物の VEGFR2 キナーゼ阻害活性を以下の表 1 2 に報告する。

10

20

30

40

50

## 【表12】

表12: V E G F R 2 キナーゼ阻害

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
1	<10	18	16	42	20
2	<10	19	110	43	10
3	7	26	<10	44	<10
4	<10	27	12	45	<10
5	<10	28	<10	46	<10
6	<10	29	<10	47	10
7	<10	30	<10	48	10
8	<10	31	18		
9	<10	32	<10		
10	<10	33	<10		
11	<10	34	<10		
12	<10	35	<10		
13	<10	36	<10		
14	10	37	35		
15	<10	39	11		
16	<10	40	<10		
17	<10	41	<10		

## 【0172】

## 結果

表12が示すように、式(I)の化合物は、良好なV E G F R 2 キナーゼ阻害剤(IC<sub>50</sub> 10 nM)であり、化合物1~17、20~30、32~36、38、40~48の強力なV E G F R 2 キナーゼ阻害剤である。

## 【0173】

例55：高ATP濃度の存在下におけるインビトロキナーゼ活性アッセイ

Fyn及びV E G F R 2 キナーゼ活性の阻害を、細胞に存在するミリモル範囲に近い固定ATP濃度(0.5 mM)の存在下で評価した。アッセイは、キナーゼ反応で生成したADPを監視する、ADP-Glo(商標)キナーゼアッセイ(Promega)によって行った。キナーゼ反応は、白色384ウェルプレートで、供給業者の指示に従って10 μlで行った。DMSO/キナーゼ緩衝液及びキナーゼ(アッセイではFyn 2.5 ng/μl及びV E G F R 2 0.5 ng/μlの最終濃度)の阻害剤溶液を室温で15分間ブレインキュベーションした。阻害剤濃度の範囲は、10<sup>-10</sup>M~最大10<sup>-5</sup>M(アッセイの最終濃度)であった。反応を開始するために、基質/ATP混合物(最終濃度0.5 mM、10×ATP K<sub>M</sub>値に相当)を各試料に添加した。室温で60分のインキュベーション後、ADP-Glo(商標)試薬及びキナーゼ検出試薬を添加し、供給者の指示に従って順番にインキュベーションし、キナーゼ反応を停止及び展開させた。試験化合物の不在下での酵素活性について算出された阻害率、及び対応する阻害曲線を非線形カーブフィッティング(GraphPadソフトウェア、Windows用バージョン7)によって分析し、IC<sub>50</sub>値を算出することを可能にした。

10

20

30

40

50

## 【0174】

## 結果

化合物3は、高ATP濃度の存在下でFyn及びVEGFR2を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ6.8nM及び58nMであった。

## 【0175】

## 例56：キナーゼ選択性

式(I)のいくつかの代表的化合物のキナーゼ選択性を46個のヒトキナーゼの標準パネルで分析し、より影響を受けることが多い10個のキナーゼを同定した。したがって、これらの10個のキナーゼに重点を置いて、化合物3をキナーゼ選択性について調べた。アッセイは、Eurofins Cerep(フランス)で行った。調査中の化合物の濃度範囲は、10<sup>-9</sup>M～最大10<sup>-5</sup>Mの最終濃度であった。結果を表13にまとめる。

10

## 【表13】

表13：キナーゼ選択性

IC <sub>50</sub> (nM)							
Lyn-A	Yes	Src	Jak3	FGFR2	CDK2	AurA	AMPK $\alpha$
59	17	370	1760	3000	IN	IN	IN

IN:試験した最大濃度(10μM)で不活性

20

## 【0176】

## 結果

既に表12に示すように、化合物3は、Fyn及びVEGFR2キナーゼ活性の阻害においてナノモルの効力を示す。Srcファミリーの他のキナーゼ(Src、Yes及びLynd-A)に対する効果に加えて、しかし、Fyn及びVEGFR2について示される効果よりも低く、化合物3は、調査される残りのキナーゼについては不活性である(100nM)。

