

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-525580
(P2024-525580A)

(43)公表日 令和6年7月12日(2024.7.12)

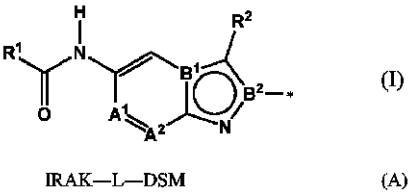
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8	4 C 0 7 6
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全219頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-500312(P2024-500312)			(71)出願人	514198367
(86)(22)出願日	令和4年7月7日(2022.7.7)				バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年3月5日(2024.3.5)				Biogen MA Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2022/036409				アメリカ合衆国02142マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート225番
(87)国際公開番号	WO2023/283372			(71)出願人	520370278
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)				シーフォー セラピューティクス、インコーポレイテッド
(31)優先権主張番号	63/354,020				アメリカ合衆国マサチューセッツ州02472、ウォータータウン、アーセナル・ウェイ 490、スウィート ナンバー 120
(32)優先日	令和4年6月21日(2022.6.21)			(74)代理人	100118902
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				最終頁に続く
(31)優先権主張番号	63/219,167				
(32)優先日	令和3年7月7日(2021.7.7)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				
	最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 IRAK 4タンパク質の分解をターゲティングするための化合物

(57)【要約】

本開示は、式 (A) の化合物：式 (A)、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、DSMは、リンカーLに共有結合する分解シグナル伝達部分であり、Lは、IRAKをDSMに共有結合させるリンカーであり、IRAKは、リンカーLに共有結合する式 (I) によって表されるIRAK 4結合部分であり、式 (I) 式中、可変要素のすべては、本出願で定義されているとおりである。本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ユビキチン-プロテアソーム経路 (UPP) を介したIRAK 4タンパク質の選択的ユビキチン化を活性化することが可能であり、IRAK 4タンパク質の分解を引き起こす。本開示はまた、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物によるIRAK 4活性の調節及び／またはIRAK 4の分解に応答する障害を処置する方法も提供する。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) の化合物、

I R A K - L - D S M (A)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

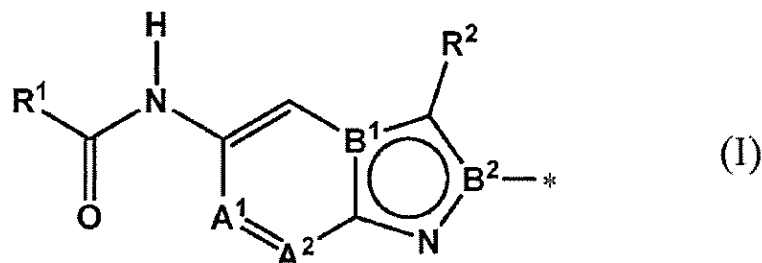
D S M が、リンカー L に共有結合している分解シグナル伝達部分であり、

L が、I R A K を D S M に共有結合させるリンカーであり、

I R A K が、リンカー L に共有結合している、式 (I) によって表される I R A K 4 結合部分であり、

【化 1】

10



20

式中、

A¹ が、N、CH 及び C R³ から選択され、A² が、N、CH 及び C R⁴ から選択されるが、ただし、A¹ または A² の一方のみが N であり得ることを条件とし、

B¹ 及び B² の一方が N であり、他方が C であり、

R¹ が、

i . 1 ~ 3 つの R⁵ で場合により置換されているフェニル、

i i . 窒素、酸素及び硫黄から独立的に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員のヘテロアリアルであって、1 ~ 3 つの R⁵ で場合により置換されている前記ヘテロアリアル、

30

i i i . 酸素及び窒素から独立的に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の部分的または完全に飽和した複素環であって、1 ~ 3 つの R⁵ で場合により置換されていてもよい前記複素環、

i v . 1 ~ 3 つの R⁵ で場合により置換されていてもよい部分的または完全に飽和した C₃ - 6 シクロアルキル、

v . 窒素及び酸素から独立的に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の縮合したヘテロ二環式環系であって、1 ~ 3 つの R⁵ で場合により置換されている前記ヘテロ二環式環系、ならびに

v i . 7 ~ 10 員の縮合した炭素二環式環系であって、1 ~ 3 つの R⁵ で場合により置換されている前記炭素二環式環系から選択され、

40

R² が、水素、C₁ - 4 アルキルまたはハロゲンであり、

R³ 及び R⁴ が各々、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、ニトリル及び - O R⁶ から独立的に選択され、前記 C₁ - 4 アルキルが、C₁ - 4 アルコキシまたは少なくとも 1 つのハロゲンで場合により置換されており、

R⁵ が、各出現について、CN、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルキル、オキソ、ハロゲン、- N R⁸ R⁹、C₁ - 4 アルコキシ、- O - C₁ - 4 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、- C₁ - 4 アルキル - C₃ - 6 シクロアルキル、C (O) N R¹⁰ R¹¹、C₄ - 7 複素環、ならびに窒素、酸素及び硫黄から独立的に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員のヘテロアリアルから独立的に選択され、前記 C₁ - 4 アルキルが、CN、ハロ、C₁ - 4 アルコキシ、及びヒドロキシルから独立的に選択される 1 つ以上の置換

50

基で場合により置換されており、前記 C_{3-6} シクロアルキル及び前記ヘテロアリールが、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル及びハロゲンからなる群から独立的に選択される 1 ～ 2 つの置換基で場合により置換されているか、または 2 つの R^5 基が、介在する原子と一緒にあって、フェニル、 C_{4-6} 炭素環、 C_{4-6} 複素環、または窒素及び酸素から選択される 1 個のヘテロ原子を場合により有する 7 員の架橋環系から選択される環を形成することができ、前記フェニル、前記 C_{4-6} 炭素環及び前記 C_{4-6} 複素環が各々、1 ～ 2 つの C_{1-4} アルキル、ハロゲンまたは C_{1-4} ハロアルキルで場合により置換されており、

R^6 が、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、窒素及び酸素から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ～ 7 員の部分的または完全に飽和した複素環、5 ～ 10 員のスピロ炭素環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 10 員の複素環であり、 R^6 によって表される前記 C_{1-5} アルキルが、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、窒素及び酸素から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ～ 7 員の部分的または完全に飽和した複素環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する完全に飽和した 5 ～ 8 員の架橋複素環系から独立的に選択される 1 ～ 3 つの置換基 R^{6a} で場合により置換されており、 R^6 によって表される前記 C_{3-6} シクロアルキルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} アルコキシから独立的に選択される 1 ～ 3 つの置換基 R^{6b} で場合により置換されており、 R^6 によって表される前記 4 ～ 7 員の部分的または完全に飽和した複素環、前記 5 ～ 10 員のスピロ炭素環及び 5 ～ 10 員のスピロ複素二環式環系が、 C_{1-4} アルキル及びオキソから独立的に選択される 1 ～ 3 つの置換基 R^{6c} で場合により置換されており、 R^{6a} によって表される前記 C_{3-6} シクロアルキル、前記フェニル、前記 4 ～ 7 員の部分的または完全に飽和した複素環が、1 ～ 3 つの R^7 で場合により置換されており、

各 R^7 が、オキソ、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル及び C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、

R^8 及び R^9 が各々、水素、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル及び C_{1-4} アルキルから独立的に選択されるか、または R^8 及び R^9 が組み合わさって、窒素もしくは酸素から選択される 1 個の追加のヘテロ原子を場合により含有する 4 ～ 6 員の飽和環を形成してもよく、前記追加の窒素が、 C_{1-4} アルキルで場合により置換されていてもよく、

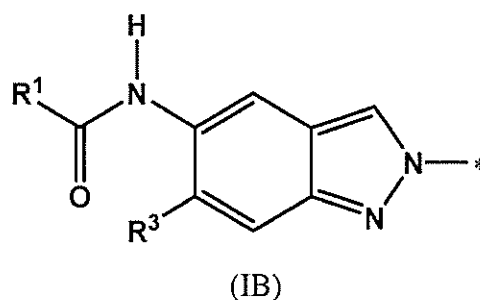
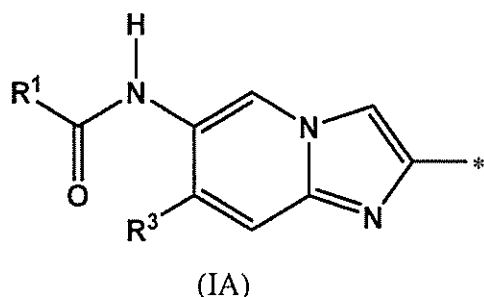
R^{10} 及び R^{11} が各々、水素及び C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、

$-*$ が、前記リンカー L への結合を表す、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

$IRAK$ が、式 (IA) または (IB) によって表される $IRAK$ 4 結合部分である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化 2】



【請求項 3】

R^1 が、1～3つの R^5 で場合により置換されているフェニル、1～2個の窒素原子を有する5員または6員のヘテロアリールであって、1～3つの R^5 で場合により置換されている前記ヘテロアリール、1、2または3個の窒素原子を有する9～10員の二環式ヘテロアリールであって、前記環系が、1～3つの R^5 で場合により置換されている前記二環式ヘテロアリールから選択される、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^1 が、1～2つの R^5 で場合により置換されているオキサゾール、1～2つの R^5 で場合により置換されているフェニル、1～2つの R^5 で場合により置換されているピラゾール、1～2つの R^5 で場合により置換されているピリジン、1～2つの R^5 で場合により置換されているピリドン、1～2つの R^5 で場合により置換されているピリミジン、及び1～2つの R^5 で場合により置換されているピラゾロ[1,5-a]ピリミジンから選択される、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項5】

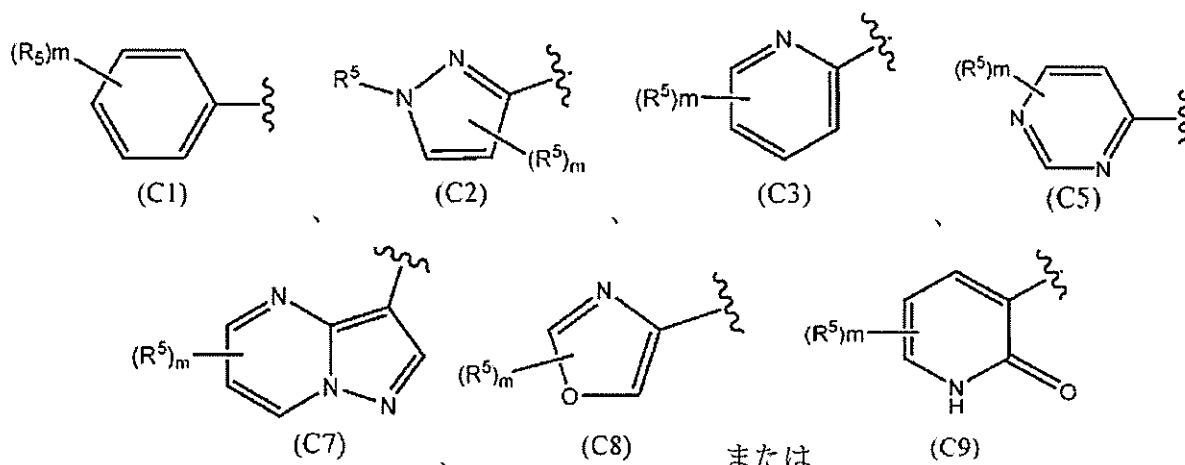
R^1 が、1～2つの R^5 で場合により置換されているオキサゾール、1～2つの R^5 で場合により置換されているフェニル、1～2つの R^5 で場合により置換されているピラゾール、1～2つの R^5 で場合により置換されているピリジン、1～2つの R^5 で場合により置換されているピリミジン、及び1～2つの R^5 で場合により置換されているピラゾロ[1,5-a]ピリミジンから選択される、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項6】

R^1 が、以下の式：

【化3】



30

のうちの1つによって表され、式中、 m が、0、1または2である、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

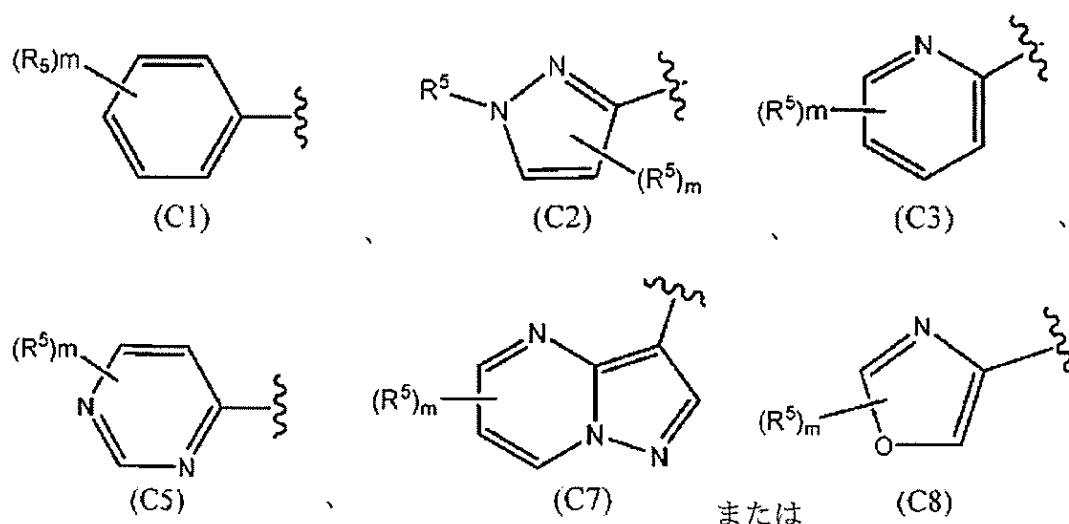
40

【請求項7】

R^1 が、以下の式：

50

【化 4】



10

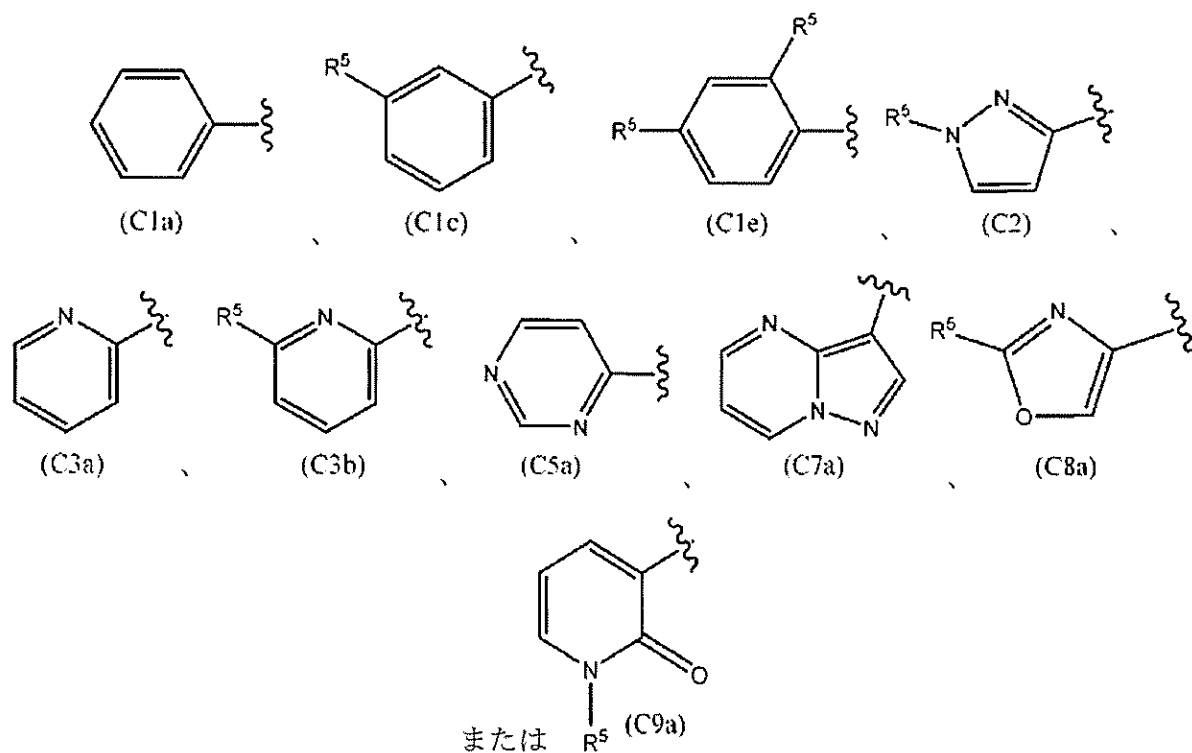
のうちの 1 つによって表され、式中、 m が、0、1 または 2 である、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 8】

R^1 が、以下の式：

【化 5】



30

40

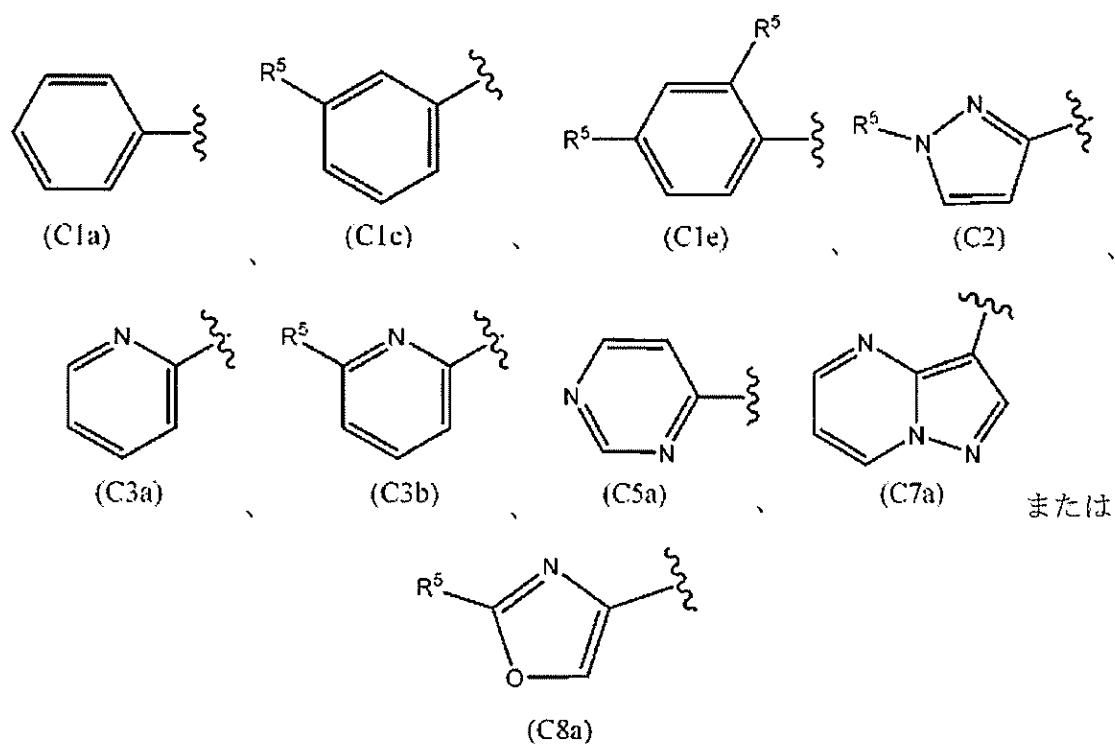
のうちの 1 つによって表される、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^1 が、以下の式：

50

【化 6】

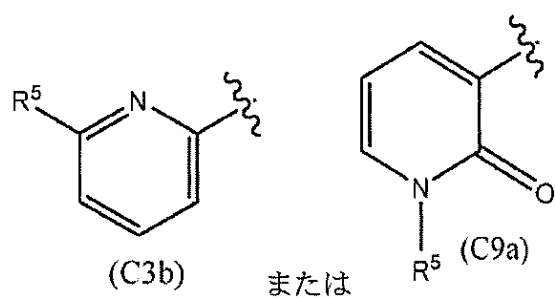


のうちの1つによって表される、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^1 が、以下の式：

【化 7】



によって表される、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R^1 が、以下の式：

10

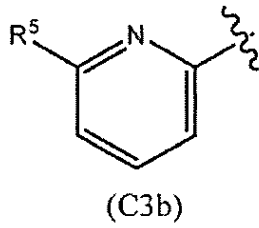
20

30

40

50

【化 8】



10

によって表される、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

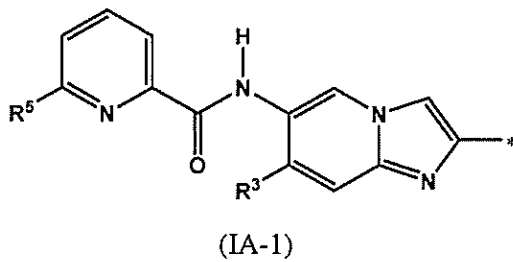
【請求項 1 2】

R² が、水素である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

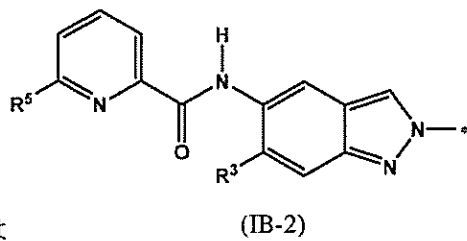
【請求項 1 3】

IRAK が、以下の式：

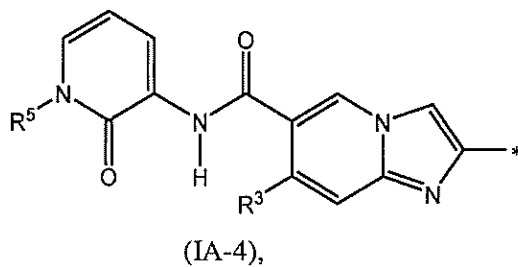
【化 9】



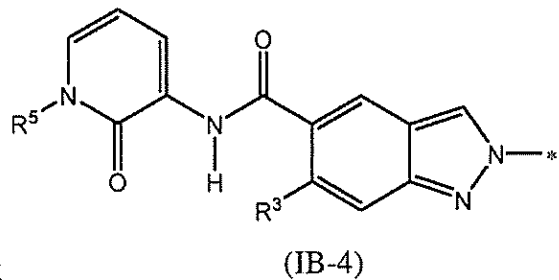
または



20



または



30

のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

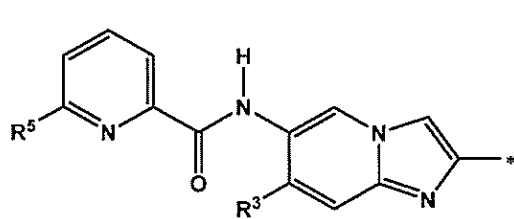
【請求項 1 4】

IRAK が、以下の式：

40

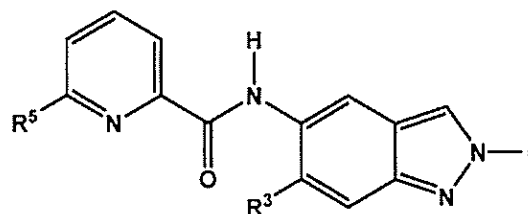
50

【化 10】



(IA-1)

または



(IB-2)

10

のうちの1つによって表される IRAK4 結合部分である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたは $-OR^6$ であり、前記 C_{1-4} アルキルが、少なくとも1つのハロゲンで場合により置換されており、

R^6 が、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または窒素及び酸素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4～7員の完全に飽和した複素環であり、 R^6 によって表される前記 C_{1-5} アルキルが、1～3つのハロゲンで場合により置換されており、 R^6 によって表される前記 C_{3-6} シクロアルキルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} アルコキシから独立的に選択される1～3つの置換基 R^6b で場合により置換されている、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項16】