## 【0177】

## 例57：キナーゼ阻害遺伝子レポーター(GR)アッセイを試験するための細胞モデル

本発明の化合物が細胞モデルにおいても活性であるか否かを決定するために、炎症性刺激(TNF)を介してFynキナーゼを活性化することが知られている細胞株(JB6C141-5a(P+))で遺伝子レポーターアッセイを確立した。GRアッセイは、Fyn活性化経路の下流に位置する核転写因子NF-kBの活性化を測定する。この分析で活性な産物は、細胞に浸透し、NF-kBの活性化経路を阻害しなければならない。

30

## 【0178】

マウス上皮細胞株JB6C141-5a(P+)(ATCC(登録商標)カタログ#CRL-2010)を、pGL4.32[luc2P/NFkB-RE/Hygro]ベクター(Promega)で安定にトランスフェクションした。クローニング選択は、80μg/mlハイグロマイシンBで限定することによって達成した。TNF刺激に対する応答についてクローニングを試験した。

40

## 【0179】

JB6(P+)NFkB-RE-luc2Pトランスフェクション細胞を、TNF刺激後のFyn阻害剤によるNF-kB活性調節の分析に使用した。

## 【0180】

細胞を異なる化合物で1時間前処理し、次いで2ng/mlTNFで4時間刺激した。各試験条件を四連で分析した。

## 【0181】

ルシフェラーゼ分析は、ONE-Glo(商標)+ToxLuciferase Reporter and Cell Viability Assay kit(Promega)を用いて行った。CellTiter-Fluor(商標)細胞生存度アッセイに

50

よって評価した非毒性濃度で得られた結果を以下の表14に要約する。

【表14】

表14：遺伝子レポーター（G R）阻害

化合物	最大濃度での IC <sub>50</sub> (nM) または%効果	化合物	最大濃度での IC <sub>50</sub> (nM) または%効果	化合物	最大濃度での IC <sub>50</sub> (nM) または%効果
1	5081	16	321	34	958
2	312	17	352	35	1306
3	236	18	974	36	494
4	2233	19	883	37	2261
5	3255	20	3 μM 45%	38	10 μM 25%
6	2672	21	3 μM 37%	39	1065
7	1158	22	1140	40	515
8	233	23	1435	41	327
9	10 μM 47%	24	2327	42	10 μM 56%
10	1999	25	1421	43	2439
11	785	26	3 μM 50%	47	ne
12	4514	30	ne	48	275
13	308	31	10 μM 47%	49	422
14	487	32	3 μM 29%	50	3 μM 86%
15	100	33	363		

ne : 効果なし

【0182】

結果

表14が示すように、本発明のいくつかの化合物は、細胞に浸透することができ、TNF-α刺激によって誘導されるFynキナーゼ活性化をマイクロモル未満/マイクロモルの濃度で阻害することができると実証された。特に、化合物3、8及び15は、250nM未満のIC<sub>50</sub>値を示した。

【0183】

例58：HEK293トランスフェクション細胞におけるFYN酵素に対する細胞内標的結合

Fynキナーゼの細胞内標的結合（TE）は、nanobRET技術（Promega）によって実証され、無傷の細胞内の選択された標的タンパク質で結合する化合物を測定し、細胞のNanoLuc（登録商標）ルシフェラーゼ融合タンパク質に可逆的に結合したNanoBRET（商標）トレーサーの競合的置換によって試験化合物の見かけの親和性を決定することを可能にした。

【0184】

NanoBRET（商標）TE細胞内キナーゼアッセイK-4（Promega、#N2520）を使用して、Fyn-NanoLuc（登録商標）融合ベクター（Promega、#NV1411）で一過性にトランスフェクションされ、したがってFyn-NanoLuc（登録商標）融合タンパク質を発現するHEK293細胞（ATCC（登録商標）、カタログ番号CRL-1573）におけるFynキナーゼの細胞内標的結合を決定