R^3 が、 C_{1-4} アルキルまたは $-OR^6$ であり、前記 C_{1-4} アルキルが、1～3つのハロゲンで場合により置換されており、

R^6 が、 C_{1-5} アルキルである、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R^3 が、 $-CF_3$ または $-O-CH(CH_3)_2$ である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項18】

R^3 が、 $-O-CH(CH_3)_2$ である、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

R^5 が、各出現について、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから独立的に選択され、前記 C_{3-4} シクロアルキルが、1つのハロで場合により置換されている、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項20】

R^5 が、各出現について、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択される、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

R^5 が、各出現について、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 F 、シクロプロピル、及び

50

【化 1 1】



から独立的に選択される、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

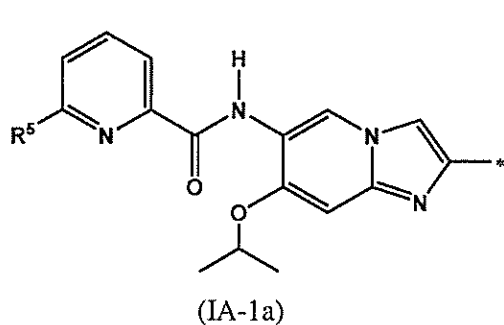
【請求項 2 2】

R^5 が、各出現について、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 及び F から独立的に選択される、請求項 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

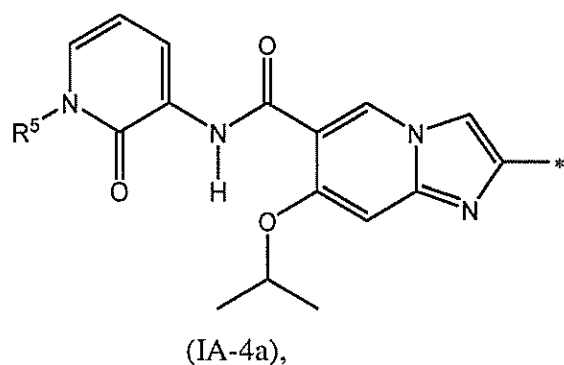
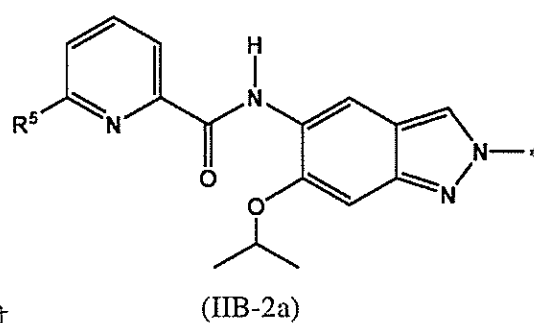
【請求項 2 3】

IRAK が、以下の式：

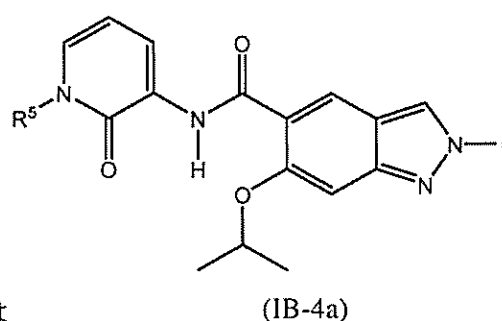
【化 1 2】



または



または



のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^5 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキルであり、前記 C_{3-4} シクロアルキルが、1 つのハロで場合により置換されている、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

IRAK が、以下の式：

10

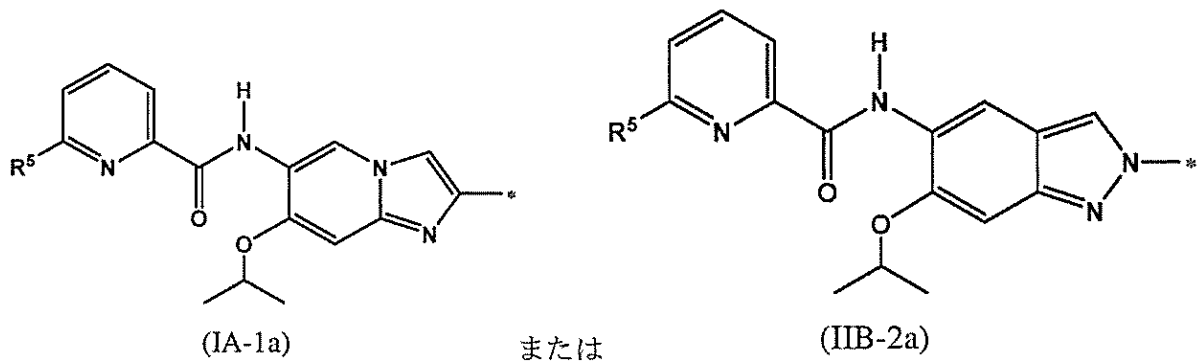
20

30

40

50

【化 1 3】



10

のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^5 が、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

R^5 が、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、シクロプロピル、または

【化 1 4】

20



である、請求項 2 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

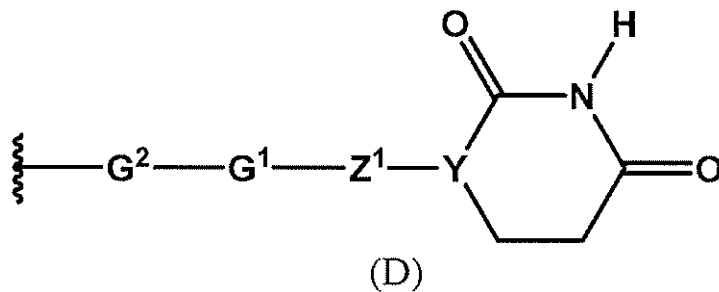
R^5 が、 CH_3 、 CHF_2 、または CF_3 である、請求項 2 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 7】

DSM が、式 (D) の分解シグナル伝達部分であり、

【化 1 5】



40

式中、

【化 1 6】



50

が、前記リンカー L への結合を表し、

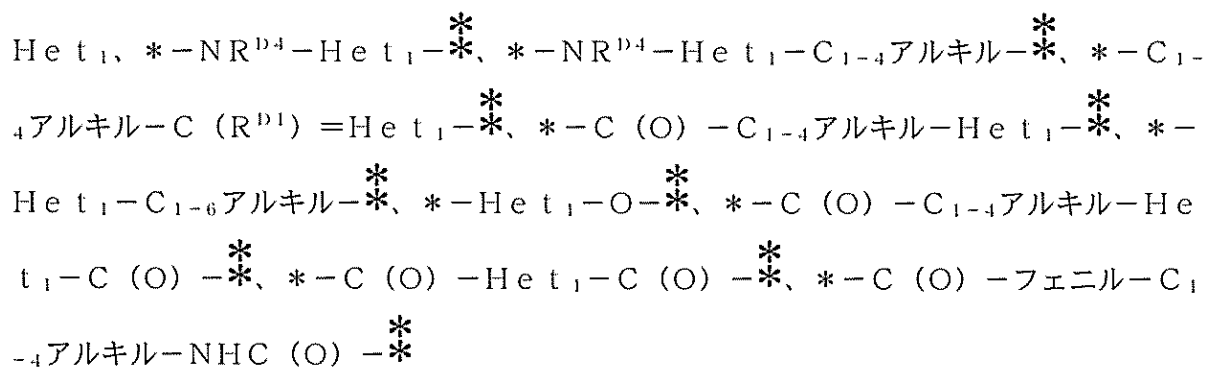
Y が、 CR^{D1} または N であり、

Z^1 が、結合、 $-NR^{D2}-$ 、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、

G^1 が、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した4～11員の複素環から選択され、 G^1 によって表される前記6～10員のアリール、前記5～10員のヘテロアリール及び前記部分的に飽和した4～11員の複素環が各々、1つ以上の R^{D3} で場合により置換されており、

G^2 が、

【化17】



10

20

から選択され、 $*$ が、前記リンカー L への結合を表し、

【化18】



が、 G^1 への結合を表し、

Het_1 が、4～7員の単環式複素環または7～11員の二環式複素環であり、これらの各々が、1つ以上の R^{D5} で場合により置換されており、

R^{D1} が、H、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンから選択され、

R^{D2} が、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、

R^{D3} が、各出現について、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{D4} が、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、

R^{D5} が、各出現について、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル及び C_{1-4} アルコキシから独立的に選択される、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

Het_1 が、1個もしくは2個の窒素原子を含有する4～7員の単環式飽和複素環、またはN及びOから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する7～11員の飽和スピロ二環式複素環であり、これらの各々が、1つまたは2つの R^{D5} で場合により置換されている、請求項26に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

Het_1 が、ピペリジン、ピペラジン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、5-アザスピロ[3.4]オクタンまたは9-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカンであり、これらの各々が、1つまたは2つの R^{D5} で場合により置換されている、請求項27に記載の化合物、またはその薬学的に許容さ

30

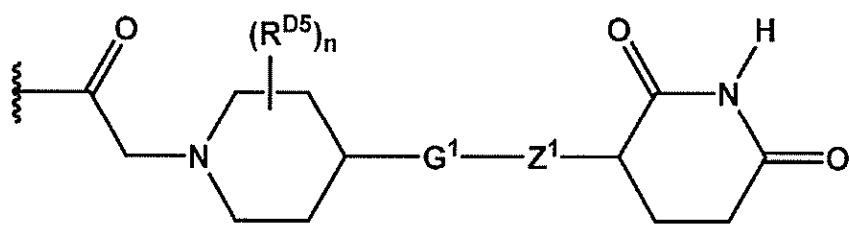
40

50

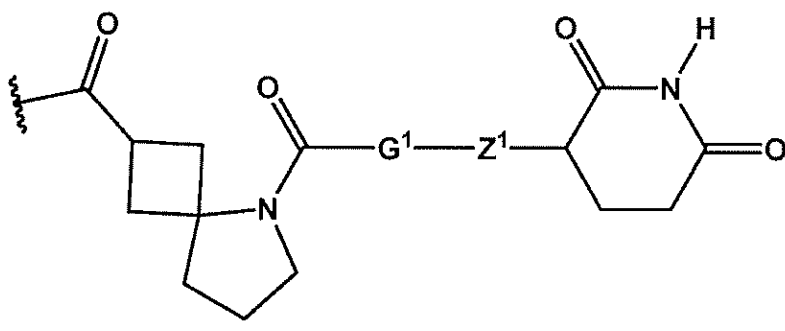
れる塩。

【請求項 30】

D S M が、式 (D-I) または (D-II) の分解シグナル伝達部分であり、
【化 19】



10



20

式中、

【化 20】



30

が、前記リンカー L への結合を表し、

Z^1 が、結合、 $-NR^{D2}-$ 及び $-O-$ から選択され、

G^1 が、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、及び部分的に飽和した4～11員の複素環から選択され、 G^1 によって表される前記6～10員のアリール、前記5～10員のヘテロアリール及び前記部分的に飽和した4～11員の複素環が各々、1つ以上の R^{D3} で場合により置換されており、

R^{D2} が、H または C_{1-3} アルキルであり、

R^{D3} が、各出現について、H、ハロゲン及び C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、

R^{D4} が、 C_{1-3} アルキルであり、

R^{D5} が、ハロゲンであり、

40

n が、0、1、または2である、請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

G^1 が、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリールまたは部分的に飽和した4～11員の複素環であり、 G^1 によって表される前記6～10員のアリール、前記5～10員のヘテロアリール及び前記部分的に飽和した4～11員の複素環が各々、1つまたは2つの R^{D3} で場合により置換されている、請求項27～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

G^1 が、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル及びピリミジニル、1,3-ジヒドロ-2

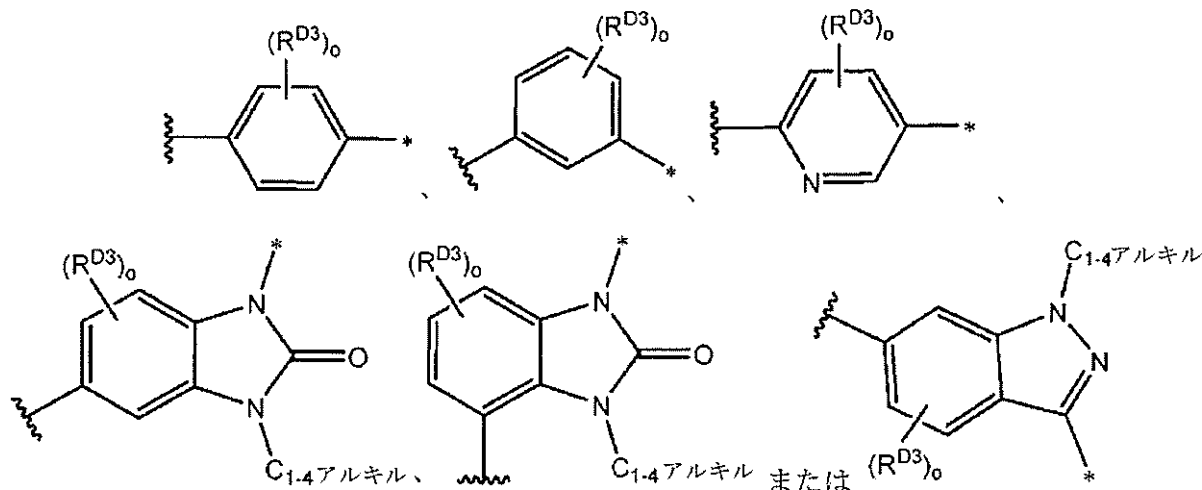
50

H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン、インダゾリル、ならびにインドリルから選択され、これらの各々が、1つまたは2つの R^{D3} で場合により置換されている、請求項27～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

G^1 が、以下の式：

【化21】



10

20

のうちの1つによって表され、式中、

$\circ$ が、0、1または2であり、

【化22】



が、 G^2 への結合を表し、

—*が、 Z^1 への結合を表す、請求項27～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

G^1 が、6～10員のアリールまたは5～10員のヘテロアリールであり、 G^1 によって表される前記6～10員のアリール及び前記5～10員のヘテロアリールが各々、1つまたは2つの R^{D3} で場合により置換されている、請求項27～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

G^1 が、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル及びピリミジニル、インダゾリル、及びインドリルから選択され、これらの各々が、1つまたは2つの R^{D3} で場合により置換されている、請求項27～30のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

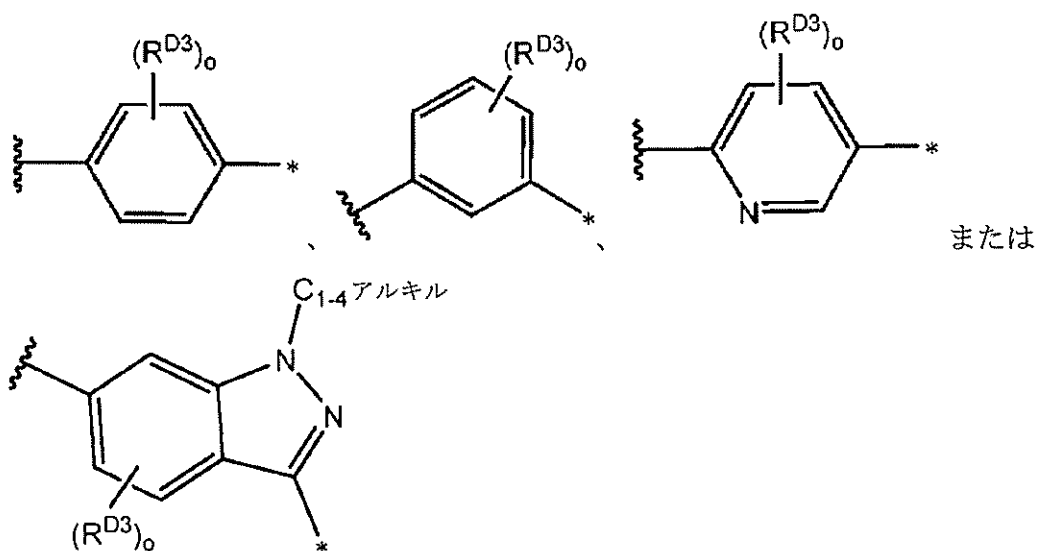
G^1 が、以下の式：

30

40

50

【化 2 3】



10

のうちの1つによって表され、式中、

$\circ$ が、0、1または2であり、

20

【化 2 4】



が、 G^2 への結合を表し、

—* が、 Z^1 への結合を表す、請求項 27～30 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 37】

R^{D1} が、H、—CH₃ または F である、請求項 27～36 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

R^{D2} が、H である、請求項 27～37 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

R^{D3} が、各出現について、H、Cl、F 及び —CH₃ から選択される、請求項 27～38 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

R^{D4} が、—CH₃ である、請求項 27～39 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 41】

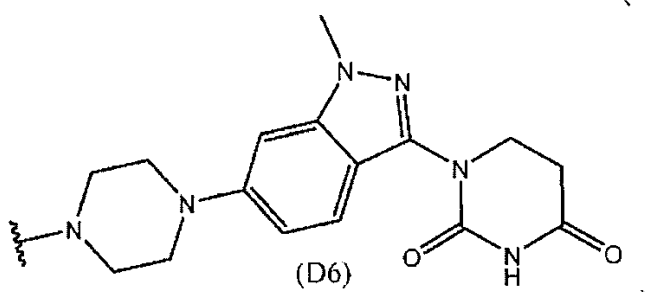
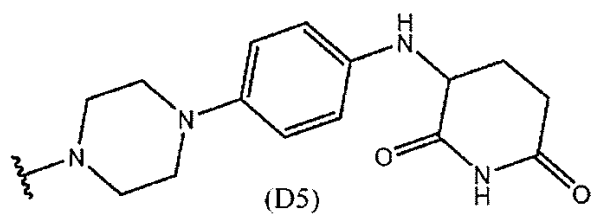
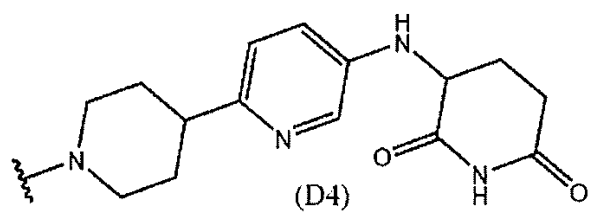
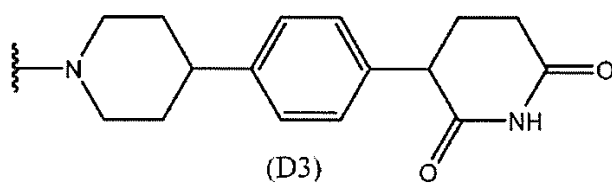
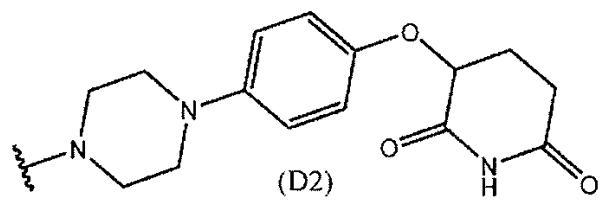
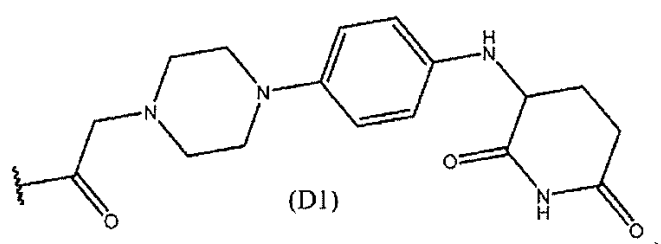
R^{D5} が、各出現について、独立的に F または OH である、請求項 27～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

DSM が、L に結合された以下のもののうちのいずれか 1 つを表す、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【化 2 5 - 1】



10

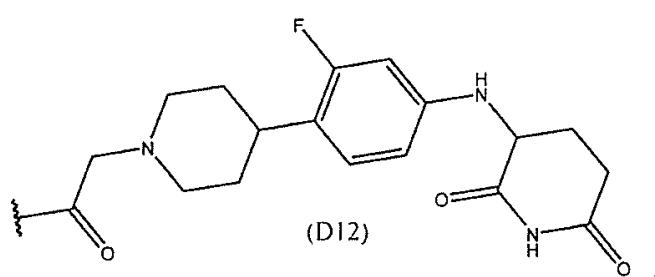
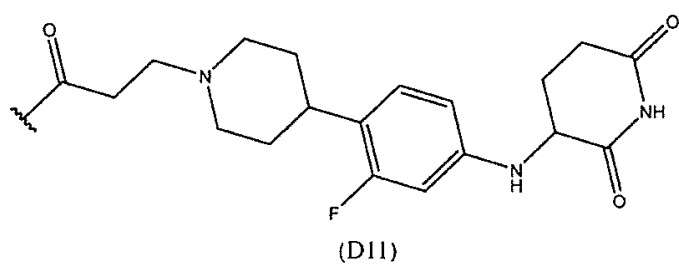
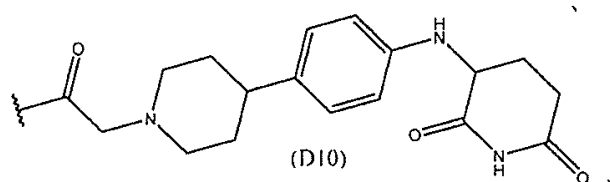
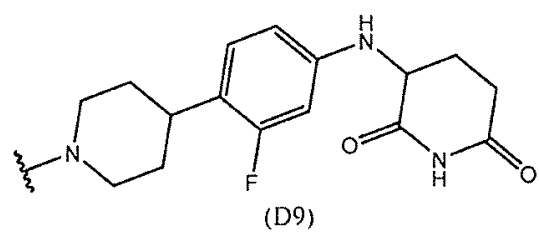
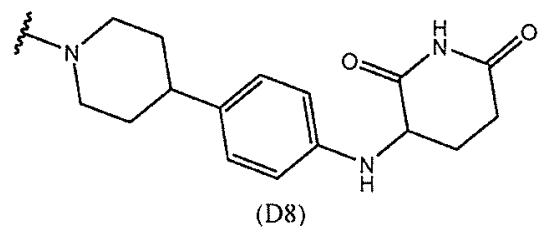
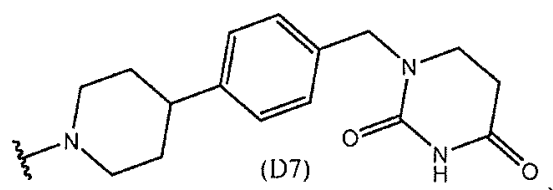
20

30

40

50

【化 2 5 - 2】



10

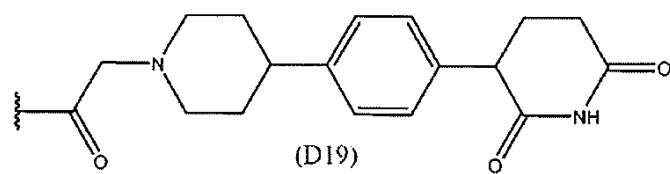
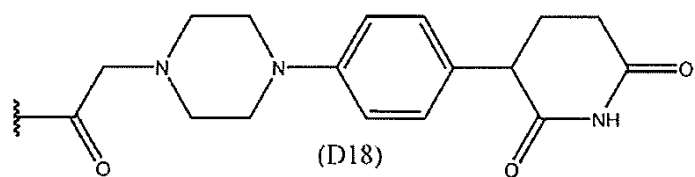
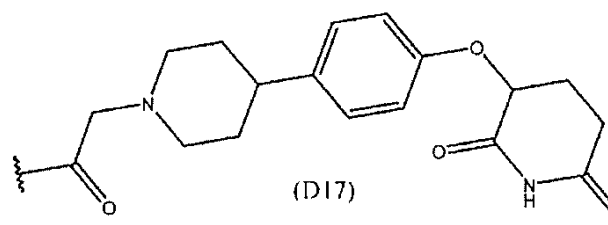
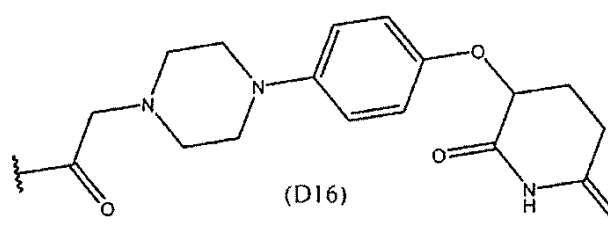
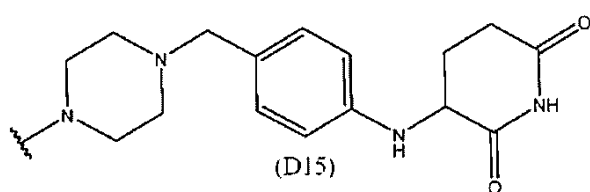
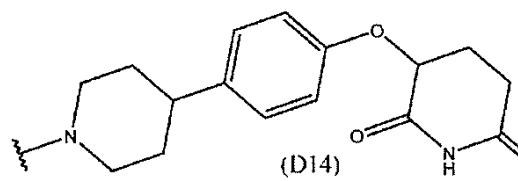
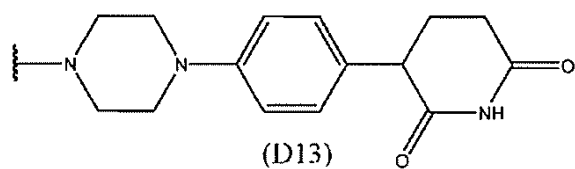
20

30

40

50

【化 2 5 - 3】



10

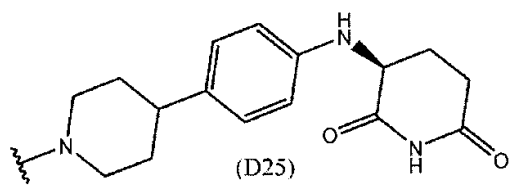
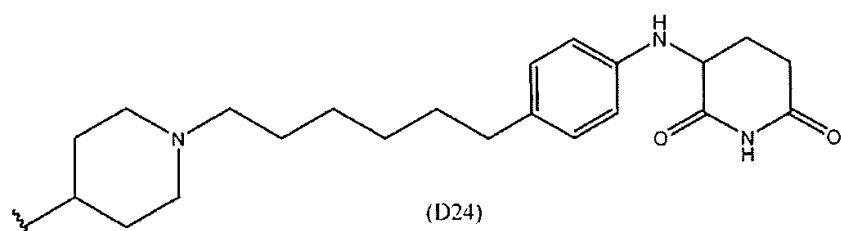
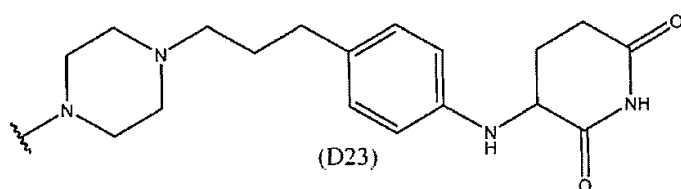
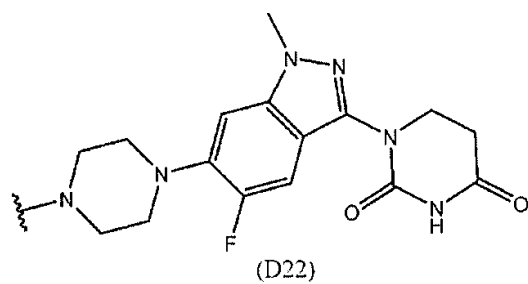
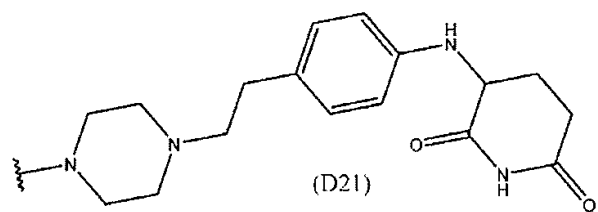
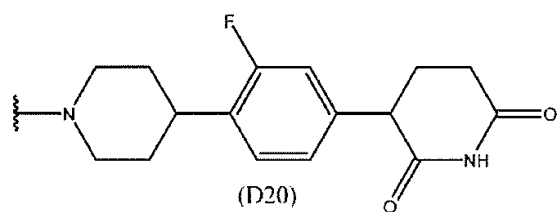
20

30

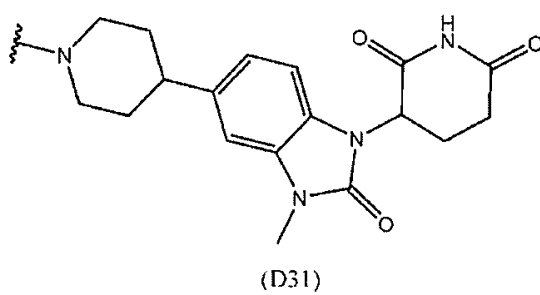
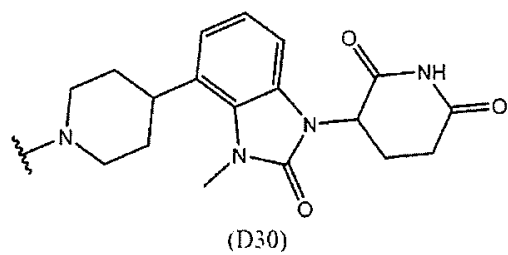
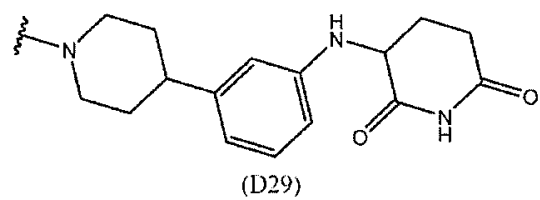
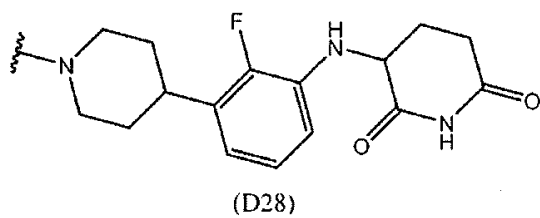
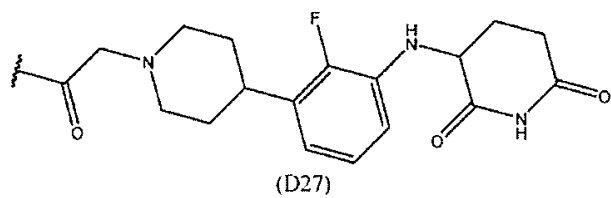
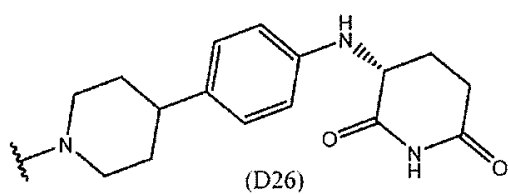
40

50

【化 2 5 - 4】



【化 2 5 - 5】



10

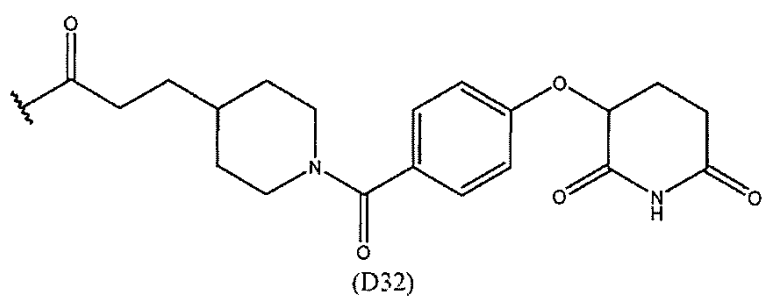
20

30

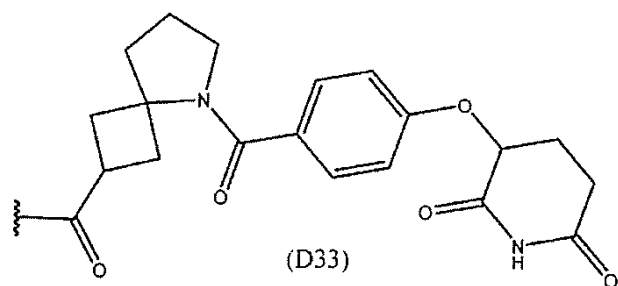
40

50

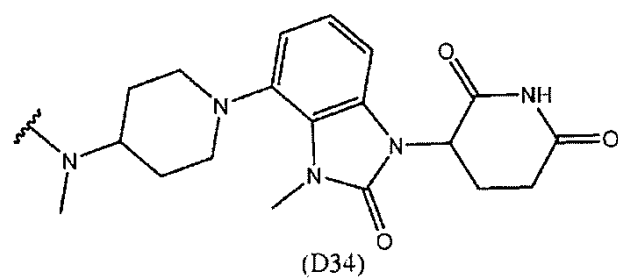
【化 2 5 - 6】



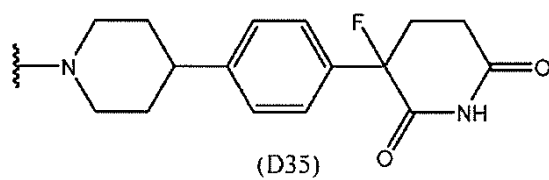
10



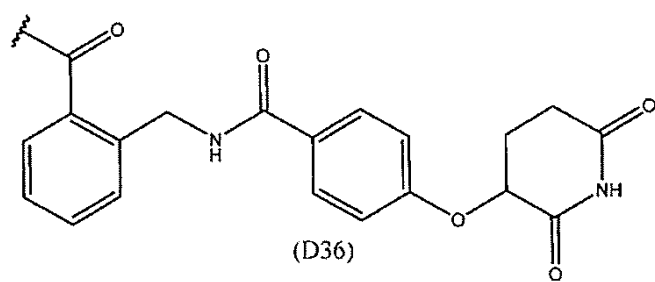
20



30

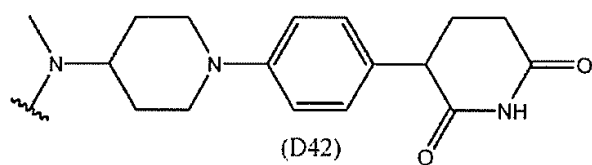
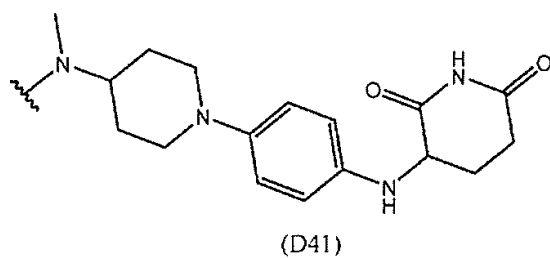
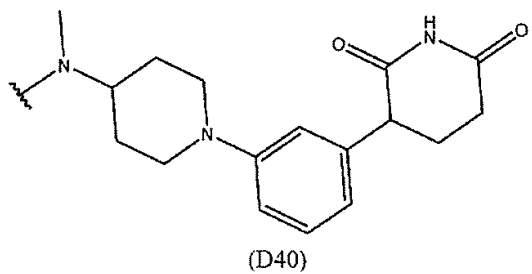
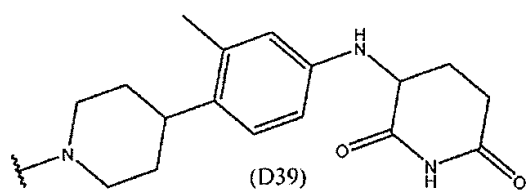
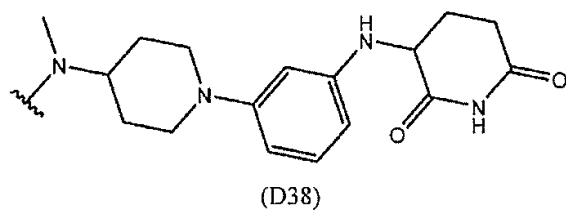
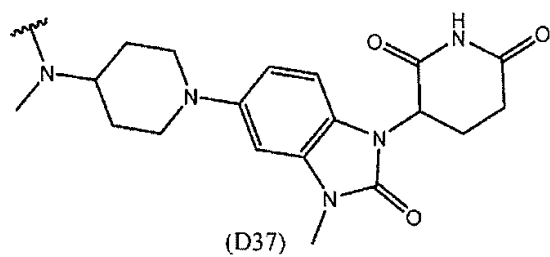


40



50

【化 2 5 - 7】



10

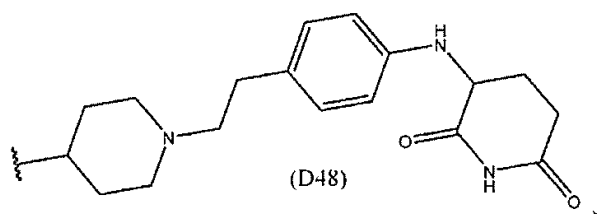
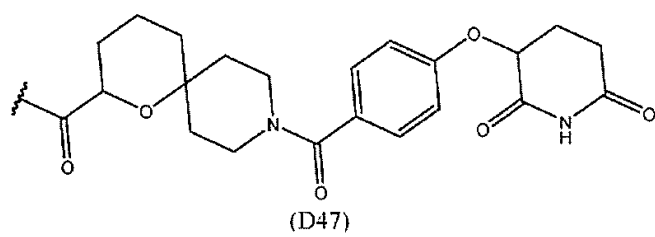
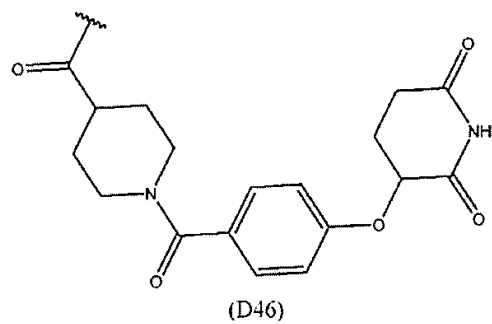
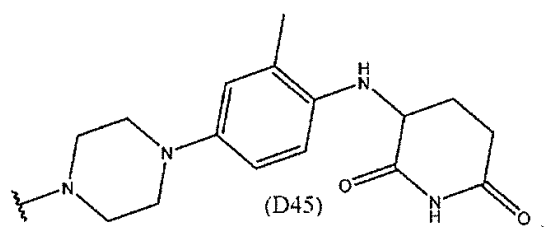
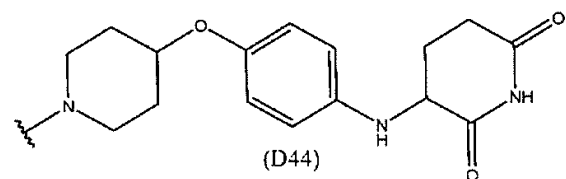
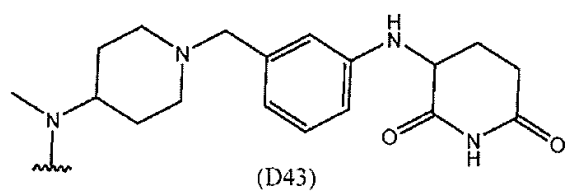
20

30

40

50

【化 2 5 - 8】



10

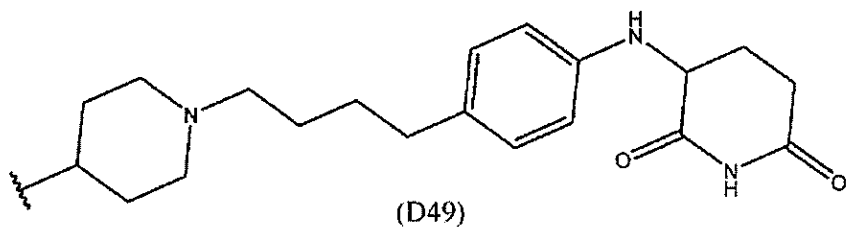
20

30

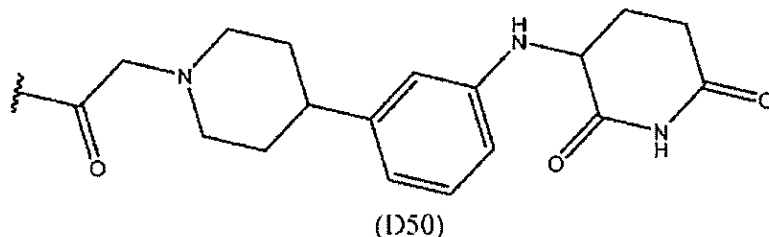
40

50

【化 2 5 - 9】



または



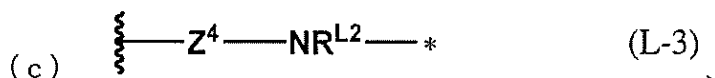
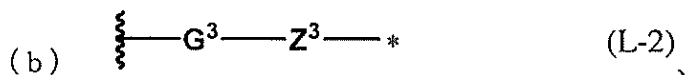
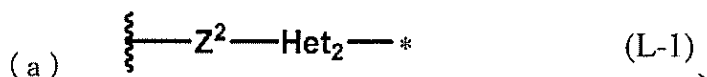
10

【請求項 4 3】

L が、結合、C₁ - 8 アルキルであるか、または式 (L - 1)、(L - 2) もしくは (L - 3) :

20

【化 2 6】



30

によって表され、式中、

Z² が、結合、または 1 つ以上のハロゲンで場合により置換されている C₁ - 4 アルキルであり、

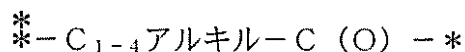
Het₂ が、1 つ以上の R^{L1} によって場合により置換されている 4 ~ 7 員の複素環であり、

G³ が、C₃ - 7 シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員の複素環であり、G³ によって表される前記 C₃ - 7 シクロアルキル及び前記 4 ~ 7 員の複素環が各々、1 つ以上の R^{L3} で場合により置換されており、

40

Z³ が、C₁ - 4 アルキルまたは

【化 2 7】



であり、

50

【化 2 8】

*
*-

が、 G^3 に接続された結合を表し、 $-*$ が、前記 D S M に接続された結合であり、前記 C_{1-4} アルキルが、1 つ以上のハロゲンで場合により置換されており、

Z^4 が、 R^{L4} によって場合により置換されている C_{1-4} アルキルであり、

R^{L1} が、各出現について、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{L2} が、H または C_{1-4} アルキルであり、

R^{L3} が、各出現について、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択され、

R^{L4} が、ハロ、 $-OR^{L5}$ 、またはハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4 ～ 7 員の単環式飽和複素環、もしくは 5 ～ 6 員のヘテロアリールによって場合により置換されている C_{1-4} アルキルであり、前記 C_{3-7} シクロアルキル、前記フェニル、前記 4 ～ 7 員の単環式飽和複素環、及び前記 5 ～ 6 員のヘテロアリールが各々、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロアルコキシから独立的に選択される 1 ～ 3 つの置換基で場合により置換されており、

R^{L5} が、H、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり、

【化 2 9】

~
~-

が、前記 I R A K 4 結合部分への結合を表し、

$-*$ が、前記分解シグナル伝達部位 D S M への結合を表す、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

L が、結合である、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

L が、 C_{1-8} アルキルである、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

L が、式 (L-1)、(L-2) または (L-3) によって提示され、

H e t₂ が、アゼチジニル、ピペリジニル及びピロリジニルから選択され、H e t₂ によって表される前記アゼチジニル、前記ピペリジニル及び前記ピロリジニルが各々、1 つ以上の R^{L1} によって場合により置換されており、

G^3 が、アゼチジニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、 G^3 によって表される前記シクロヘキシル及び前記ピペリジニルが各々、1 つ以上の R^{L3} で場合により置換されている、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

Z^2 が、結合または $-CH_2-$ であり、

Z^3 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、

10

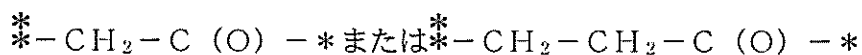
20

30

40

50

【化 3 0】



であり、

Z^4 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である、請求項 4 3 もしくは 4 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

R^{L1} が、H であり、

R^{L2} が、H であり、

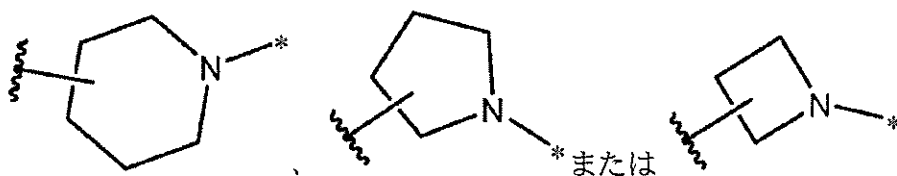
R^{L3} が、H であり、

R^{L4} が、ベンジルである、請求項 4 3 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

L が、式 (L-1) によって表され、Het₂ が、以下の式：

【化 3 1】



のうちの 1 つによって表され、式中、

【化 3 2】



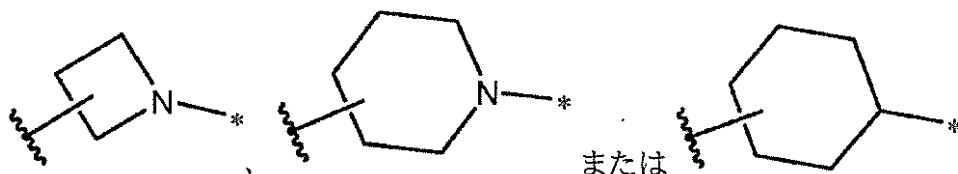
が、 Z^2 への結合を表し、

$-*$ が、前記分解シグナル伝達部位 DSM への結合を表す、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

L が、式 (L-2) によって表され、 G^3 が、以下の式：

【化 3 3】



のうちの 1 つによって表され、式中、

【化 3 4】



が、前記 I R A K 4 結合部分への結合を表し、

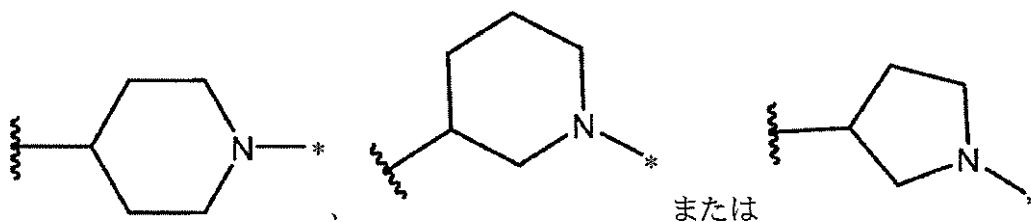
—* が、Z³ への結合を表す、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5 1】

L が、式 (L-1) によって表され、H e t₂ が、

【化 3 5】



20

であり、式中、

【化 3 6】



30

が、Z² への結合を表し、

—* が、前記分解シグナル伝達部位 D S M への結合を表す、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