した。トレーサーを  $0.33 \mu\text{M}$  の最終濃度で使用し、化合物による細胞の処理を 2 時間行った。発光値を  $450\text{nm}$  及び  $610\text{nm}$  ( GloMax (登録商標) Discov er, Promega ) で測定し、各試料の未処理の BRET 比値を決定した。細胞内標的タンパク質 - NanoLuc (登録商標) 融合に特異的に結合する化合物は、BRET シグナルの減少及びより低い BRET 比値をもたらすであろう。

#### 【0185】

##### 結果

化合物 3 は、HEK293 細胞で一過性に発現された Fyn - NanoLuc (登録商標) 融合タンパク質に対して  $1.5 \mu\text{M}$  の IC<sub>50</sub> 結合値を示した。

#### 【0186】

##### 例 59 : FN B 誘導性 TAU (Y18) リン酸化の阻害 (細胞ベースのアッセイ)

HEK293 細胞 (Human Embryonic Kidney 293) をポリ-D-リジン 12w マイクロプレートに  $6 \times 10^5$  個で播種し、5% CO<sub>2</sub>、37°で培地 DMEM / 10% FBS で接着して増殖させた。24 時間後、最適化 Lipofectamine (登録商標) 3000 トランスフェクションプロトコル (Life Technologies (商標)) によって、構成的に活性な形態のヒト Fyn B 及び Tau タンパク質 (アイソフォーム 0N4R) のいずれかを過剰発現するために細胞をトランスフェクションした。トランスフェクションされていない試料 (陰性対照) を全ての実験に含めた。トランスフェクションから 24 時間後、希釈剤 (DMSO 最終濃度 0.1%) 又は試験化合物を含有する新鮮な培地を添加することによって細胞の処理を行った。インキュベーションは、5% CO<sub>2</sub>、37°で 6 時間又は 24 時間行った。インキュベーションの最後に、培地を除去し、M-PER 溶解 / プロテアーゼ / ホスファターゼ阻害剤カクテルを添加することによって得られた細胞溶解物を Eppendorf チューブに移し、超音波処理し、-80°で保存した。タンパク質含有量は Bradford 法によって測定した。Tau リン酸化 (チロシン 18 残基 - Fyn 媒介) 及び Tau 総量決定のためにカスタマイズされた ELISA アッセイのいずれかによって、溶解物を分析した。

#### 【0187】

##### 結果

6 時間の処理後、化合物 3 は、Fyn B 誘導性 Tau (Y18) リン酸化を濃度依存的に阻害した ( $0.131 \mu\text{M}$  の IC<sub>50</sub>)。化合物は、処理の 24 時間後にその阻害活性を維持し、 $1 \mu\text{M}$  での平均阻害率は 95% であった。Tau タンパク質の総量によれば有意でない中程度の効果が観察された。

#### 【0188】

##### 例 60 : VEGF 誘導性 VEGFR (Y1175) リン酸化の阻害 (細胞ベースのアッセイ)

HUVEC-C 細胞 (ATCC からのヒト臍帯静脈内皮細胞) を 24w マイクロプレートに  $6 \times 10^4$  細胞 / ウエルで播種し、5% CO<sub>2</sub>、37°で F12K 培地 + 0.1 mg / ml ヘパリン + 0.05 mg / ml ECGS + 10% FBS で接着して増殖させた。24 時間後、培地を除去し、F12K 培地 + 0.1 mg / ml ヘパリン + 0.5% FBS で一晩飢餓を誘導した (飢餓培地)。インキュベーションの最後に、培地交換によって、及び希釈剤 (DMSO 最終濃度 0.1%) 又は試験化合物 ( $10^{-8} \text{M} \sim 10^{-5} \text{M}$  の範囲) を含有する又は含有しない新鮮な飢餓培地を加えることによって、細胞の処理を行った。1 時間後、「基底 - 刺激なし」試料を除いて、VEGF 刺激 (最終濃度 50 ng / ml) を各試料に加え、次いで、プレートを 5% CO<sub>2</sub>、37°で 5 分間インキュベーションした。インキュベーションの最後に、培地を除去し、M-PER 溶解 / プロテアーゼ / ホスファターゼ阻害剤カクテルを添加することによって細胞溶解物を得た。次いで、溶解物を Eppendorf チューブに移し、超音波処理し、-80°で保存した。