L が、式 (L-3) によって表され、

Z⁴ が、ベンジルによって場合により置換されている C₁₋₄ アルキルであり、

R^{L2} が、H である、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

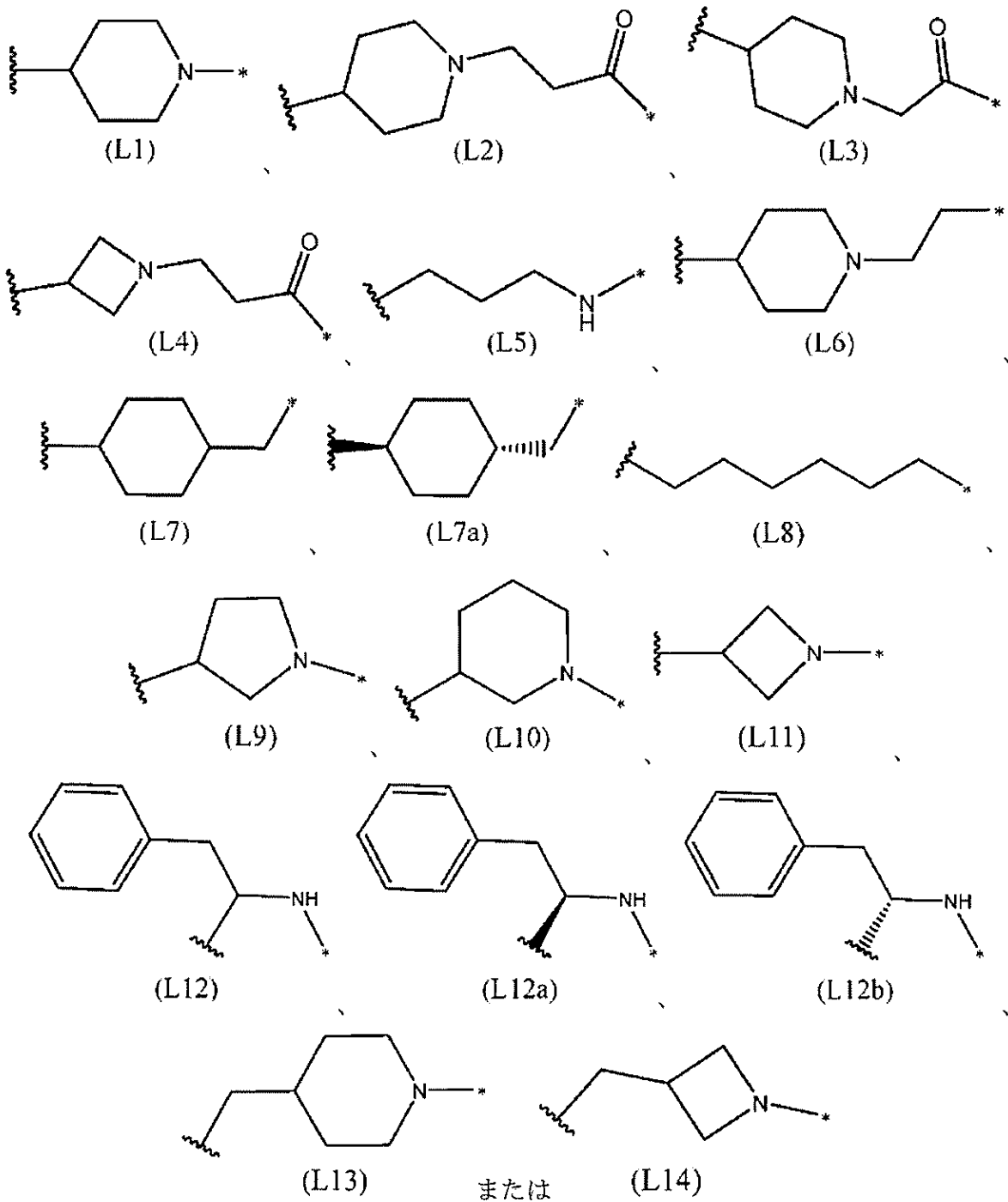
【請求項 5 3】

L が、以下の式：

40

50

【化 3 7】



のうちのいずれか 1 つによって表され、式中、
【化 3 8】



が、前記 I R A K 4 結合部分への結合を表し、

—* が、前記分解シグナル伝達部位 D S M への結合を表す、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

実施例 1～87 のうちのいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

請求項 1～54 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 5 6】

対象における IRAK4 媒介性疾患を治療する方法であって、前記対象に、請求項 1～54 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 55 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 5 7】

前記 IRAK4 媒介性疾患が、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、皮膚エリテマトーデス、強直性脊椎炎、骨粗しょう症、視神経脊髄炎、全身性強皮症、乾癬、皮膚筋炎、アトピー性皮膚炎、化膿性汗腺炎、I 型糖尿病、II 型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、高 IgD 症候群、周期性発熱症候群、クリオピリン関連周期性症候群、シュニッツラー症候群、全身性若年性偶発性関節炎、成人発症スティル病、痛風、偽痛風、SAPHO 症候群、キャッスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、セリアック病、IL-1 受容体拮抗分子欠損症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症及びがんからなる群から選択される、請求項 56 に記載の方法。

20

【請求項 5 8】

前記 IRAK4 媒介性疾患が、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経学的及び神経変性疾患及び／または障害、心血管疾患、アレルギー、喘息、ホルモン関連疾患、虚血性脳卒中、脳虚血、低酸素症、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳症、てんかん、パーキンソン病、ならびに筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される、請求項 56 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2021 年 7 月 7 日に提出された米国仮特許出願第 63/219,167 号及び 2022 年 6 月 21 日に提出された米国仮特許出願第 63/354,020 号に対する優先権を主張する。前述の出願の各々の全内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0002】

インターロイキン-1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4) の分解をターゲティングする特定の薬剤、ならびにそのような薬剤を作製及び使用する方法が提供される。

【背景技術】

【0003】

タンパク質の分解は、細胞の恒常性を維持する高度に調節された不可欠なプロセスである。損傷した、ミスフォールディングした、または過剰なタンパク質の選択的同定及び除去は、ユビキチン-プロテアソーム経路 (UPP) を介して達成される。UPP は、抗原プロセッシング、アポトーシス、オルガネラの生合成、細胞周期、DNA 転写及び修復、分化及び発達、免疫応答及び炎症、神経及び筋肉の変性、神経ネットワークの形態形成、細胞表面受容体、イオンチャネル及び分泌経路の調節、ストレス及び細胞外調節因子に対する応答、リボソーム生合成ならびにウイルス感染を含む、ほぼすべての細胞プロセスの調節の中心である。

40

【0004】

末端リジン残基への E3 ユビキチンリガーゼによる複数のユビキチン分子の共有結合は、タンパク質をプロテアソーム分解の標的とし、そのタンパク質は、小ペプチドへと消化

50

され、最終的には新たなタンパク質の構成単位として機能するその構成アミノ酸へと消化される。インビボでの異なるタンパク質のユビキチン化を促進する600以上のE3ユビキチンリガーゼがあり、これらは、HECTドメインE3、UボックスE3、モノマー環E3、及びマルチサブユニットE3の4つのファミリーに分割され得る。

【0005】

標的タンパク質のユビキチン化を活性化することが可能なキメラ化合物（このキメラ化合物は、ユビキチン化認識要素に共有結合した標的タンパク質結合要素を含む）を使用することによって、ユビキチン-プロテアソーム経路（UPP）を治療介入のために利用できることが知られている。標的タンパク質及びユビキチンリガーゼを結合することが可能であるそのようなキメラ化合物は、UPPを介して標的タンパク質を選択的に分解させ得る。例えば、サリドマイドがセレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合するという発見は、タンパク質の標的破壊のためのキメラ化合物へのサリドマイド及びある特定の誘導体の組み込みを調査する研究につながった。

10

【0006】

タンパク質キナーゼは、腫瘍学、神経学及び免疫学における多くのヒト疾患の発症及び処置において重要な役割を果たす500を超えるタンパク質からなる大きな多重遺伝子族である。キナーゼは、タンパク質、脂質、糖、ヌクレオシド及び他の細胞代謝産物のリン酸化を触媒し、真核細胞生理学のすべての側面において重要な役割を果たす。特に、タンパク質キナーゼ及び脂質キナーゼは、成長因子、サイトカインまたはケモカインなどの細胞外メディエーターまたは刺激に応答して、細胞の活性化、成長、分化及び生存を制御するシグナル伝達事象に関与する。一般に、タンパク質キナーゼは、チロシン残基を優先的にリン酸化するものと、セリン残基及び／またはトレオニン残基を優先的にリン酸化するものの2つの群に分類される。

20

【0007】

キナーゼ、例えば、獲得免疫応答と自然免疫応答とのオーケストレーションに関与するキナーゼは、抗炎症薬の開発のための重要な治療標的である（Cohen, 2009. *Current Opinion in Cell Biology* 21, 1-8）。多くの疾患は、キナーゼ媒介事象によって引き起こされる異常な細胞応答と関連している。特に注目されるキナーゼ標的は、IRAKファミリーのメンバーである。

【0008】

インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）は、炎症を制御する細胞内シグナル伝達ネットワークの調節に重要に関与する（Ringwood and Li, 2008. *Cytokine* 42, 1-7）。IRAKは多くの細胞型で発現され、tol様受容体（TLR）を含む様々な細胞受容体からのシグナルを媒介することができる。

30

【0009】

IRAK1は、IL-1 1型受容体と共免疫沈降するIL-1依存性キナーゼ活性の生化学的精製によって最初に同定された（Cao et al., 1996. *Science* 271 (5252): 1128-31）。IRAK2は、IRAK1に相同な配列のヒト発現配列タグ（EST）データベースの検索によって同定された（Muzio et al., 1997. *Science* 278 (5343): 1612-5）。IRAK3（IRAKMとも呼ばれる）は、IRAK1と有意な相同性を有するポリペプチドをコードするマウスEST配列を使用して同定され、ヒト植物血凝集素活性化末梢血白血球（PBL）cDNAライブラリをスクリーニングした（Wesche et al., 1999. *J. Biol. Chem.* 274 (27): 19403-10）。IRAK4は、ユニバーサルcDNAライブラリのIRAK様配列及びPCRを検索するデータベースによって同定された（Li et al., 2002. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (8): 5567-5572）。

40

【0010】

IRAK4は、インターロイキン-1（IL-1）受容体及びTLR3を除くすべてのtol様受容体（TLR）の下流で活性化される最初のタンパク質キナーゼであり、I

50

【 0 0 1 1 】

【発明の概要】

【 0 0 1 2 】

10

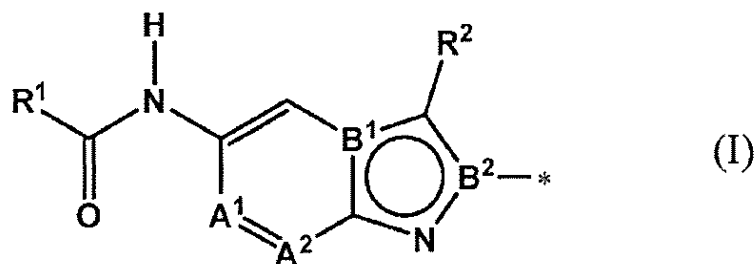
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Lは、IRAKをDSMに共有結合させるリンカーであり、

IRAKは、リンカーLに共有結合している、式(I)によ

合部分であり、

【化 1】



20

30

R^1 は、

40

R² は、水素、C₁ - 4 アルキル、またはハロゲンであり、

50

R^5 は、各出現について、 CN 、ヒドロキシル、 C_1-4 アルキル、オキソ、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 C_1-4 アルコキシ、 $-O-C_1-4$ アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 $-C_1-4$ アルキル- C_3-6 シクロアルキル、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 C_4-7 複素環、ならびに窒素、酸素及び硫黄から独立的に選択される1~2個のヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリールから独立的に選択され、 C_1-4 アルキルは、 CN 、ハロ、 C_1-4 アルコキシ、及びヒドロキシルから独立的に選択される1つ以上の置換基で場合により置換されており、 C_3-6 シクロアルキル及びヘテロアリールは、 C_1-4 アルキル、ヒドロキシル及びハロゲンからなる群から独立的に選択される1~2つの置換基で場合により置換されているか、または2つの R^5 基が、介在する原子と一緒に、フェニル、 C_4-6 炭素環、 C_4-6 複素環、または窒素及び酸素から選択される1個のヘテロ原子を場合により有する7員の架橋環系から選択される環を形成することができ、フェニル、 C_4-6 炭素環及び C_4-6 複素環は各々、1~2つの C_1-4 アルキル、ハロゲンまたは C_1-4 ハロアルキルで場合により置換されており、

R^6 は、水素、 C_1-5 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、窒素及び酸素から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する4~7員の部分的または完全に飽和した複素環、5~10員のスピロ炭素環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~10員の複素環であり、 R^6 によって表される C_1-5 アルキルが、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_1-5 アルキル、 C_1-4 アルコキシ、 C_1-4 ハロアルコキシ、 C_3-6 シクロアルキル、フェニル、窒素及び酸素から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する4~7員の部分的または完全に飽和した複素環、ならびに窒素及び酸素から独立的に選択される1~2個のヘテロ原子を有する完全に飽和した5~8員の架橋複素環系から独立的に選択される1~3つの置換基 R^{6a} で場合により置換されており、 R^6 によって表される C_3-6 シクロアルキルは、ハロゲン、 C_1-4 アルキル、 C_1-4 ハロアルキル、及び C_1-4 アルコキシから独立的に選択される1~3つの置換基 R^{6b} で場合により置換されており、 R^6 によって表される4~7員の部分的または完全に飽和した複素環、5~10員のスピロ炭素環及び5~10員のスピロ複素二環式環系は、 C_1-4 アルキ及びオキソから独立的に選択される1~3つの置換基 R^{6c} で場合により置換されており、 R^{6a} によって表される C_3-6 シクロアルキル、フェニル、4~7員の部分的または完全に飽和した複素環は、1~3つの R^7 で場合により置換されており、

各 R^7 は、オキソ、ハロゲン、 C_1-4 ハロアルキル、及び C_1-4 アルキルから独立的に選択され、

R^8 及び R^9 は各々、水素、 $-C(O)C_1-4$ アルキル、及び C_1-4 アルキルから独立的に選択されるか、または R^8 及び R^9 が組み合わさって、窒素もしくは酸素から選択される1個の追加のヘテロ原子を場合により含有する4~6員の飽和環を形成してもよく、追加の窒素は、 C_1-4 アルキルで場合により置換されているか、

R^{10} 及び R^{11} は各々、水素及び C_1-4 アルキルから独立的に選択され、

$-*$ は、リンカー L への結合を表す。

【0013】

別の態様では、本開示は、対象におけるIRAK4活性の調節及び／またはIRAK4の分解に応答する障害を処置する方法であって、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物を有効量で対象に投与することを含む方法を提供する。本開示には、IRAK4活性の調節及び／またはIRAK4の分解に応答する障害を処置するための医薬品の製造のための、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用も含まれる。また、IRAK4活性の調節及び／またはIRAK4の分解に応答する障害を処置する際に使用するための、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩も提供される。本明細書に記載される化合物及び任意の合成中間体を作製する方法もまた、本開示に含まれる。

【0014】

他の特徴または利点は、以下のいくつかの実施形態の詳細な説明から、また添付の特許

請求の範囲から明らかとなるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、ユビキチン-プロテアソーム経路（UPP）を介したIRAK4タンパク質の選択的ユビキチン化を活性化することが可能であり、IRAK4タンパク質の分解を引き起こす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、IRAK4活性を調節することができる。

【0016】

本開示の化合物、及びその医薬製剤は、例えば、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経性及び神経変性性の疾患、アルツハイマー病、虚血性脳卒中、脳虚血、低酸素症、TBI（外傷性脳傷害）、CTE（慢性外傷性脳症）、てんかん、パーキンソン病（PD）、多発性硬化症（MS）、ならびに筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの、IRAK4機能の媒介による状態及び／または障害の処置または防止において有用であり得る。

10

【0017】

I. 定義

化合物は、標準的な命名法を使用して記載される。別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、関連分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

20

【0018】

「a」及び「an」という用語は、数量の制限を示すものではなく、言及した項目の少なくとも1つの存在を示すものである。値の範囲の列挙は、本明細書において別段の記載がない限り、単にその範囲内に含まれる各々別個の値を個別に参照する簡略的な方法として機能することが意図され、各々別個の値は、本明細書において個別に列挙されているかのように、本明細書に組み込まれる。すべての範囲の端点は、範囲内に含まれ、独立的に組み合わせ可能である。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書において別段の記載がない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、好適な順序で行うことができる。例または例示的な文言（例えば、「など」）の使用は、単に本開示をより良好に例示することを意図したものであり、別段の主張がない限り、本開示の範囲に対して制限を課すものではない。

30

【0019】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した分岐状または非分岐状の炭化水素部位を指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1～20個の炭素原子、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキルは、6～20個の炭素原子を含む。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、またはn-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、アルコキシまたはハロアルキルのアルキル部分（すなわち、アルキル部位）は、上記と同じ定義を有する。「場合により置換されている」として示される場合、アルカンラジカルまたはアルキル部位は、非置換であるか、または1つ以上の置換基（一般に、ペルクロロまたはペルフルオロアルキルなどのハロゲン置換基の場合を除いて、1～3つの置換基）で置換されていてもよい。

40

【0020】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、酸素架橋（すなわち、C₁～4アルキルが本明細書で定義されているとおりである、-O-C₁～4アルキル基）を介して結合した完全に飽和した分岐または非分岐のアルキル部分を指す。アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ

50

基は、約 1～4 個の炭素、より好ましくは約 1～2 個の炭素を有する。

【0021】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、6～10 個の炭素原子を含有する炭素環式（全炭素）の芳香族単環式または二環式環系を指す。6～10 員のアリール基の例としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【0022】

「架橋環系」という用語は、本明細書で使用される場合、環の 2 つの隣接しない原子が、C、N、O、及び S から選択される 1 つ以上（好ましくは 1～3 個）の原子によって接続（架橋）される、環系である。一実施形態では、架橋環系は、6～8 個の環員を有する。

10

【0023】

「縮合環系」という用語は、本明細書で使用される場合、2 つの隣接する環原子を共有する 2 つの環構造を有する環系である。一実施形態では、縮合環系は、8～12 個の環員を有する。

【0024】

「スピロ環系」という用語は、本明細書で使用される場合、1 つの環原子を共有する 2 つの環構造を有する環系である。一実施形態では、スピロ環系は、5～8 個の環員を有する。

【0025】

「シクロアルキル」という用語は、3～7 個の炭素原子、3～6 個の炭素原子、または 5～7 個の炭素原子を持つ部分的または完全に飽和した単環式または二環式またはスピロ炭化水素基を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～6 員の完全に飽和した単環式シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル）である。

20

【0026】

本明細書で使用される場合、「炭素環 (carbocycle)」または「炭素環式環 (carbocyclic ring)」という用語は、3～10、3～8、3～7、3～5、3～6、4～6、5～7 または 7～10 個の炭素原子の飽和または部分的に不飽和の（すなわち、非芳香族）単環式または二環式炭化水素基を指す。3～7 員の単環式炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペネンチル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロブタジエニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル及びシクロヘプタトリエニルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式炭素環としては、ビスクロ [2.1.1] ヘキシル、ビスクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスクロ [2.2.1] ヘプテニル、6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1] ヘプチル、2,6,6-トリメチルビスクロ [3.1.1] ヘプチル、スピロ [2.2] ペンタニル及びスピロ [3.3] ヘプタニルが挙げられるが、これらに限定されない。7～10 員の二環式炭素環としては、ビスクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスクロ [2.2.1] ヘプテニル、6,6-ジメチルビスクロ [3.1.1] ヘプチル、2,6,6-トリメチルビスクロ [3.1.1] ヘプチル、スピロ [3.3] ヘプタニル、スピロ [2.5] オクタニル、ビスクロ [3.3.0] オクタニル、ビスクロ [2.2.2] オクタニル、ビスクロ [3.3.1] ノナニル、ビスクロ [3.3.2] デカニル及びデカリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0027】

本明細書で使用される場合、「架橋炭素環式環」という用語は、炭素環の 2 つの隣接しない環原子で接続された環状部分（例えば、ビスクロ [1.1.1] ペンタン、ビスクロ [2.2.1] ヘプタン及びビスクロ [3.2.1] オクタン）を指す。

【0028】

本明細書で使用される場合、「縮合二環式環系」または「縮合炭素二環式環系」という

50

用語は、炭素環の2つの隣接しない環原子で接続された炭素環を指す。縮合二環式環系は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、(1S, 5R)-1-メチルビシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン及び2, 3-ジヒドロ-1H-インデンを含むが、これらに限定されない。

【0029】

本明細書で使用される場合、「スピロ炭素環式環」という用語は、両方の環が1つの共通の炭素原子を共有する二環系を意味する。スピロ炭素環式環の例としては、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[3.4]オクタン等が挙げられる。

【0030】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る（置換基として好ましいハロゲンは、フッ素及び塩素である）。

【0031】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」または「ハロ置換アルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基を指し、水素原子のうち少なくとも1つが、ハロ原子によって置き換えられている。ハロアルキル基は、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはペルハロアルキルを含むポリハロアルキルであり得る。モノハロアルキルは、アルキル基内に1個のヨード、ブロモ、クロロまたはフルオロを有し得る。ジハロアルキル基及びポリハロアルキル基は、アルキル内に2個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有し得る。典型的には、ポリハロアルキル基は、最高9個、または8個、または7個、または6個、または5個、または4個、または3個、または2個のハロ基を含有する。ハロアルキルの非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。ペルハロアルキル基は、すべての水素原子がハロ原子で置き換えられたアルキル基を指す。

【0032】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、酸素架橋（すなわち、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキルが本明細書で定義されているとおりである、 $-O-C_{1\sim4}$ ハロアルキル基）を介して結合した完全に飽和した分岐または非分岐のハロアルキル部分を指す。

【0033】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、O、N及びSから独立的选择される1~4個のヘテロ原子を有する、芳香族の5~6員単環式または8~10員二環式の環系であって、Nが、酸化されるか（例えば、N(O)）または四級化され得、Sが、場合により酸化されてスルホキシド及びスルホンとなり得るものを指す。

【0034】

「5~6員のヘテロアリール」または「5~6員の単環式ヘテロアリール」の例は、ピロリル、フラニル、チオフェニル（またはチエニル）、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル等を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、5~6員のヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピラゾリル、チエニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びチアゾリルから選択される。いくつかの実施形態では、5~6員のヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、及びチエニルから選択される。

【0035】

10

20

30

40

50

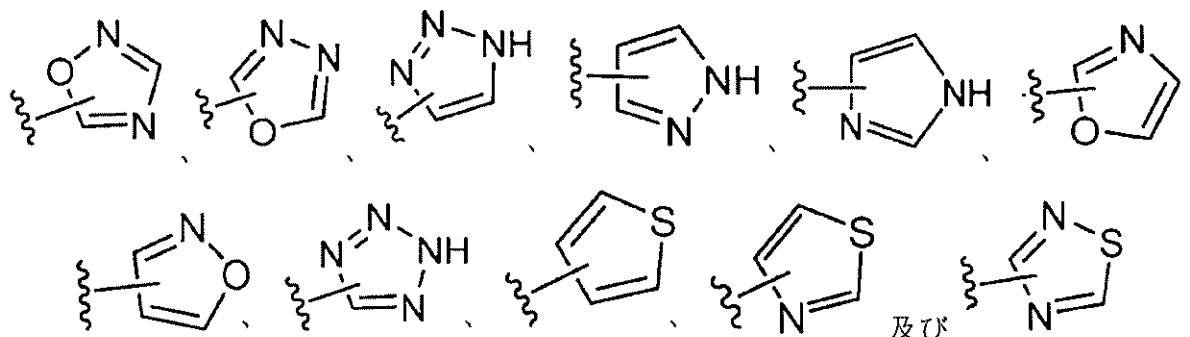
5員ヘテロアリーの例としては、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びテトラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。8～10員の二環式ヘテロアリーの例としては、イミダゾールチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、イミダゾ〔2, 1-b〕チアゾリル、インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリル、イソインドリル、2λ²-イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、プリニル、チエノピリジニル、及びチエノ〔3, 2-b〕ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。9～10員の二環式ヘテロアリーの例としては、イミダゾピリジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、インダゾリル、2H-インダゾリル、インドリル、イソインドリル、2λ²-イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、プリニル、チエノピリジニル、及びチエノ〔3, 2-b〕ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0036】

いくつかの実施形態では、5員ヘテロアリールは、
【化2】

20

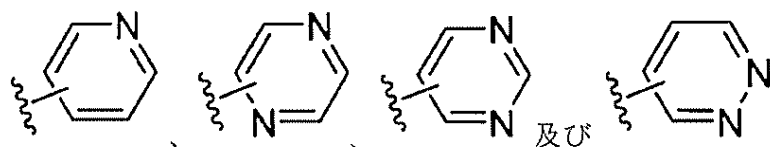


30

から選択される。

【0037】

いくつかの実施形態では、6員ヘテロアリールは、
【化3】



40

から選択される。

【0038】

9～10員のヘテロアリーの例としては、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、キノキサリニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジニル、イソチアゾロ〔4, 3-b〕ピリジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニル、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジニル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、チエノ〔2, 3-b〕ピラジニル、1H-ベンゾ〔d〕イミダゾリル、ベンゾ〔

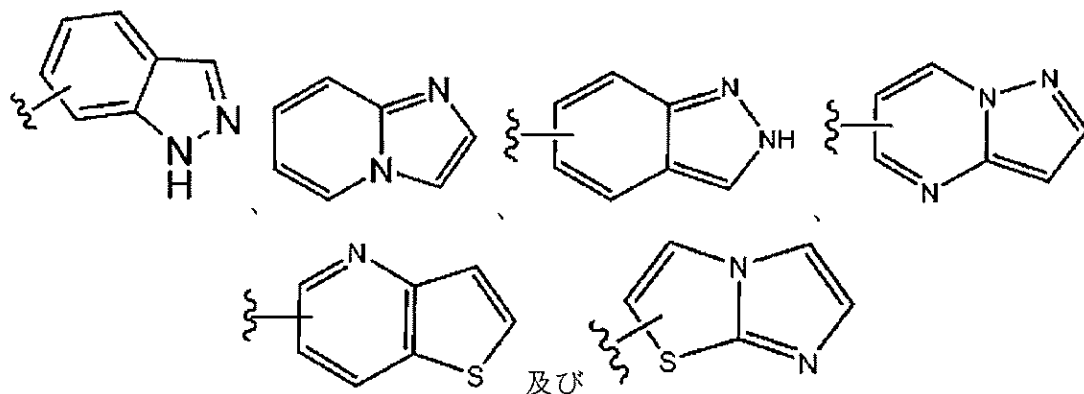
50

d] チアゾリル、1, 6-ナフチリジニル、及び1, 5-ナフチリジニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、9～10員のヘテロアリールは、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、イソチアゾロ[4, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、チエノ[2, 3-b]ピラジニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、1, 6-ナフチリジニル、1, 5-ナフチリジニル、及び2H-インダゾリルから選択される。

【0039】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、

【化4】



及び

から選択される8～9員の二環式ヘテロアリールである。

【0040】

「複素環」または「単環式複素環」という用語は、部分的または完全に飽和しており、かつ硫黄、酸素及び／または窒素から独立的に選択される1～2個のヘテロ原子を含有する単環式環を指す。単環式複素環は、オクタニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、1, 4-ジオキサニル、モルホリニル、1, 4-ジチアニル、ピペラジニル、ピペリジニル、1, 3-ジオキサラニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、オキサチオラニル、ジチオラニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジチアニル、オキサチアニル、チオールホリニル、チオールホリニル1, 1二酸化物、テトラヒドロ-チオピラン1, 1-二酸化物、1, 4-ジアゼパニルを含むが、これらに限定されない。

【0041】

いくつかの実施形態では、単環式複素環は、

10

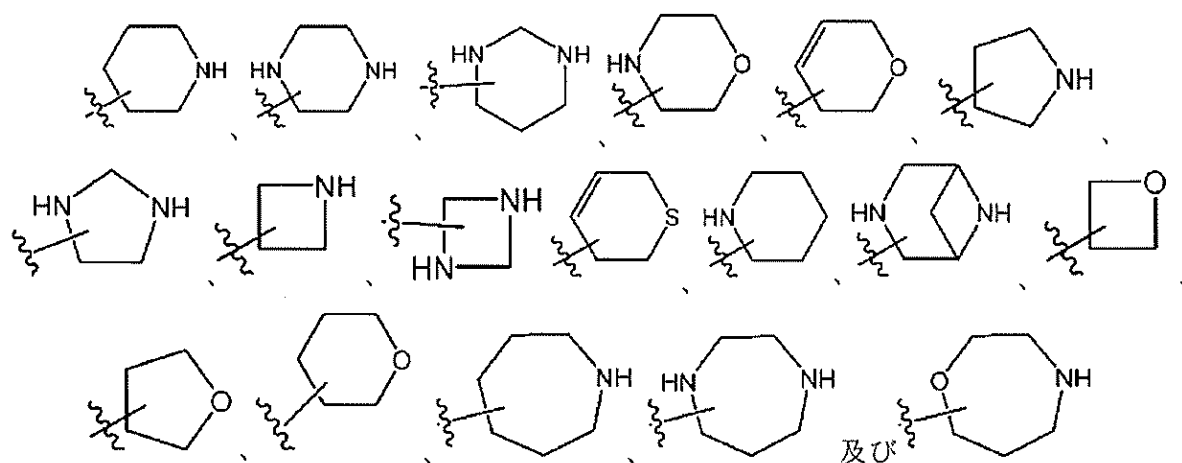
20

30

40

50

【化 5】



10

から選択される。

【0042】

「二環式複素環」という用語は、部分的または完全に飽和しており、かつ硫黄、酸素及び／または窒素から独立的に選択される1～2個のヘテロ原子を含有する二環式環を指す。二環式複素環は、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン及びピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを含む。

20

【0043】

本明細書で使用される場合、「スピロ二環式複素環」という用語は、1つの環原子が共通している2つの環構造を有する完全に飽和した二環式複素環系を指す。一実施形態では、スピロ二環式複素環は、7～11個の環員を有する。

【0044】

「部分的または完全に飽和した複素環」という用語は、部分的または完全に飽和しており、単環、二環式環（縮合複素環式環を含む）またはスピロ環として存在し得る非芳香族環を指す。別段の規定がない限り、複素環式環は、概して、硫黄、酸素及び／または窒素から独立的に選択される1～3個のヘテロ原子（好ましくは1、2または3個のヘテロ原子）を含有する3～7員環である。部分的に飽和したまたは完全に飽和した複素環式環は、エポキシ、アジリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、1H-ジヒドロイミダゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピラゾリジニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、オキサジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1, 1-ジオキシド、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン等の基を含む。部分的に飽和した複素環は、ピリジン-2(1H)-オンを含むが、これに限定されない。部分的に飽和した複素環式環は、複素環式環がアリールまたはヘテロアリール環に縮合した基（例えば、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル（もしくは2, 3-ジヒドロインドリル）、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェニル、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾリル、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-b]ピラジニル）も含む。

30

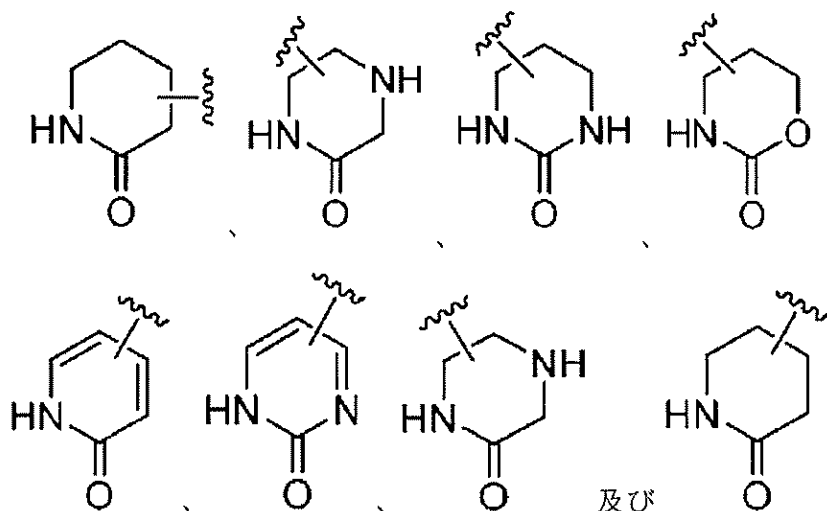
40

【0045】

いくつかの実施形態では、部分的または完全に飽和した複素環は、

50

【化 6】



10

から選択される。

【0046】

20

本明細書で使用される場合、「架橋複素環式環系」という用語は、5～10員の環式環系内の少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、またはそれらの組み合わせ）を含有する複素環の2個の隣接しない環原子で接続された5～10員の複素二環式部分を指す。「架橋複素環式環系」の例としては、2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン、3-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン、2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン、及び2,6-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

本明細書で使用される場合、「縮合複素二環式環系」とは、2個つの隣接する環原子と、O、N及びSから選択されるヘテロ原子である環原子を含有する環のうちの少なくとも1つとを共有する2つの環系を指す。縮合複素二環式環系の例としては、1,3-ジヒドロイソベンゾフラン、4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、2-オキサビシクロ[2.1.0]ペンタン、インドリン-2-オン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン、クロマン、イソクロマン、4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1H-ピラゾール、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン、または3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンが挙げられるが、これらに限定されない。部分的に飽和した複素環式環は、複素環式環がアリールまたはヘテロアリール環に縮合した基（例えば、2,3-ジヒドロベンゾフラン、インドリニル（または2,3-ジヒドロインドリル）、2,3-ジヒドロベンゾチオフェニル、2,3-ジヒドロベンゾチアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ

30

40

50

ピリド [3, 4-b] ピラジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ピラゾロ [5, 1-b] [1, 3] オキサジン等も含む。いくつかの実施形態では、「縮合複素二環式環系」は、縮合二環式ヘテロアリアルを指す。

【0048】

いくつかの実施形態では、「7～10員の縮合複素二環式環系」という用語は、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン、イソチアゾロ [4, 3-b] ピリジン、ピロロ [1, 2-a] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン、チエノ [2, 3-b] ピラジン、1H-ベンゾ [d] イミダゾール、ベンゾ [d] チアゾール、1, 6-ナフチリジン及び1, 5-ナフチリジンなどの7～10員の二環式ヘテロアリアルに限定される。

10

【0049】

本明細書で使用される場合、「スピロ複素二環式環系」という用語は、両方の環が1つの共通の原子を共有する二環系を意味する。スピロ複素二環式環系の例としては、オキサスピロ [2. 4] ヘプタニル、5-オキサスピロ [2. 4] ヘプタニル、4-オキサスピロ [2. 4] ヘプタン、4-オキサスピロ [2. 5] オクタニル、6-オキサスピロ [2. 5] オクタニル、オキサスピロ [2. 5] オクタニル、オキサスピロ [3. 4] オクタニル、オキサスピロ [ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2, 3'-オキセタン] -1-イル、オキサスピロ [ビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6, 1'-シクロブタン] -7-イル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカニル、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル、7-アザスピロ [3. 5] ノナン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、8-アザスピロ [4. 5] デカン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、5-アザスピロ [2. 5] オクタン、4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン、5-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン、6-オキサ-1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、3-アザスピロ [5. 5] ウンデカニル、3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル等が挙げられる。

20

【0050】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、-OH基を指す。

30

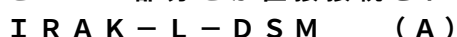
【0051】

「オキソ」(=O)という用語は、炭素原子または硫黄原子に二重結合によって接続された酸素原子を指す。例としては、カルボニル基、スルフィニル基、またはスルホニル基(-C(O)-、-S(O)-または-S(O)₂-)、例えば、ケトン、アルデヒド、または酸、エステル、アミド、ラクトン、もしくはラクタム基の一部などが挙げられる。

【0052】

本明細書で使用される場合、基/可変要素(例えば、L、Z¹、Z²など)が「結合」として定義される場合、それは、基/可変要素に結合した2つの部分が互いに直接接続されていることを意味する。例えば、式(A)のLが結合である場合、それは、IRAK部分とDSM部分とが直接接続されていることを意味する。

40



【0053】

本明細書で使用される場合、「場合により置換されている」という語句は、「置換または非置換」という語句と互換的に使用される。一般に、「場合により置換されている」という用語は、所与の構造中の水素ラジカルを、規定の置換基のラジカルで置き換えることを指す。具体的な置換基は、化合物についての定義及び説明、ならびにそれらの実施例に記載されている。別途示されない限り、場合により置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、すべての位置で同じであっても異なっ

50

ていてもよい。

【0054】

別段の規定がない限り、「本開示の化合物」という用語は、式(A)の化合物、ならびにすべての立体異性体(ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む)、回転体、互変異性体、同位体標識化合物(重水素置換を含む)、及び固有に形成された部位(例えば、多形、溶媒和物及び／または水和物)を指す。塩を形成することが可能である部分が存在する場合、塩、特に薬学的に許容される塩も同様に含まれる。

【0055】

本明細書に記載される化合物及び中間体は、単離され、化合物自体として使用され得る。代替的に、塩を形成することができる部分が存在する場合、化合物または中間体は単離され、その対応する塩として使用され得る。本明細書で使用される場合、「塩(salt)」または「塩(salts)」という用語は、本開示の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には、特に「薬学的な許容される塩」が含まれる。

10

【0056】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ典型的には生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基及び／またはカルボキシル基またはそれらと同様の基の存在により酸及び／または塩基の塩を形成することが可能である。

【0057】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィロン酸塩(chlorotheophyllonate)、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トリシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩など、無機酸及び有機酸を用いて形成することができる。

20

【0058】

塩を誘導できる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。

【0059】

塩を誘導できる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成され得る。

30

【0060】

塩を誘導できる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表の第Ⅰ列～第ⅩⅠ列の金属が挙げられる。ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅から誘導され、特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

40

【0061】

塩を誘導できる有機塩基としては、例えば一級、二級及び三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等が挙げられる。ある特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート(cholineate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及

50

びトロメタミンが挙げられる。

【0062】

塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論的量の適切な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、もしくはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。そのような反応は、典型的に、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中で行われる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用は、実行可能な場合に望ましい。追加の好適な塩のリストは、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)、及び“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出される。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、本開示は、重水素化された化合物を提供し、その場合、水素に占有されているいずれかまたは複数の位置が、重水素の天然存在度を超える重水素による濃縮を含むことができる。例えば、1つ以上の水素原子が、重水素の天然存在度である0.015%より少なくとも3340倍大きい存在度にて重水素で置き換えられ（すなわち、重水素を少なくとも50.1%導入）、少なくとも3500倍（それぞれの指定されている重水素原子における52.5%の重水素導入）、少なくとも4000倍（60%の重水素導入）、少なくとも4500倍（67.5%の重水素導入）、少なくとも5000倍（75%の重水素）、少なくとも5500倍（82.5%の重水素導入）、少なくとも6000倍（90%の重水素導入）、少なくとも6333.3倍（95%の重水素導入）、少なくとも6466.7倍（97%の重水素導入）、少なくとも6600倍（99%の重水素導入）、または少なくとも6633.3倍（99.5%の重水素導入）大きい存在度にて重水素で置き換えられる。一実施形態では、水素は、すべての位置において、その天然存在度で存在する。

20

30

【0064】

同位体標識された式(A)の化合物は、概して、当業者に公知の従来の技術によって、または、以前に用いられた標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、付随する実施例及び調製物に記載されるものに類似したプロセスによって調製され得る。

【0065】

本開示に係る薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体的に置換され得るもの、例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOを含む。

【0066】

本開示の化合物は、キラル中心を含有し得、したがって、異なる立体異性体形態で存在し得ることが、当業者によって認識されるであろう。本明細書で使用される場合、「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本開示の所定の化合物について存在し得る様々な立体異性体構成のいずれかを指す。置換基が炭素原子のキラル中心で結合し得ることは理解されている。したがって、本開示は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、またはラセミ体を含む。

40

【0067】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合のラセミ混合物を指定するために使用される。本開示の化合物の立体化学を指定する際、2つのキラル中心の相対配置及び絶対配置が既知である単一の立体異性体

50

は、従来の R S 系を使用して指定され（例えば、（1 S，2 S））、相対配置は既知であるが絶対配置が未知である単一の立体異性体は、星印を用いて指定され（例えば、（1 R^{*}，2 R^{*}））、ラセミ体は 2 文字で指定される（例えば、（1 R，2 R）及び（1 S，2 S）のラセミ混合物としての（1 R S，2 R S）、（1 R，2 S）及び（1 S，2 R）のラセミ混合物としての（1 R S，2 S R））。

【0068】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも 2 個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S 系に従って規定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、R または S のいずれかによって規定され得る。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウム D 線の波長で平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて（+）または（-）と指定され得る。代替的に、分割された化合物は、キラル HPLC を介した、対応するエナンチオマー／ジアステレオマーに対するそれぞれの保持時間によって定義され得る。

10

【0069】

本明細書に記載のある特定の化合物は、1 つ以上の不斉中心または軸を含有し、したがって、絶対立体化学の観点から（R）－または（S）－として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じ得る。

【0070】

別段の規定がない限り、本開示の化合物は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態及び中間体混合物を含む、そのような可能性のある立体異性体をすべて含むことを意図する。光学的に活性な（R）及び（S）立体異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技法を使用して分解（例えば、良好な分離を達成するために、適切な溶媒または溶媒の混合物を使用する、DAICEL Corp. から入手可能な CHIRALPAK（登録商標）及び CHIRALCEL（登録商標）などのキラル SFC または HPLC クロマトグラフィーカラムで分離）され得る。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E または Z 配置であり得る。化合物が、二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シスまたはトランス配置を有し得る。すべての互変異性形態も含まれることが意図される。

20

【0071】

本明細書で使用される場合、「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、所定の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。

30

【0072】

本明細書で使用される場合、「患者」、「対象」または「個体」は、互換的に使用され、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかを指す。この用語には、ヒトなどの哺乳類が含まれる。典型的には、動物は、哺乳類である。対象はまた、例えば、霊長類（例えば、ヒト；オスまたはメス（男性または女性））、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥などを指す。ある特定の実施形態では、対象は、霊長類である。好ましくは、対象は、ヒトである。

40

【0073】

「薬学的に許容される」という語句は、物質、組成物、または剤形が、製剤に含まれる他の成分及び／またはそれを用いて処置される哺乳動物と、化学的及び／または毒物学的に適合しなければならないことを示す。

【0074】

本明細書で使用される場合、何らかの疾患または障害についての「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、疾患、状態、または障害に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを指し、症状もしくは合併症の発症を防止するための本開示の化合物の投与、症状もしくは合併症の軽減、または疾患、状態もしくは障害の排除を含む。

50

【0075】

本明細書で使用される場合、「脳卒中」という用語は、当該技術分野で通常受け入れられる意味を有する。この用語は、原因に関係なく、血流障害に関連する神経学的欠陥の発症を広く指すことができる。可能性のある原因としては、血栓症、出血及び塞栓症が挙げられるが、これらに限定されない。「虚血性脳卒中」という用語は、より具体的に、限定された範囲のものであり、かつ血流の閉塞によって引き起こされる脳卒中の一種を指す。

【0076】

本明細書で使用される場合、対象が処置「を必要とする」というのは、そのような対象（好ましくはヒト）が、そのような処置から生物学的に、医学的に、または生活の質において利益を得る場合である。

10

【0077】

本明細書で使用される場合、「同時投与する」という用語は、個体の血液中における2つの活性剤の存在を指す。同時投与される活性剤は、同時にまたは連続して送達され得る。

【0078】

「併用療法」または「と組み合わせて」または「薬学的組み合わせ」という用語は、本開示で記載される治療的状態または障害を処置するための2つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、固定比の活性成分を有する単一のカプセルなどの、実質的に同時の方法でのこれらの治療剤の同時投与を包含する。代替的に、そのような投与は、各活性成分用の複数の容器または別個の容器（例えば、カプセル、粉末、及び液体）における同時投与を包含する。粉末及び／または液体は、投与前に所望の用量まで再構成または希釈することができる。さらに、そのような投与はまた、特定の時間制限なしに、互いの前に、同時に、または連続して投与される各種類の治療剤の使用も包含する。各場合において、治療レジメンは、本明細書に記載される状態または障害を処置する際に薬物併用の有益な効果を提供する。

20

【0079】

II. 本開示の化合物

本開示の化合物は、E3リガーゼ（例えば、セレブロンタンパク質）に結合することができる分解シグナル伝達部分（DSM）、IRAK4結合またはターゲティング部分、及び場合によりDSMをIRAK4結合またはターゲティング部分に共有結合させるリンカーを含む。

30

【0080】

第1の実施形態では、本開示の化合物は、

式(A)：

IRAK-L-DSM (A)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、ここで、式(A)のIRAK、L、及びDSM部分は、上記の第1の態様に記載のとおりである。いくつかの実施形態では、式(A)中のDSM、IRAK、及びリンカー部分は、以下に記載されるとおりである。

40

【0081】

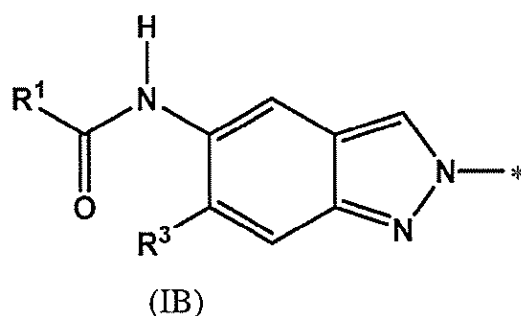
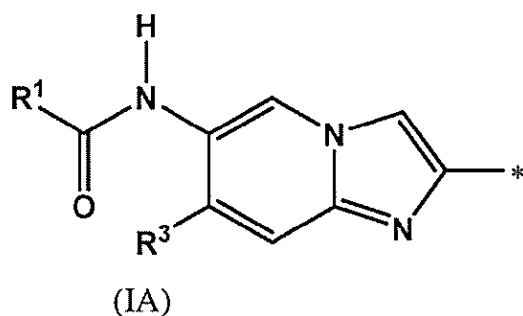
A. IRAK4結合またはターゲティング部分

本開示の第2の実施形態では、式(A)の化合物について、

IRAKは、式(IA)または(IB)：

50

【化 7】



10

によって表される IRAK 4 結合部分、またはその薬学的に許容される塩であり、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。

【0082】

本開示の第 3 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA) または (IB) によって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^1 は、1～3 つの R^5 で場合により置換されているフェニル、1～2 個の窒素原子を有する 5 員または 6 員のヘテロアリール（当該ヘテロアリールは、1～3 つの R^5 で場合により置換されている）、及び 1、2 または 3 個の窒素原子を有する 9～10 員の二環式ヘテロアリール（当該環系は、1～3 つの R^5 で場合により置換されている）から選択され、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。