#### 【0189】

溶解物を、VEGFR リン酸化 (チロシン 1175) 及び総受容体量の決定についてウエスタンプロットによって分析した。ImageQuant TL ソフトウェア (GE H

10

20

30

40

50

healthcare Life Sciences)によって試料レーンの濃度測定分析を行った。各試料値をそれぞれのアクチンによって正規化し、得られたデータを使用して、刺激対照(阻害剤の非存在)に対する化合物の阻害効果を算出した。

#### 【0190】

##### 結果

化合物3は、0.01 μMの濃度から出発して、Y1175残基でのVEGFRリン酸化に対する完全な阻害活性を示した。

#### 【0191】

##### 例61：炎症条件(IL-1刺激)下でのラット関節軟骨細胞における遺伝子発現分析

Berenbaum及び同僚らによって使用されたプロトコルに従って、スプラーグ・ドーリー・ラットの下肢及び上肢からラット初代関節軟骨細胞を得た(Berenbaum F, Thomas G, Poirraudeau S, Bereziat G, Corvol MT, Masliyah J. Insulin-like growth factors counteract the effect of interleukin 1 beta on type II phospholipase A2 expression and arachidonic acid release by rabbit articular chondrocytes. FEBS Lett 1994; 340: 51-55)。動物を含む全ての研究は、米国国立衛生研究所によって採用及び公表されている実験動物の管理及び使用の指針(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)に従って実施した。

10

#### 【0192】

精製した軟骨細胞をDMEM glutamax 10%に再懸濁し、毒性分析用に96 × ウエルプレートに、遺伝子発現分析用に6 × ウエルプレートに播種した。

#### 【0193】

次いで、毒性分析のために、細胞を異なる化合物で24時間及び48時間処理した。インキュベーション時間の最後に、培地を除去し、細胞インキュベーターで37 °Cで1時間、DMEM glutamax 10% - MTT (2 mg/ml) の10:1混合物で置換した。このインキュベーション後、沈殿した塩を100 μlのDMSOで溶解し、プレートを540 nmで読み取った。毒性分析を実施して、遺伝子発現アッセイに使用される各化合物の最大非毒性濃度を決定した。

20

#### 【0194】

遺伝子発現分析のために、プレーティングの10日後、培地を交換し、DMEM Glutamax I 0.4%で置換して細胞を同調させた。次いで、細胞を、異なる濃度の試験化合物及びIL-1 を2 ng/mlの最終濃度で含むDMEM Glutamax I 0.4%で6時間及び24時間共処理した。使用される試験化合物の濃度は、毒性データに基づいて選択されている。

30

#### 【0195】

インキュベーションの最後に、上清を捨て、細胞を冷PBS 1Xで洗浄し、200 μl のRNA溶解緩衝液1X(核酸精製溶解溶液、Applied Biosystems)で擦過した。

40

#### 【0196】

製造者の説明書に従ってABI Prism(商標)6100 Nucleic Acid Preparation(Applied Biosystems)を使用して、全RNAを精製した。

#### 【0197】

製造者の説明書に従ってHigh-Capacity cDNA Archive Kit(Applied Biosystems-Thermo Fisher Scientific)を使用して、全RNAをレトロ転写(retrotranscribe)した。