20

【0083】

本開示の第 4 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA) または (IB) によって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^1 は、1～2 つの R^5 で場合により置換されているオキサゾール、1～2 つの R^5 で場合により置換されているフェニル、1～2 つの R^5 で場合により置換されているピラゾール、1～2 つの R^5 で場合により置換されているピリジン、1～2 つの R^5 で場合により置換されているピリミジン、及び 1～2 つの R^5 で場合により置換されているピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンから選択され、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～2 つの R^5 で場合により置換されているオキサゾール、1～2 つの R^5 で場合により置換されているフェニル、1～2 つの R^5 で場合により置換されているピラゾール、1～2 つの R^5 で場合により置換されているピリミジン、及び 1～2 つの R^5 で場合により置換されているピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンから選択され、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。

30

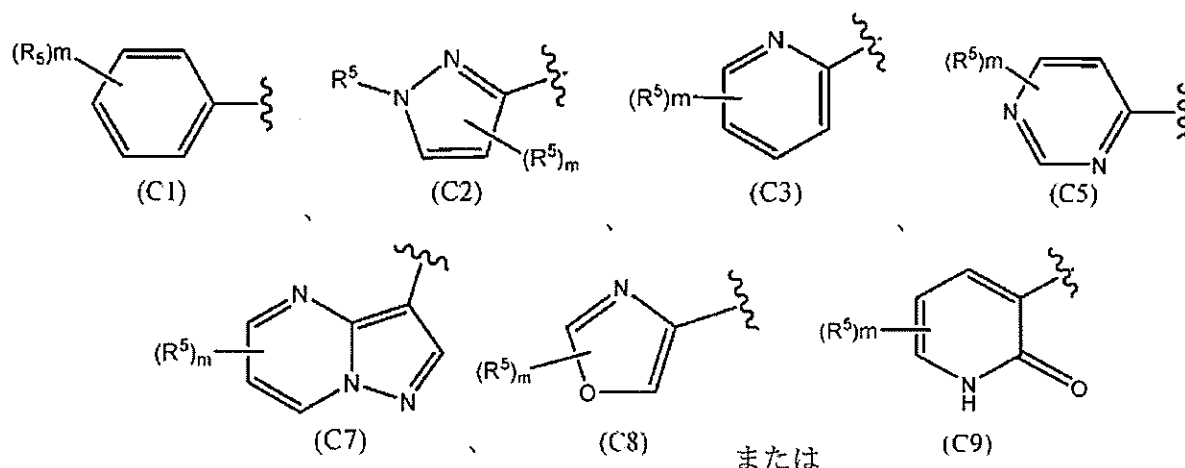
【0084】

本開示の第 5 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA) または (IB) によって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^1 は、以下の式：

40

50

【化 8】



10

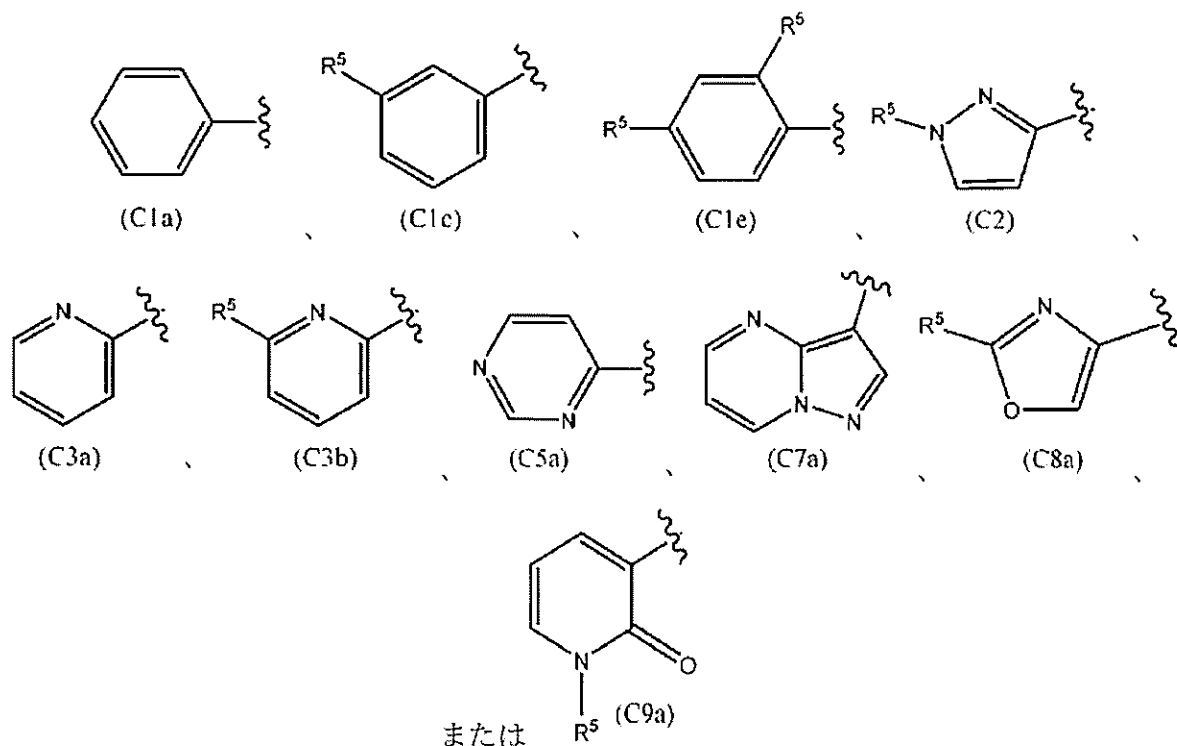
のうちの1つによって表され、 m は、0、1または2であり、他の可変要素の定義は、第1の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、式(C1)、(C2)、(C3)、(C5)、(C7)または(C8)によって表され、他の可変要素の定義は、第1の実施形態で定義されているとおりである。

20

【0085】

本開示の第6の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAKは、式(I)、(IA)または(IB)によって表されるIRAK4結合部分であり、式中、 R^1 は、以下の式：

【化 9】



30

40

のうちの1つによって表され、他の可変要素の定義は、第1の実施形態で定義されている

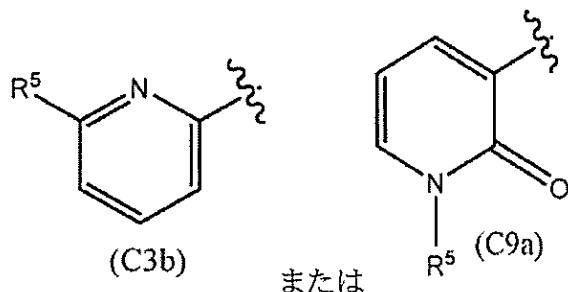
50

とおりである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、式(C1a)、(C1c)、(C1e)、(C2)、(C3a)、(C3b)、(C5a)、(C7a)または(C8a)によって表され、他の可変要素の定義は、第1の実施形態で定義されているとおりである。

【0086】

本開示の第7の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAKは、式(I)、(IA)または(IB)によって表されるIRAK4結合部分であり、式中、 R^1 は、以下の式：

【化10】



10

によって表され、他の可変要素の定義は、第1の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、式(C3b)によって表され、他の可変要素の定義は、第1の実施形態で定義されているとおりである。

20

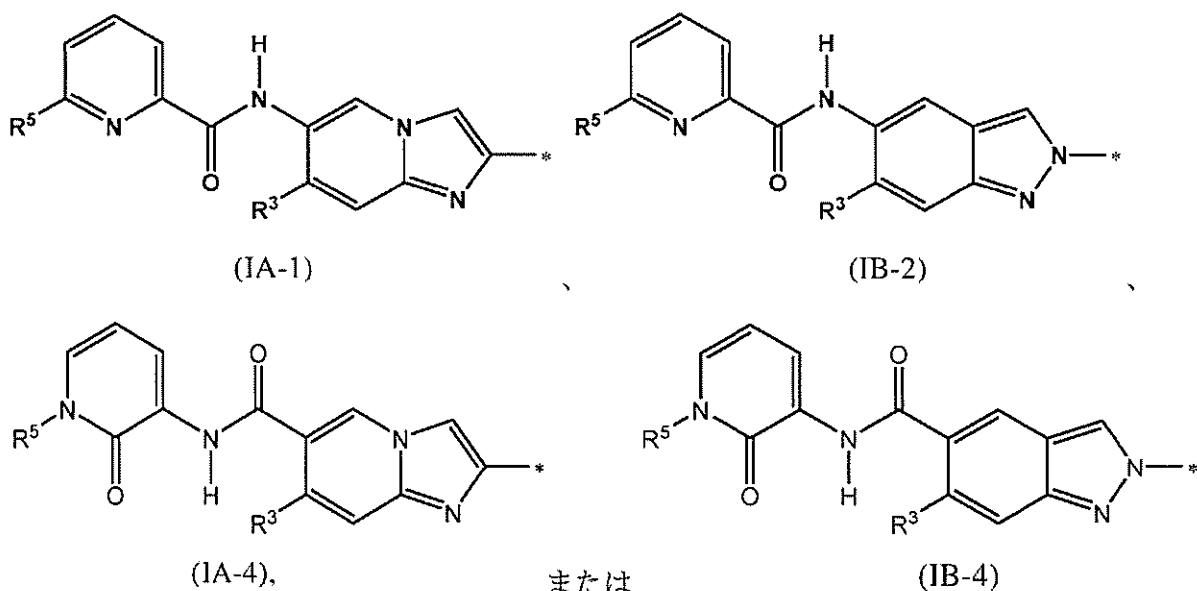
【0087】

本開示の第8の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAKは、式(I)、(IA)または(IB)によって表されるIRAK4結合部分であり、式中、 R^2 は、水素であり、他の可変要素の定義は、第1、第2、第3、第4、第5、第6または第7の実施形態で定義されているとおりである。

【0088】

本開示の第9の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAKは、以下の式：

【化11】



30

40

のうちの1つによって表されるIRAK4結合部分であり、他の可変要素の定義は、第1

50

の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、IRAK 4 結合部分は、式 (IA-1) または (IB-2) によって表され、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。

【0089】

本開示の第 10 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA)、(IB)、(IA-1) または (IB-2) のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^3 は、 C_{1-4} アルキルまたは $-OR^6$ であり、 C_{1-4} アルキルは、少なくとも 1 つのハロゲンで場合により置換しており、 R^6 は、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または窒素及び酸素から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～7 員の完全に飽和した複素環であり、 R^6 によって表される C_{1-5} アルキルは、1～3 つのハロゲンで場合により置換されており、 R^6 によって表される C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、及び C_{1-4} アルコキシから独立的に選択される 1～3 つの置換基 R^6b で場合により置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 C_{1-4} アルキルまたは $-OR^6$ であり、 C_{1-4} アルキルは、少なくとも 1 つのハロゲンで場合により置換されており、 R^6 は、 C_{1-5} アルキルであり、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 または第 8 の実施形態で定義されているとおりである。

10

【0090】

本開示の第 11 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA)、(IB)、(IA-1) または (IB-2) のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^3 は、 $-CF_3$ または $-O-CH(CH_3)_2$ であり、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7 または第 8 の実施形態で定義されているとおりである。

20

【0091】

本開示の第 12 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA)、(IB)、(IA-1) または (IB-2) のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^3 は、 $-O-CH(CH_3)_2$ であり、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、

または第 8 の実施形態で定義されているとおりである。

30

【0092】

本開示の第 13 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA)、(IB)、(IA-1) または (IB-2) のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^5 は、各出現について、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル及び C_{3-4} シクロアルキルから独立的に選択され、当該 C_{3-4} シクロアルキルは、1 つのハロで場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 10、第 11 または第 12 の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、各出現について、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 10、第 11 または第 12 の実施形態で定義されているとおりである。

40

【0093】

本開示の第 14 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (I)、(IA)、(IB)、(IA-1) または (IB-2) のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^5 は、各出現について、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 F 、シクロプロピル、及び

50

【化 1 2】



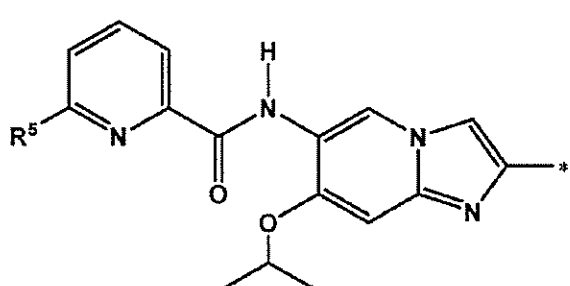
から独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 10、第 11 または第 12 の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、各出現について、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 及び F から独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第 1、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 10、第 11 または第 12 の実施形態で定義されているとおりである。

10

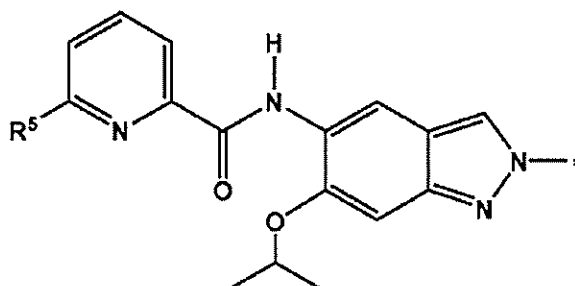
【0094】

本開示の第 15 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、次式：

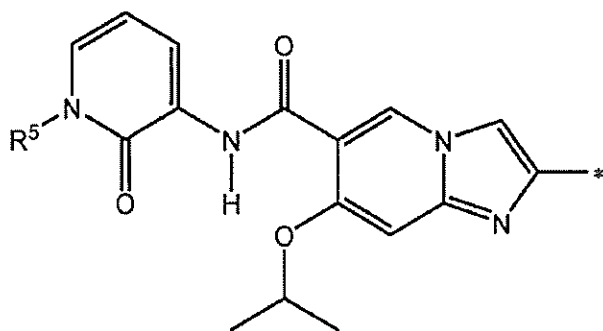
【化 1 3】



(IA-1a)、

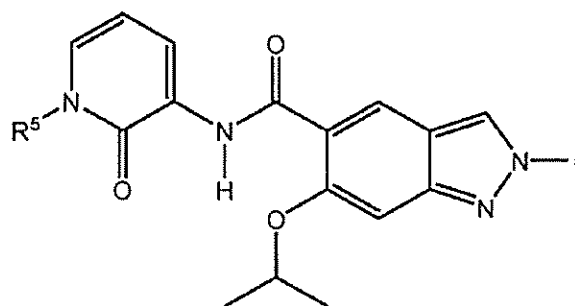


(IIB-2a)、



(IA-4a)、

または



(IB-4a)

のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{3-4} シクロアルキルであり、当該 C_{3-4} シクロアルキルは、1 つのハロで場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、IRAK 4 結合部分は、式 (IA-1a) または (IIB-2a) を表し、 R^5 は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであり、他の可変要素の定義は、第 1 の実施形態で定義されているとおりである。

40

【0095】

本開示の第 16 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、IRAK は、式 (IA-1a) または (IIB-2a) のうちの 1 つによって表される IRAK 4 結合部分であり、式中、 R^5 は、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、シクロプロピル、または

50

【化 1 4】



であり、他の可変要素の定義は、第 15 の実施形態で定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 CH_3 、 CHF_2 または CF_3 であり、他の可変要素の定義は、第 15 の実施形態で定義されているとおりである。

10

【0096】

B. 分解シグナル伝達部分 (DSM)

式 (A) の化合物またはその薬学的に許容される塩中の分解シグナル伝達部分 (DSM) は、E3 ユビキチンリガーゼ (例えば、セレブロンタンパク質) に結合する好適な部分、例えば、「Tricyclic Degradors of Ikaros and Aiolos」と題された WO2020/210630; 「Heterocyclic Compounds for Medical Treatment」と題された WO2020/181232; 「Targeted Protein Degradation」と題された WO2020/132561; 「Spirocyclic Compounds」と題された WO2019/204354; 「Degradors and Degrons for Targeted Protein Degradation」と題された WO2019/099868; 「N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation」と題された WO2018/237026; 「Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation」と題された WO2017/197051; 「Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation」と題された WO2017/197055; 「Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation」と題された WO2017/197036; 「C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation」と題された WO2017/197046; 及び「Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation」と題された WO2017/197056 に記載されるデグロンまたは E3 ユビキチンリガーゼ結合またはターゲティング部分であり得る。使用することができる他の分解シグナル伝達部分または E3 ユビキチンリガーゼ結合または標的部分は、WO2015/160845、WO2016/105518、WO2016/118666、WO2016/149668、WO2016/197032、WO2016/197114、WO2017/007612、WO2017/011371、WO2017/011590、WO2017/030814、WO2017/046036、WO2017/176708、WO2017/176957、WO2017/180417、WO2018/053354、WO2018/071606、WO2018/102067、WO2018/102725、WO2018/118598、WO2018/119357、WO2018/119441、WO2018/119448、WO2018/140809、WO2018/144649、WO2018/119448、WO2018/226542、WO2019/023553、WO2019/195201、WO2019/199816、及び WO2019/099926 に記載されているものである。上記で参照された PCT 刊行物の教示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

40

【0097】

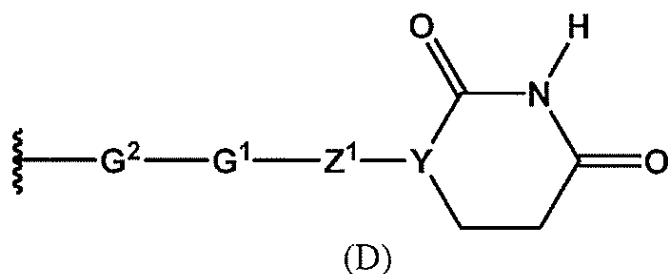
本開示の第 17 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩

50

について、DSMは、

式(D)の分解シグナル伝達部分であり、

【化15】



10

式中、

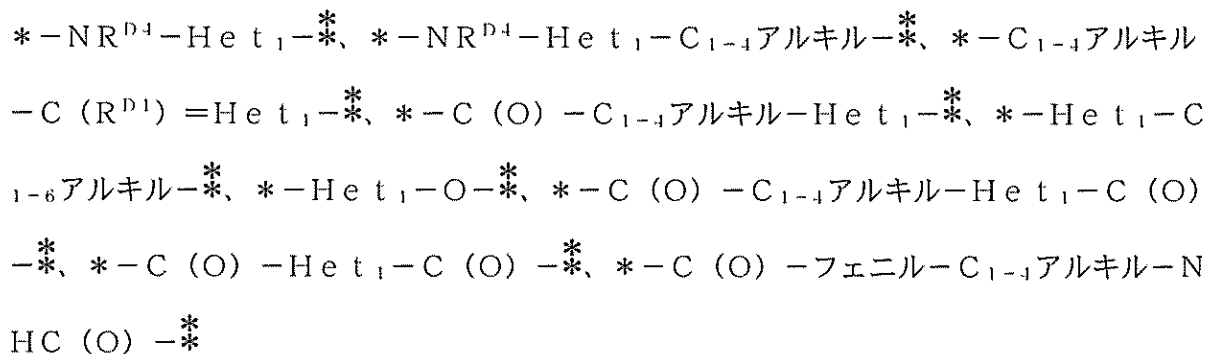
【化16】



20

は、リンカーLへの結合を表し、Yは、 CR^{D1} またはNであり、 Z^1 は、結合、 $-NR^{D2}-$ 、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、 G^1 は、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール及び部分的に飽和した4～11員の複素環から選択され、 G^1 によって表される6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール及び部分的に飽和した4～11員の複素環は各々、1つ以上の R^{D3} で場合により置換されており、 G^2 は、Het₁、

【化17】



30

から選択され、 $*$ は、リンカーLへの結合を表し、

【化18】



40

は、 G^1 への結合を表し、Het₁は、4～7員の単環式複素環または7～11員の二環式複素環であり、これらの各々は、1つ以上の R^{D5} で場合により置換されており、 R^{D1} は、H、 C_{1-6} アルキルまたはハロゲンから選択され、 R^{D2} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、 R^{D3} は、各出現について、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4}

50

ハロアルキルから独立的に選択され、 R^{D4} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、 R^{D5} は、各出現について、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル及び C_{1-4} アルコキシから独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15または第16の実施形態で定義されているとおりである。

【0098】

本開示の第18の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)の分解シグナル伝達部分であり、式中、Het₁は、1個または2個の窒素原子を含有する4～7員の単環式飽和複素環、またはN及びOから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する7～11員の飽和スピロ二環式複素環であり、これらの各々は、1つまたは2つの R^{D5} で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第17の実施形態で定義されているとおりである。

10

【0099】

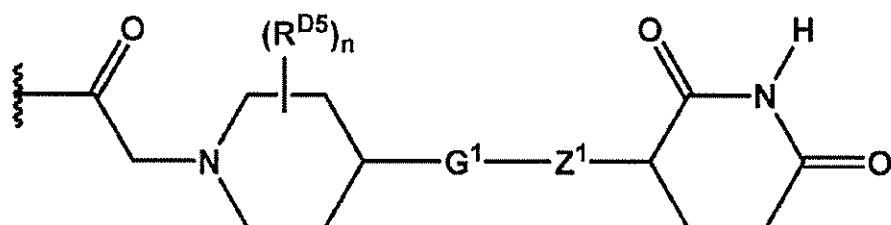
本開示の第19の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)の分解シグナル伝達部分であり、式中、Het₁は、ピペリジン、ピペラジン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、5-アザスピロ[3.4]オクタンまたは9-オキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカンであり、これらの各々は、1つまたは2つの R^{D5} で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第17の実施形態で定義されているとおりである。

20

【0100】

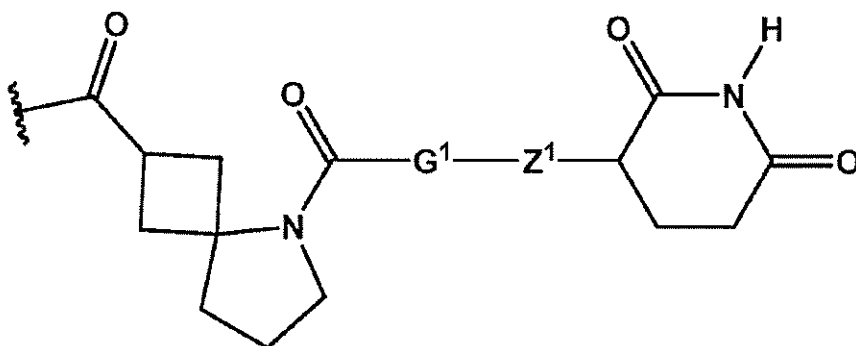
本開示の第20の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、

【化19】



(D-I) または

30



(D-II) 、

40

式中、

【化20】



50

は、リンカーLへの結合を表し、 Z^1 は、結合、 $-NR^{D2}-$ 及び $-O-$ から選択され、 G^1 は、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール及び部分的に飽和した4～11員の複素環から選択され、 G^1 によって表される6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール及び部分的に飽和した4～11員の複素環は各々、1つ以上の R^{D3} で場合により置換されており、 R^{D2} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、 R^{D3} は、各出現について、H、ハロゲン及び C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、 R^{D4} は、 C_{1-3} アルキルであり、 R^{D5} は、ハロゲンであり、 n は、0、1または2であり、他の可変要素の定義は、第17の実施形態で定義されているとおりである。

【0101】

本開示の第21の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、 G^1 は、6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール、または部分的に飽和した4～11員の複素環であり、 G^1 によって表される6～10員のアリール、5～10員のヘテロアリール及び部分的に飽和した4～11員の複素環は各々、1つまたは2つの R^{D3} で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19または第20の実施形態で定義されているとおりである。

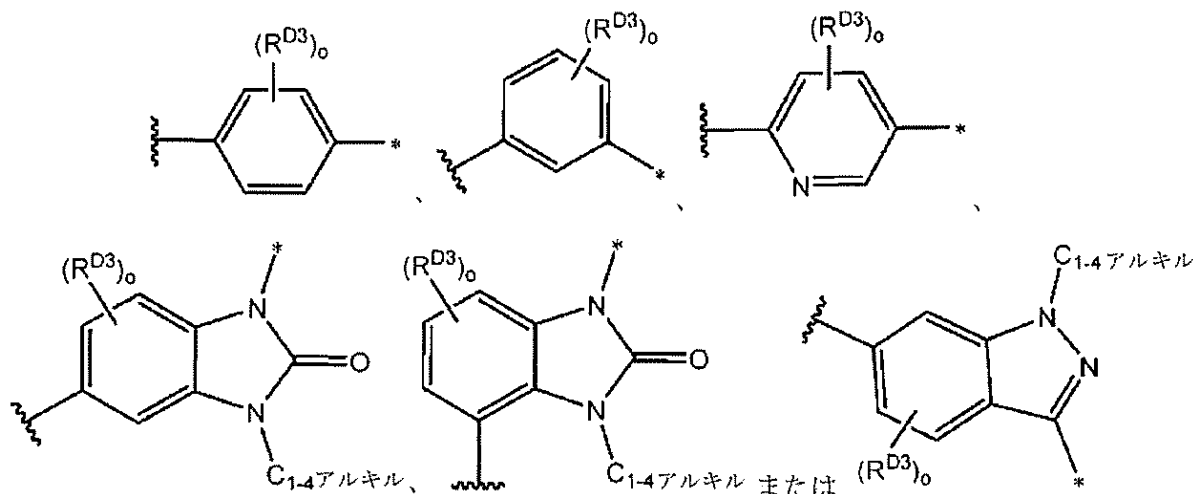
【0102】

本開示の第22の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、式中、 G^1 は、フェニル、ピラゾール、ピリジニル及びピリミジニル、1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン、インダゾリル、及びインドリルから選択され、これらの各々は、1つまたは2つの R^{D3} で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19または第20の実施形態で定義されているとおりである。

【0103】

本開示の第23の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、 G^1 は、以下の式：

【化21】



のうちのいずれか1つによって表され、式中、 o は、0、1または2であり、

10

20

30

40

50

【化 2 2】



は、 G^2 への結合を表し、 $-*$ は、 Z^1 への結合を表し、他の可変要素の定義は、第 17、第 18、第 19 または第 20 の実施形態で定義されているとおりである。

【0104】

本開示の第 24 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSM は、式 (D)、(D-I) または (D-II) の分解シグナル伝達部分であり、 G^1 は、6～10 員のアリールまたは 5～10 員のヘテロアリールであり、 G^1 によって表される 6～10 員のアリール及び 5～10 員のヘテロアリールは各々、1 つまたは 2 つの R^{D3} で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第 17、第 18、第 19 または第 20 の実施形態で定義されているとおりである。

10

【0105】

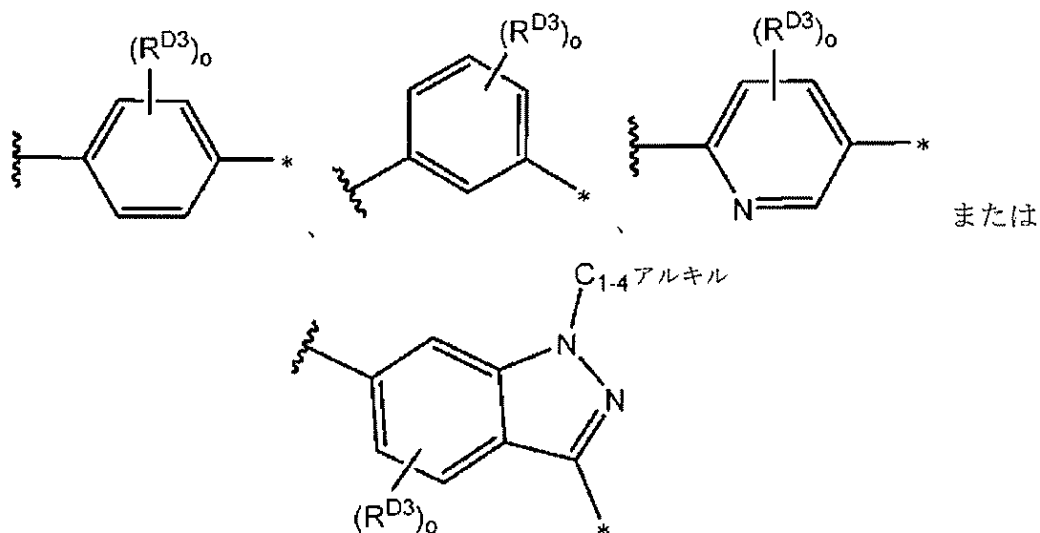
本開示の第 25 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSM は、式 (D)、(D-I) または (D-II) の分解シグナル伝達部分であり、式中、 G^1 は、フェニル、ピラゾール、ピリジニル及びピリミジニル、インダゾリル、及びインドリルから選択され、これらの各々は、1 つまたは 2 つの R^{D3} で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第 17、第 18、第 19 または第 20 の実施形態で定義されているとおりである。

20

【0106】

本開示の第 26 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSM は、式 (D)、(D-I) または (D-II) の分解シグナル伝達部分であり、 G^1 は、以下の式：

【化 2 3】



30

40

のうちのいずれか 1 つによって表され、式中、 o は、0、1 または 2 であり、

【化 2 4】



50

は、 G^2 への結合を表し、 $-*$ は、 Z^1 への結合を表し、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19または第20の実施形態で定義されているとおりである。

【0107】

本開示の第27の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、 R^{D1} は、H、 $-CH_3$ またはFであり、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25または第26の実施形態で定義されているとおりである。

【0108】

本開示の第28の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、式中、 R^{D2} は、水素であり、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26または第27の実施形態で定義されているとおりである。

10

【0109】

本開示の第29の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、 R^{D3} は、各出現について、H、Cl、F及び $-CH_3$ から独立的に選択され、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27または第28の実施形態で定義されているとおりである。

20

【0110】

本開示の第30の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、 R^{D4} は、 $-CH_3$ であり、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28または第29の実施形態で定義されているとおりである。

【0111】

本開示の第31の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、式(D)、(D-I)または(D-II)の分解シグナル伝達部分であり、式中、 R^{D5} は、各出現について、独立的にFまたはOHであり、他の可変要素の定義は、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29または第30の実施形態で定義されているとおりである。

30

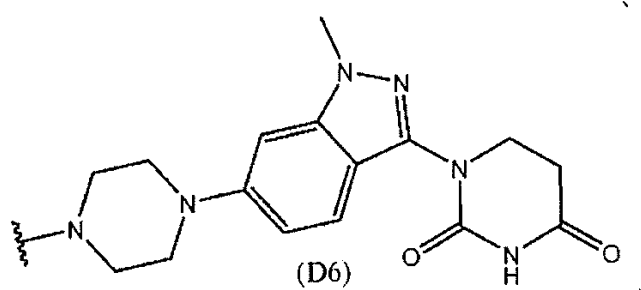
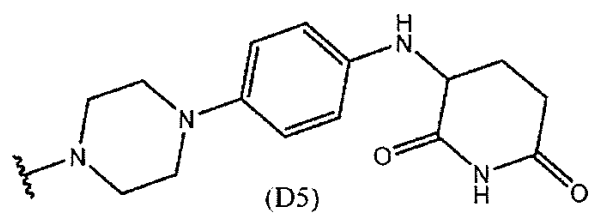
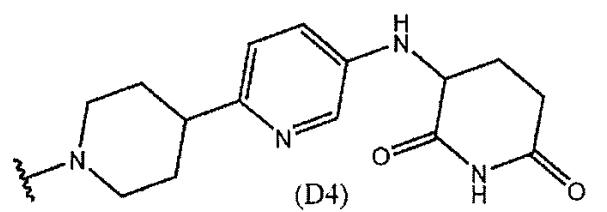
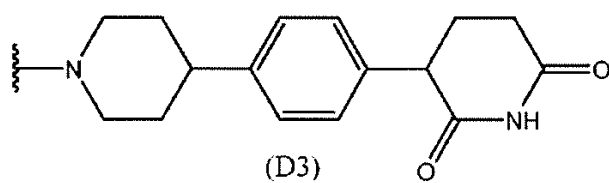
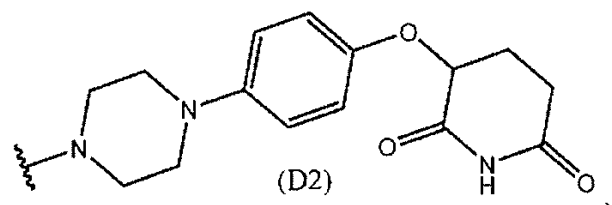
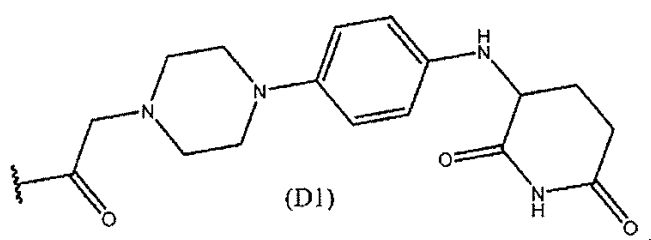
【0112】

本開示の第32の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、DSMは、Lに結合された以下のもののうちのいずれか1つを表し、

40

50

【化 2 5 - 1】



10

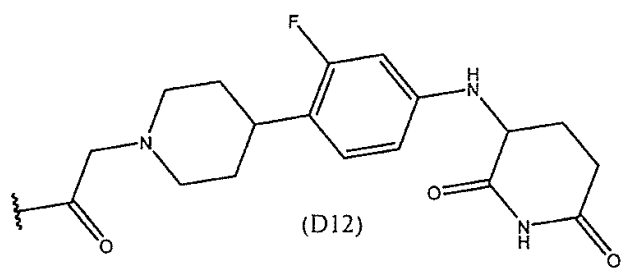
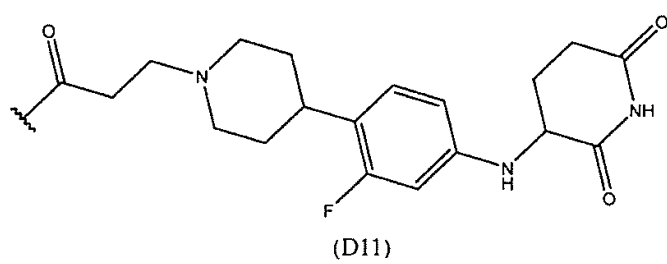
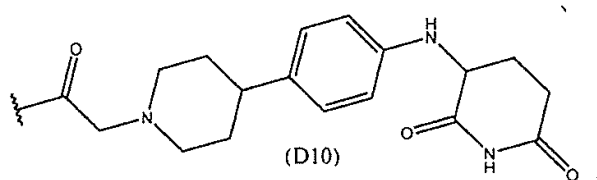
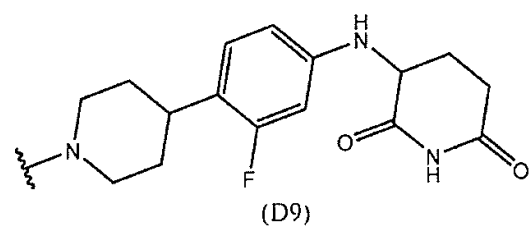
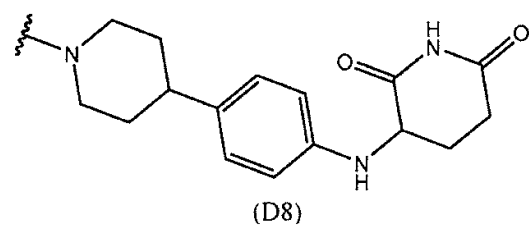
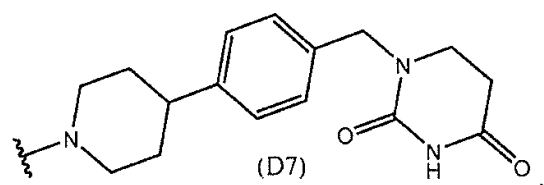
20

30

40

50

【化 2 5 - 2】



10

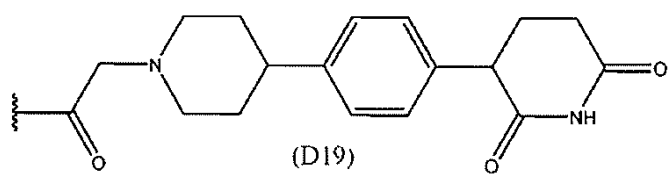
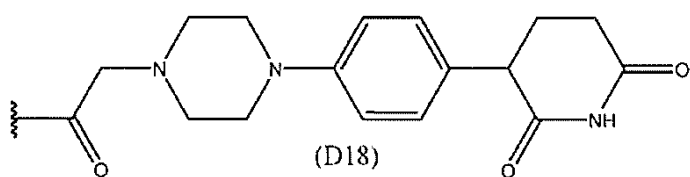
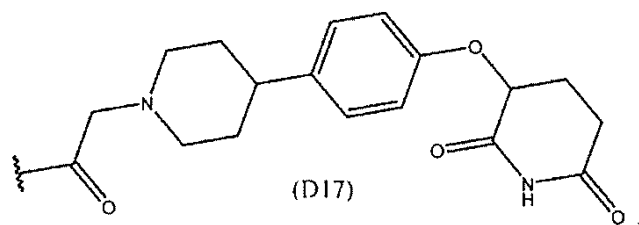
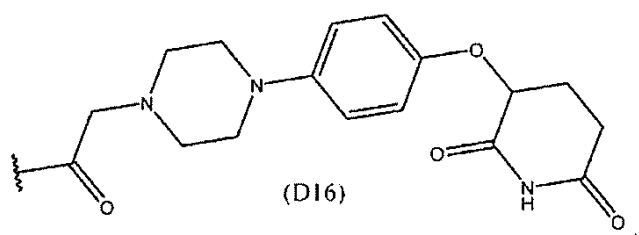
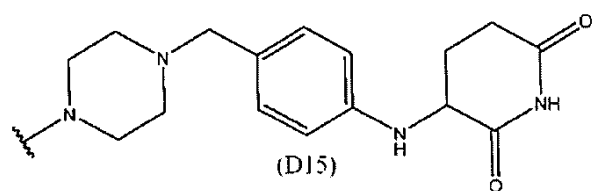
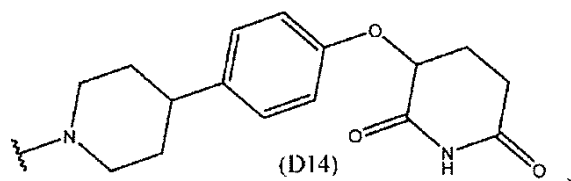
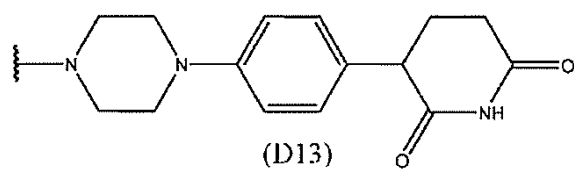
20

30

40

50

【化 2 5 - 3】



10

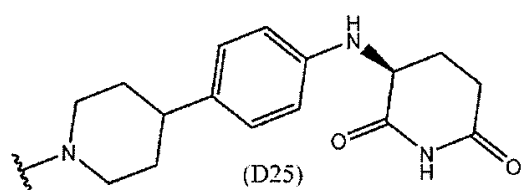
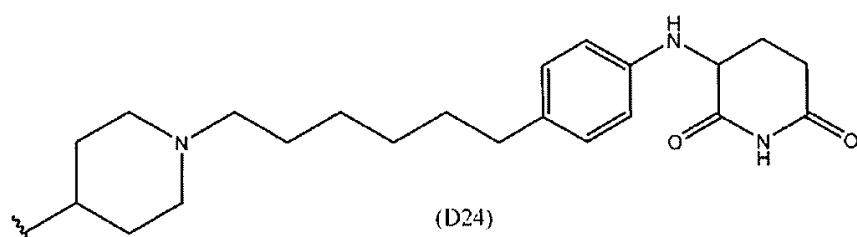
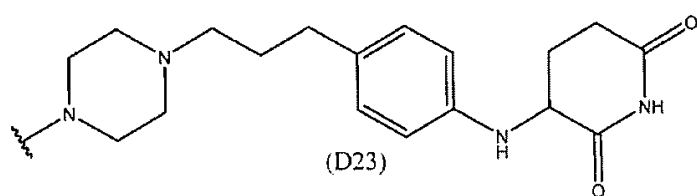
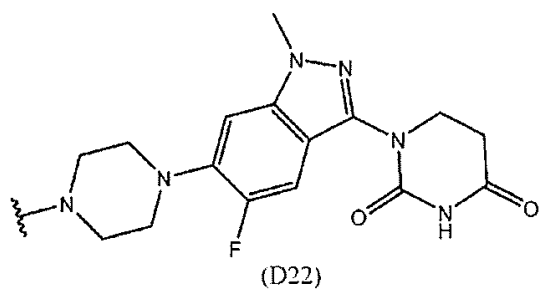
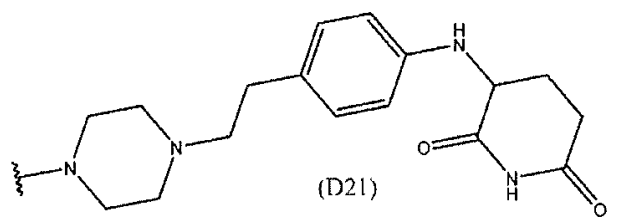
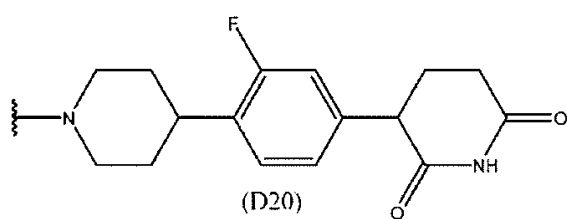
20

30

40

50

【化 2 5 - 4】



10

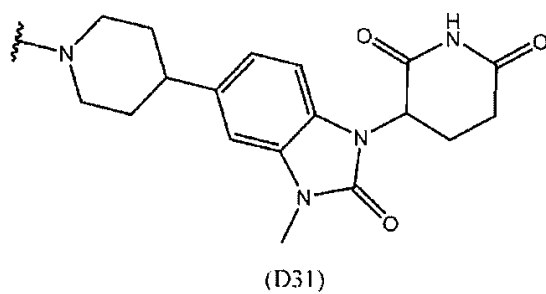
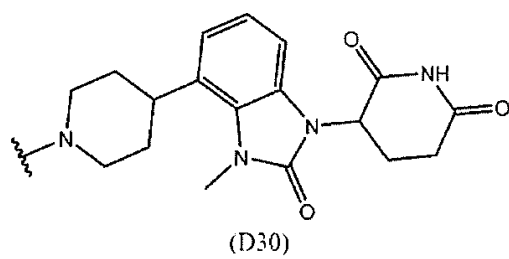
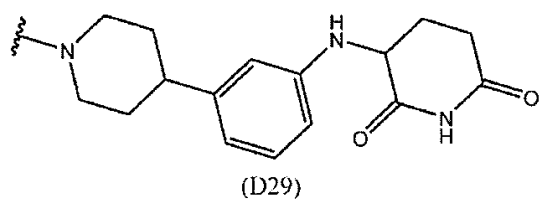
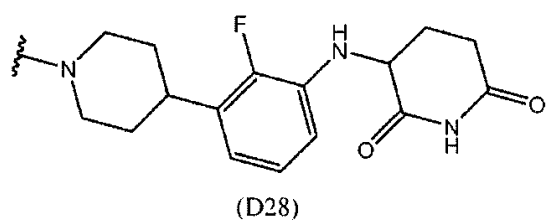
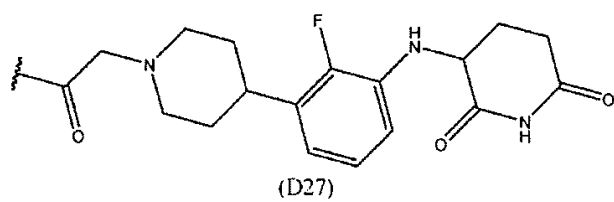
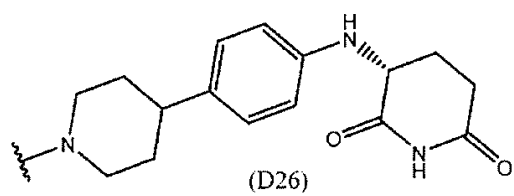
20

30

40

50

【化 2 5 - 5】



10

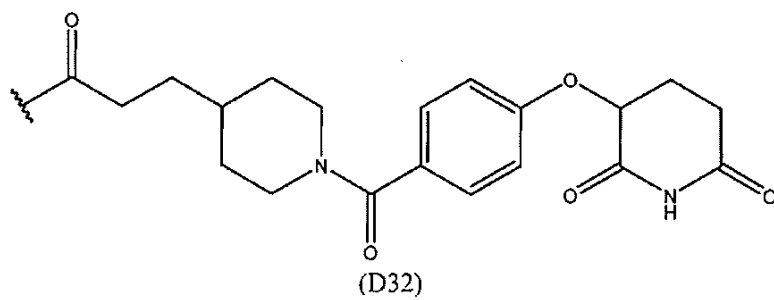
20

30

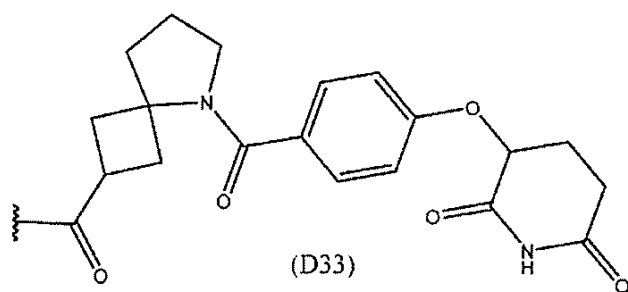
40

50

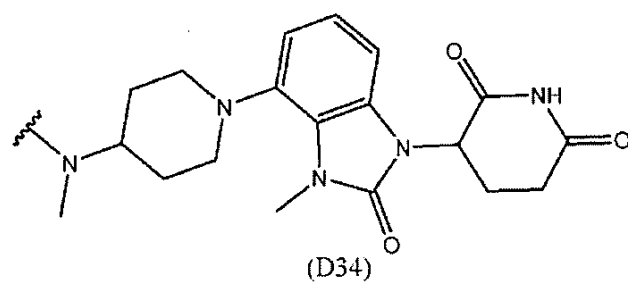
【化 2 5 - 6】



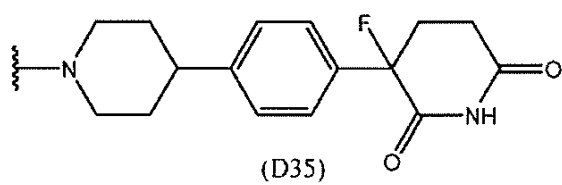
10



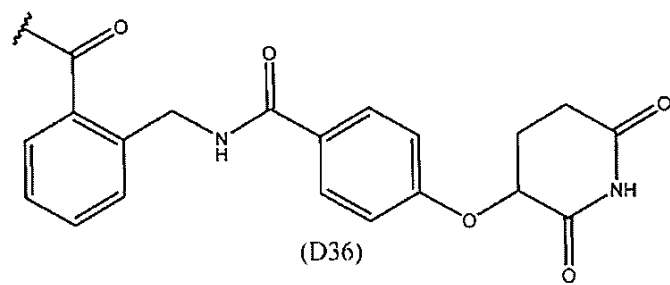
20



30

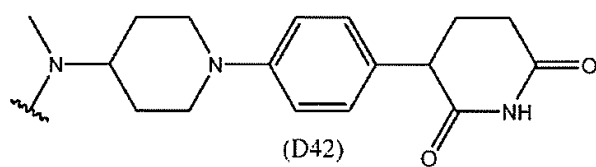
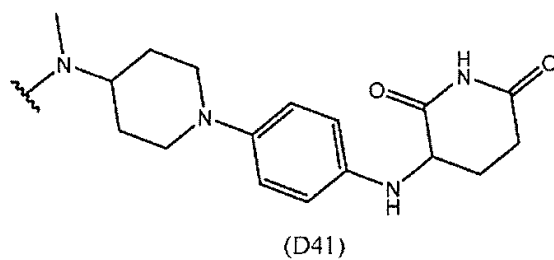
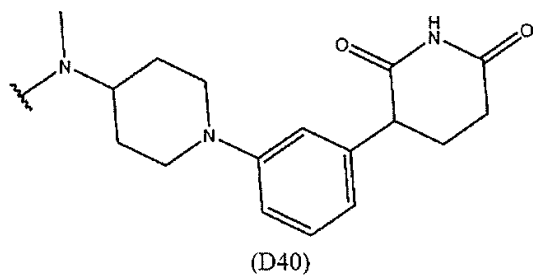
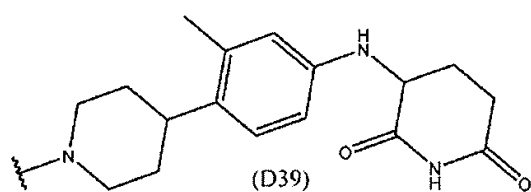
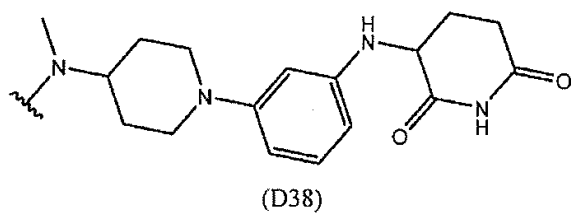
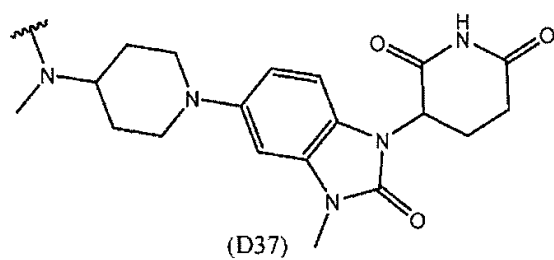