#### 【0198】

リアルタイムPCR用の特異的なプローブ及びプライマーは、Assays-on-D

50

e m a n d (商標)としてA p p l i e d B i o s y s t e m s (Thermo F i s h e r S c i e n t i f i c )から入手した一方、内因性コントロールの18S用のプローブ及びプライマーは、P D A R (P r e - D e v e l o p e d T a q M a n (登録商標) A s s a y R e a g e n t s - A p p l i e d B i o s y s t e m s - Thermo Fisher S c i e n t i f i c )であった。

【0199】

変形性関節症で上方制御される最も関連性のある炎症促進性マーカー及びマトリックス分解酵素の遺伝子発現を分析した。

【0200】

このアッセイは、ゲノムD N Aを増幅することなく、標的c D N Aを増幅するように設計された。 10

【0201】

I L - 1 、 I L - 6 及びA D A M T S - 5 の遺伝子発現分析を6時間のインキュベーションで行った一方、M M P 3、M M P 1 3 及びC O X 2 の遺伝子発現分析を24時間のインキュベーションで行った。各化合物について、試験した最大濃度は、初代ラット軟骨細胞で得られた毒性結果に依存していた。

【0202】

遺伝子発現の相対的定量化のため、A p p l i e d B i o s y s t e m s の具体的な説明書に従って、18Sの増幅値を正規化したデータ分析を行った。

20

30

40

50

## 【表15】

表15：IL-1 $\beta$ による刺激後に誘導された最も関連性のある炎症促進性マーカーおよびマトリックス分解性マーカーの遺伝子発現分析（IC<sub>50</sub>  $\mu$ Mまたは最高非毒性濃度での阻害効果の割合）

化合物	IL-1 $\beta$	IL-6	COX2	ADAMTS-5	MMP3	MMP13	24時間での最初の毒性濃度
1	2, 1	1, 6	3, 1	10 $\mu$ M 38%	ne	10 $\mu$ M 38%	>10 $\mu$ M
2	10 $\mu$ M 100%	10 $\mu$ M 100%	10 $\mu$ M 100%	10 $\mu$ M 94%	10 $\mu$ M 92%	10 $\mu$ M 99%	>10 $\mu$ M
3	0, 002	0, 018	0, 187	0, 034	0, 323	0, 477	10 $\mu$ M
4	1, 7	10 $\mu$ M 93%	1, 4 $\mu$ M	3 $\mu$ M	10 $\mu$ M 55%	10 $\mu$ M 84%	>10 $\mu$ M
5	10 $\mu$ M 84%	10 $\mu$ M 89%	10 $\mu$ M 43%	5, 5	ne	10 $\mu$ M 32%	>10 $\mu$ M
6	1 $\mu$ M 50%	0, 64	ne	1 $\mu$ M 28%	ne	ne	3 $\mu$ M
7	0, 1	0, 2	1 $\mu$ M 41%	1 $\mu$ M 81%	ne	1 $\mu$ M 38%	3 $\mu$ M
8	0, 3	1 $\mu$ M 99%	1 $\mu$ M 63%	ne	ne	ne	3 $\mu$ M
11	10 $\mu$ M 100%	2, 2	2, 4	>10 $\mu$ M			
12	3, 9	2, 6	10 $\mu$ M 63%	10 $\mu$ M 57%	ne	10 $\mu$ M 34%	>10 $\mu$ M
13	1 $\mu$ M 96%	1 $\mu$ M 100%	1 $\mu$ M 96%	1 $\mu$ M 88%	0, 3	1 $\mu$ M 94%	3 $\mu$ M
14	3 $\mu$ M 99%	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 99%	3 $\mu$ M 95%	3 $\mu$ M 99%	10 $\mu$ M
15	3 $\mu$ M 98%	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 97%	3 $\mu$ M 96%	3 $\mu$ M 90%	3 $\mu$ M 99%	10 $\mu$ M
17	10 $\mu$ M 99%	10 $\mu$ M 100%	10 $\mu$ M 96%	10 $\mu$ M 62%	10 $\mu$ M 92%	10 $\mu$ M 100%	>10 $\mu$ M
19	0, 1	3 $\mu$ M 99%	0, 4	0, 1	0, 6	0, 5	10 $\mu$ M
33	3 $\mu$ M 93%	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 89%	3 $\mu$ M 90%	3 $\mu$ M 81%	3 $\mu$ M 94%	10 $\mu$ M
34	3 $\mu$ M 99%	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 76%	3 $\mu$ M 97%	3 $\mu$ M 58%	3 $\mu$ M 82%	10 $\mu$ M
35	10 $\mu$ M 74%	10 $\mu$ M 90%	10 $\mu$ M 90%	3	10 $\mu$ M 44%	10 $\mu$ M 88%	>10 $\mu$ M
37	1, 6	10 $\mu$ M 97%	10 $\mu$ M 97%	4	10 $\mu$ M 59%	10 $\mu$ M 95%	>10 $\mu$ M
39	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M 99%	0, 5	1, 2 $\mu$ M	3 $\mu$ M 90%	10 $\mu$ M
40	10 $\mu$ M 100%	10 $\mu$ M 100%	10 $\mu$ M 100%	2, 3	0, 5	10 $\mu$ M 100%	>10 $\mu$ M
48	0, 6	0, 2	ne	1 $\mu$ M 70%	ne	ne	3 $\mu$ M
49	1 $\mu$ M 91%	1 $\mu$ M 100%	1 $\mu$ M 93%	0, 2 $\mu$ M	0, 5	0, 24	3 $\mu$ M

ne : 効果なし

## 【0203】

## 結果

表15が示すように、研究された炎症促進性(IL-1、IL-6、COX2)マーカー及び分解性(ADAMTS-5、MMP3、MMP13)マーカーの遺伝子発現を阻害することが実証された本発明のほとんどの化合物、特に、化合物3は、マイクロモル未満の濃度で、IL-1 刺激によって誘導される遺伝子発現を阻害する。

## 【0204】

## 例62：ウシのインビトロモデルにおける軟骨分解の阻害

地方の 殺場において、8月齢の雄ウシから鼻中隔軟骨を採取した。

## 【0205】

組織に70%エタノールを噴霧し、直ちに抗生物質・抗真菌剤安定化溶液(PBS-A)

10

20

30

40

50

A S S ) を含む滅菌 P B S に入れた。小さなパンチ(直径 2 mm、厚さ 1 mm)を得るために切斷した。滅菌 P B S - A A S S で洗浄し、96 × ウェルプレート(1 ウェルあたり 1 片)の D M E M 10% + A A S S に切片を移した。48 時間後、研究化合物の不在下又は存在下で、10 ng / ml の I L - 1 を含む白色 D M E M + 0.1% B S A + A A S S で軟骨を刺激した。

#### 【 0 2 0 6 】

この分析で使用される化合物濃度は、48 時間のインキュベーションでラット初代軟骨細胞で得られた毒性結果に応じて選択された。

#### 【 0 2 0 7 】

48 時間の刺激後、培養培地を回収し、-80°で保存した。軟骨パンチを、65°で 10  
2 時間、パパインを含むホスファート緩衝液(2 mM N-アセチル-L-システイン及び 2 mM E D T A を含む 0.05 M pH 6.5)で消化した。

#### 【 0 2 0 8 】

グリコサミノグリカン( G A G )の決定は、1,9ジメチルメチレンブルー( D M B )を用いた比色アッセイによって行った。

#### 【 0 2 0 9 】

消化した軟骨試料を P B S - B S A 1% で希釈した。100 μl の希釈試料又は標準物質に、100 μl の D M B 2 X を添加した。5 ~ 20 分のインキュベーション後、試料を 590 nm で読み取った( T i t e r t e k M u l t i s c a n P l u s )。