40



50

【化 2 5 - 7】



10

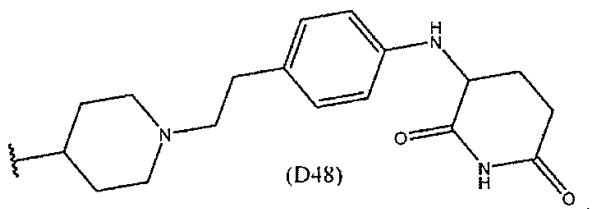
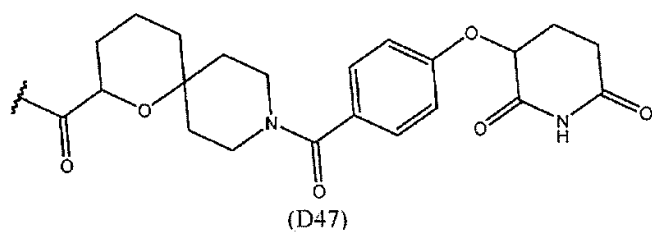
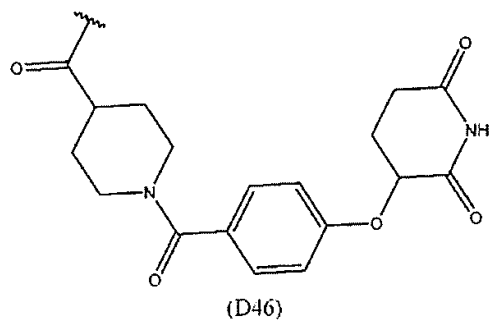
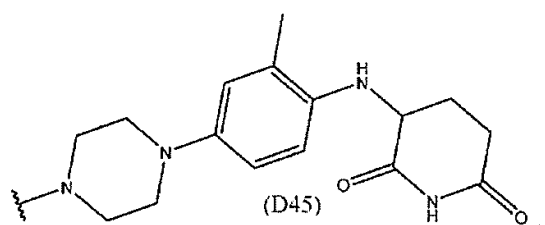
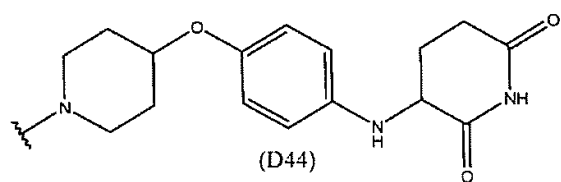
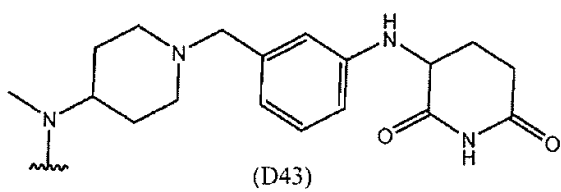
20

30

40

50

【化 25 - 8】



10

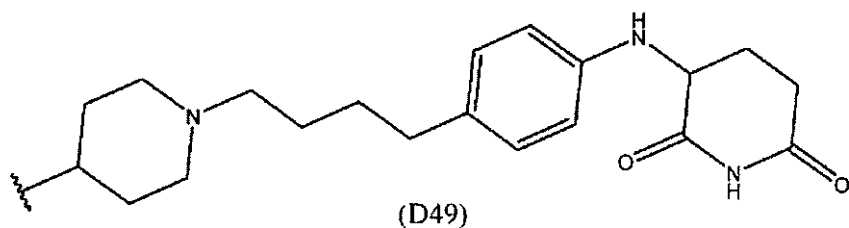
20

30

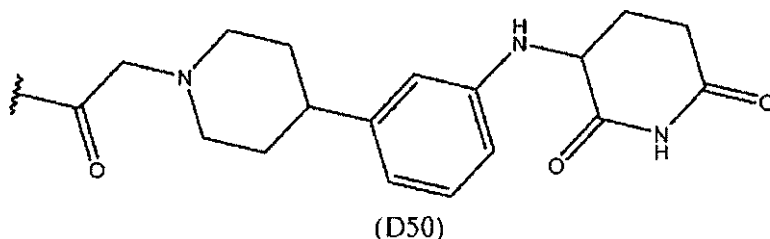
40

50

【化 2 5 - 9】



または



10

他の可変要素の定義は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15 または第 16 の実施形態で定義されているとおりである。

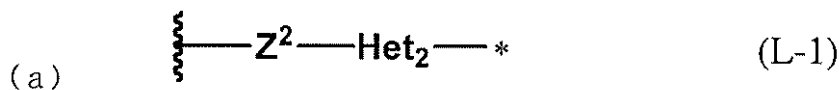
20

【0113】

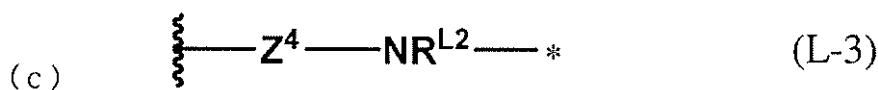
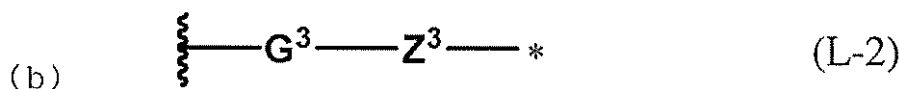
C. リンカー

本開示の第 33 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、L は、結合、C₁₋₈ アルキルであるか、または式 (L-1)、(L-2) もしくは (L-3) によって表され、

【化 2 6】



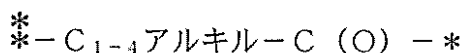
30



式中、Z² は、結合または 1 つ以上のハロゲンで場合により置換されている C₁₋₄ アルキルであり、Het₂ は、1 つ以上の R^{L1} によって場合により置換されている 4 ~ 7 員の複素環であり、G³ は、C₃₋₇ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員の複素環であり、G³ によって表される C₃₋₇ シクロアルキル及び 4 ~ 7 員の複素環は各々、1 つ以上の R^{L3} で場合により置換されており、Z³ は、C₁₋₄ アルキルまたは

40

【化 2 7】



であり、式中、

50

【化 2 8】

—

は、 G^3 に接続された結合を表し、 $-*$ は、 DSM に接続された結合であり、 C_{1-4} アルキルは、1つ以上のハロゲンで場合により置換されており、 Z^4 は、 R^{L4} によって場合により置換されている C_{1-4} アルキルであり、 R^{L1} は、各出現について、 H 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択され、 R^{L2} は、 H または C_{1-4} アルキルであり、 R^{L3} は、各出現について、 H 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} ハロアルキルから独立的に選択され、 R^{L4} は、ハロ、 $-OR^{L5}$ 、またはハロゲン、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員の単環式飽和複素環、または5～6員のヘテロアリールによって場合により置換されている C_{1-4} アルキルであり、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員の単環式飽和複素環、及び5～6員のヘテロアリールは各々、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び C_{1-4} ハロアルコキシから独立的に選択される1～3つの置換基で場合により置換されており、 R^{L5} は、 H 、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり、

【化29】

は、IRAK 4 結合部分への結合を表し、-* は、分解シグナル伝達部分DSMへの結合を表し、他の可変要素の定義は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31または第32の実施形態で定義されているとおりである。

【 0 1 1 4 】

本開示の第 34 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、L は、結合であり、他の可変要素の定義は、第 33 の実施形態で定義されているとおりである。

【 0 1 1 5 】

本開示の第35の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Lは、C₁–8アルキルであり、他の可変要素の定義は、第33の実施形態で定義されているとおりである。

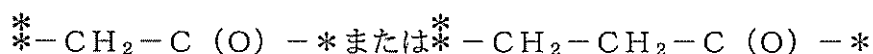
【 0 1 1 6 】

本開示の第36の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Lは、式(L-1)、(L-2)または(L-3)によって表され、Het₂は、アゼチジニル、ピペリジニル及びピロリジニルから選択され、Het₂によって表されるアゼチジニル、ピペリジニル及びピロリジニルは各々、1つ以上のR^{L1}によって場合により置換されており、G³は、アゼチジニル、シクロヘキシルまたはピペリジニルであり、G³によって表されるシクロヘキシル及びピペリジニルは各々、1つ以上のR^{L3}で場合により置換されており、他の可変要素の定義は、第33の実施形態で定義されているとおりである。

【 0 1 1 7 】

本開示の第 37 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、L は、式 (L-1)、(L-2) または (L-3) によって表され、Z² は、結合または -CH₂- であり、Z³ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、

【化 3 0】



であり、 Z^4 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、他の可変要素の定義は、第 3 3 または第 3 6 の実施形態で定義されているとおりである。

【0 1 1 8】

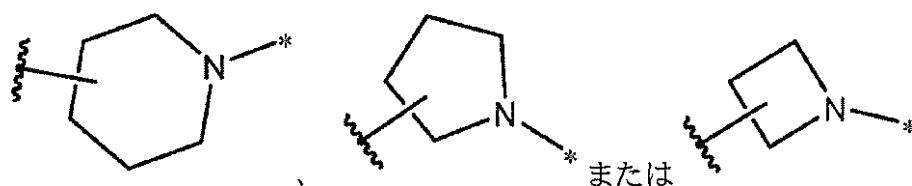
本開示の第 3 8 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 L は、式 (L-1)、(L-2) または (L-3) によって表され、式中、 R^{L1} は、 H であり、 R^{L2} は、 H であり、 R^{L3} は、 H であり、 R^{L4} は、ベンジルであり、他の可変要素の定義は、第 3 3、第 3 6 または第 3 7 の実施形態で定義されているとおりである。

10

【0 1 1 9】

本開示の第 3 9 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 L は、式 (L-1) によって表され、 Het_2 は、以下の式：

【化 3 1】



20

のうちの 1 つによって表され、式中、

【化 3 2】



30

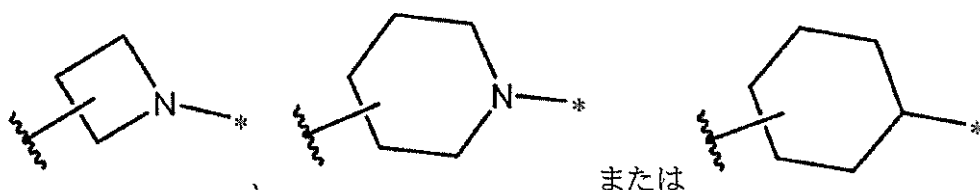
は、 Z^2 への結合を表し、 $-*$ は、分解シグナル伝達部分 DSM への結合を表し、他の可変要素の定義は、第 3 3、第 3 7 または第 3 8 の実施形態で定義されているとおりである。

【0 1 2 0】

本開示の第 4 0 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 L は、式 (L-2) によって表され、 G^3 は、以下の式：

40

【化 3 3】



のうちの 1 つによって表され、式中、

50

【化 3 4】



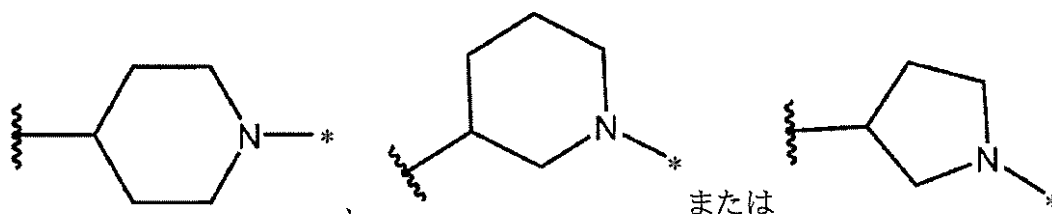
は、I R A K 4 結合部分への結合を表し、 $-*$ は、 Z^3 への結合を表し、他の可変要素の定義は、第 3 3、第 3 7 または第 3 8 の実施形態で定義されているとおりである。

【0 1 2 1】

本開示の第 4 1 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、L は、以下の式 (L-1) によって表され、Het₂は、

10

【化 3 5】



20

であり、式中、

【化 3 6】



は、 Z^2 への結合を表し、 $-*$ は、分解シグナル伝達部分 D S M への結合を表し、他の可変要素の定義は、第 3 3、第 3 7 または第 3 8 の実施形態で定義されているとおりである。

30

【0 1 2 2】

本開示の第 4 2 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、L は、式 (L-3) によって表され、 Z^4 は、ベンジルによって場合により置換されている C_{1-4} アルキルであり、 R^{L2} は、H であり、他の可変要素の定義は、第 3 3 の実施形態で定義されているとおりである。

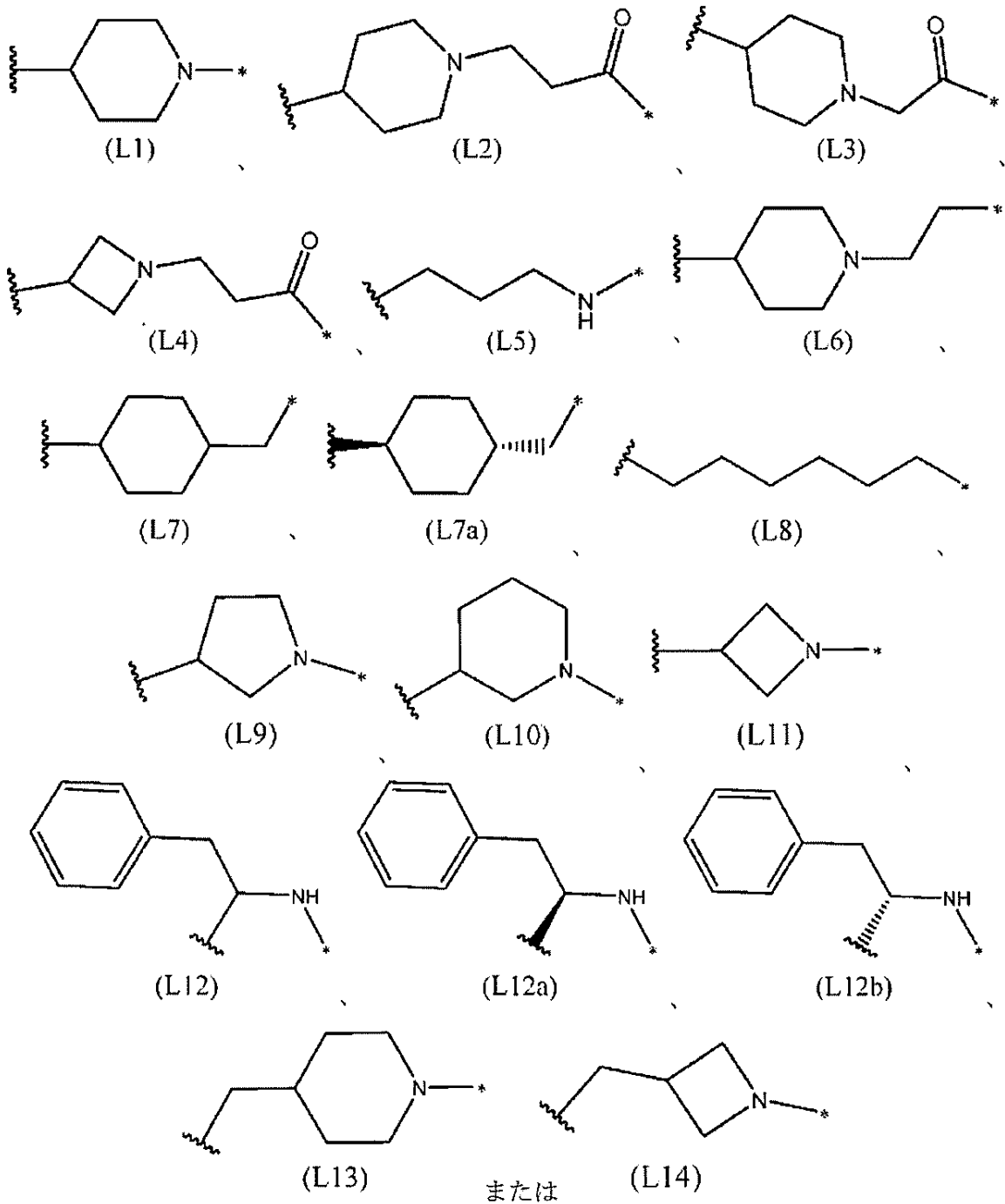
【0 1 2 3】

本開示の第 4 3 の実施形態では、式 (A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、L は、以下の式：

40

50

【化 3 7】



のうちのいずれか 1 つによって表され、式中、
【化 3 8】



は、IRAK4 結合部分への結合を表し、-* は、分解シグナル伝達部分 DSM への結合を表し、他の可変要素の定義は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 1

10

20

30

40

50

9、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第26、第27、第28、第29、第30、第31または第32の実施形態で定義されているとおりである。

【0124】

本開示の第44の実施形態では、式(A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例1～87のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0125】

III. 医薬組成物及び使用方法

本開示の別の態様は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩）、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

10

【0126】

本開示の化合物は、典型的には、医薬組成物（例えば、本開示の化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体）として使用される。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語には、当業者には分かるように、一般に安全と認められる（GRAS）溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存料（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張化剤、塩、保存料、薬物安定化剤、緩衝剤（例えば、マレイン酸、酒石酸、酪酸、クエン酸、酢酸、重炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等）及びこれらに類するものならびにそれらの組み合わせが含まれる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照されたい）。任意の従来の担体は、活性成分と不適合である場合を除いて、治療組成物または医薬組成物中でのその使用が企図される。本開示において、溶媒和物及び水和物は、本開示の化合物及び溶媒（すなわち、溶媒和物）または水（すなわち、水和物）を含む医薬組成物であると考えられる。

20

【0127】

本開示の化合物は、IRAK4活性を調節することが見出されており、神経学的、神経変性及び他の追加の疾患の治療に有益であり得る。

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩）は、IRAK4タンパク質の分解を引き起こすために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩）は、IRAK4タンパク質のレベルを調節する（例えば、減少させる）ために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩）は、IRAK4の活性を調節する（例えば、減少させる）、またはそうでなければ、IRAK4の特性及び／または挙動、例えば、安定性、リン酸化、キナーゼ活性、他のタンパク質との相互作用等に影響を及ぼすために使用することができる。

30

40

【0129】

いくつかの実施形態では、本開示は、IRAK4のタンパク質レベル及び／またはIRAK4酵素活性を低下させる方法を提供する。いくつかの実施形態では、そのような方法は、有効量の本明細書に記載される化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩）と細胞を接触させることを含む。

【0130】

本開示の一態様は、対象におけるIRAK4の分解及び／またはIRAK4活性の阻害に応答する障害を治療する方法であって、対象に、有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法

50

を含む。

【0131】

本開示の一実施形態は、対象における自己免疫疾患、がん、循環器疾患、中枢神経系の疾患、皮膚の疾患、眼の疾患及び状態、ならびに骨疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書で開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における自己免疫疾患、がん、循環器疾患、中枢神経系の疾患、皮膚の疾患、眼の疾患及び状態、ならびに骨疾患を処置することを含む。

【0132】

一実施形態では、心血管疾患は、脳卒中及びアテローム性動脈硬化症から選択される。
一実施形態では、中枢神経系の疾患は、神経変性疾患である。一実施形態では、皮膚の疾患は、発疹、接触性皮膚炎、乾癬、化膿性汗腺炎及びアトピー性皮膚炎から選択される。
一実施形態では、骨疾患は、骨粗しょう症及び変形性関節炎から選択される。

【0133】

一実施形態では、本開示は、自己免疫性障害、炎症性障害、及びがんの処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に記載される医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0134】

「自己免疫障害」という用語には、急性播種性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、円形脱毛症、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、水疱性類天疱瘡（BP）、セリアック病、皮膚筋炎、1型真性糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群（GBS）、橋本病、特発性血小板紅斑性狼瘡、エリテマトーデス、皮膚性エリテマトーデス（CLE）、視神経脊髄炎（NMO）、混合結合組織疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変症、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、及びヴェーゲナー肉芽腫症などの、天然抗原に対する不適当な免疫応答を伴う疾患または障害が含まれる。

【0135】

一実施形態では、自己免疫疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、全身性硬化症、及びシェーグレン症候群から選択される。一実施形態では、自己免疫疾患は、1型糖尿病である。

【0136】

「炎症性障害」という用語には、急性または慢性の炎症を伴う疾患または障害、例えば、アレルギー、喘息、前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患（PID）、炎症性腸疾患（IBD、例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、再灌流傷害、関節リウマチ、移植拒絶反応、及び血管炎が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、関節リウマチまたはループスを処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、多発性硬化症を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、全身性エリテマトーデスまたはアトピー性皮膚炎を処置する方法を提供する。

【0137】

本開示の一実施形態は、対象における炎症性疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における炎症性疾患を処置することを含む。

【0138】

一実施形態では、炎症性疾患は、肺疾患または気道の疾患である。一実施形態では、肺疾患及び気道の疾患は、成人呼吸器疾患症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺線維症、間質性肺疾患、喘息、慢性咳、及びアレルギー性鼻炎から選択される。

【0139】

一実施形態