#### 【 0 2 1 0 】

I L - 1 によって誘導される軟骨分解を以下のように表した。

G A G ( 培地 ) / 総 G A G ( 培地 + 軟骨 ) × 100

10

20

30

40

50

## 【表 1 6】

表 1 6 : IL-1 $\alpha$ によって誘導されるウシ軟骨分解に対する阻害効果

化合物	IC <sub>50</sub> (nM) または 最大濃度での %阻害効果)	ラット初代軟骨 細胞における 48時間での最初 の毒性濃度	化合物	最大濃度での IC <sub>50</sub> (nM) または %阻害効果	ラット初代軟骨 細胞における 48時間での最初 の毒性濃度
1	3 $\mu$ M 88%	10 $\mu$ M	19	3 $\mu$ M 83%	10 $\mu$ M
2	0, 8 $\mu$ M	>10 $\mu$ M	33	3 $\mu$ M 91%	10 $\mu$ M
3	1 $\mu$ M 100%	3 $\mu$ M	34	1 $\mu$ M 96%	3 $\mu$ M
4	ne	3 $\mu$ M	35	1, 5 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
5	3 $\mu$ M 79%	10 $\mu$ M	37	10 $\mu$ M 99%	>10 $\mu$ M
6	ne	3 $\mu$ M	40	3 $\mu$ M 49%	10 $\mu$ M
11	10 $\mu$ M 89%	>10 $\mu$ M	48	ne	3 $\mu$ M
12	ne	10 $\mu$ M	49	1 $\mu$ M 35%	3 $\mu$ M
13	1 $\mu$ M 97%	3 $\mu$ M			
14	3 $\mu$ M 97%	10 $\mu$ M			
15	1 $\mu$ M 96%	3 $\mu$ M			
17	10 $\mu$ M 100%	>10 $\mu$ M			

n e : 効果なし

## 【0211】

## 結果

表 1 6 が示すように、IL-1 $\alpha$ によって誘導される軟骨分解を阻害することが実証された本発明のほとんどの化合物、特に化合物 3、13、15 及び 34 は、GAG 放出を完全に (95 ~ 100 % の阻害効果) 阻害することができた。

## 【0212】

例 6 3 : 本発明化合物の「インビボ」における薬理活性の記載

式 (I) の化合物は、炎症性の急性疼痛のモデルにおいて強力な鎮痛薬であることが証明されている。以下の炎症性疼痛のインビボ動物モデルにおいて、式 (I) の化合物の効力をその鎮痛効力について試験した。

## 【0213】

ラットにおける完全フロイントアジュバント (CFA) で誘発された炎症性疼痛

ラットの後肢に皮内注射された CFA は、持続性の炎症及び痛覚過敏を誘発する。化合物 3 を、100  $\mu$ L の流動パラフィン (CFA) に 50  $\mu$ g の結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) を含有する同じボーラスで、雄ウイスターラットの右後肢に注射した。チャレンジの 18 時間後、Randall-Selitto 装置を用いて機械的疼痛閾値を決定し、得られた値を CFA 注射前に得られた値と比較した。痛覚過敏の測定を、CFA 注射の 24、42 及び 48 時間後に繰り返した。

## 【0214】

## 結果

図 1 及び図 2 は、化合物 3 について、CFA 誘発性炎症性疼痛モデルで得られた結果を

10

20

30

40

50

示す。結果から、局所（皮内、i.d.）投与によって与えられた化合物3は、CFA誘発性痛覚過敏の非常に強力な阻害剤であることが実証された。3 $\mu$ Mの最大濃度（すなわち、140ng/足）で注射した化合物は、CFA炎症動物の疼痛行動を完全に戻し、CFAによるチャレンジを受けなかった無感作動物の正常な痛覚を改変しなかった。

【0215】

例64：薬物動態

化合物3は、全身経路によって与えられた場合、最適以下の薬物動態プロファイルによって特徴付けられた。経口経路から、その絶対バイオアベイラビリティは、マウスでは約12%、ラットでは6%である。しかしながら、ラットにおける重要な代謝の欠如及び既述の関連する局所鎮痛効果は、化合物3を関節内注射によるOAの局所治療に特に適したものにする。

【0216】

ラットの膝関節に懸濁液（ホスファート緩衝液150mM pH7、0.5% HPMC、0.1% Tween80）で投与した化合物3は、少なくとも14日間、滑液及び関節組織（軟骨及び滑膜脂肪）でデポー様の長期持続性を実証した。

10

20

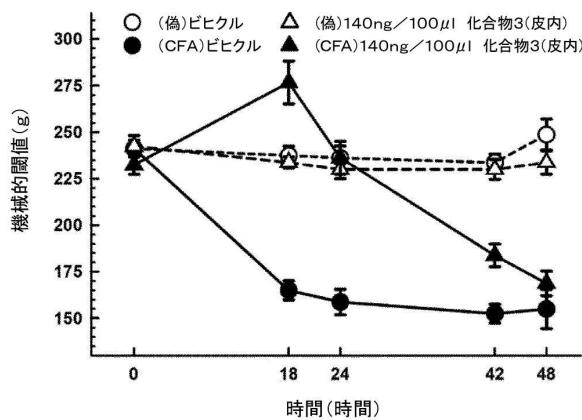
30

40

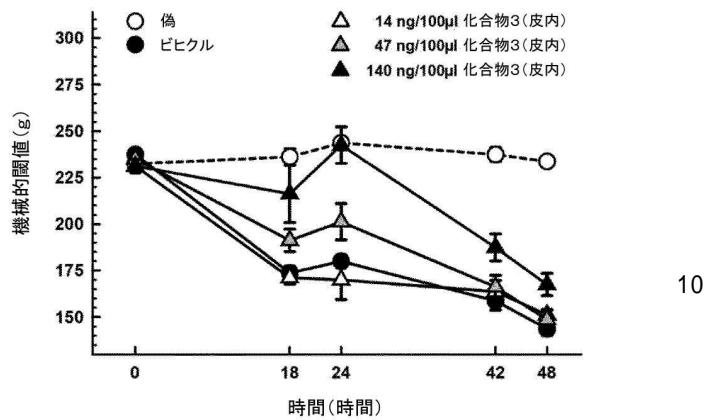
50

## 【図面】

## 【図 1】



## 【図 2】



10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 105
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 104Z
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/497(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/415(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4155(2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
	C 0 7 D 417/14

、 2 1

(72)発明者 メンヌーニ、ラウラ  
イタリア共和国、カルナーテ、ヴィア マッテオッティ、8

(72)発明者 コラーチェ、ファブリツィオ  
イタリア共和国、モンツァ、ヴィア チ. モンタナーリ、19 / 33

(72)発明者 マンデッリ、ステファノ  
イタリア共和国、カザテノーボ、ヴィア デ ガスペリ、61

(72)発明者 ボヴィーノ、クララ  
イタリア共和国、ジェッサーテ、ヴィア マッツーニ、24

(72)発明者 マガラチー、フィリッポ  
イタリア共和国、モンツァ、ヴィア モンテ ビアンコ、25

(72)発明者 ブツツィ、ベネデッタ  
イタリア共和国、メーダ、ビアーレ ブリアンツァ、8

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2010-529990 (JP, A)  
特表2018-507857 (JP, A)  
特表2003-517447 (JP, A)  
特表2011-506454 (JP, A)  
米国特許出願公開第2013/0172353 (US, A1)  
特表2018-531916 (JP, A)  
特表2009-541480 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 3 1 / 4 0  
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4  
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4  
C 0 7 D 4 0 3 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2  
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2  
C 0 7 D 4 1 7 / 1 4  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 7  
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6  
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 6  
A 6 1 K 3 1 / 4 5 4  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )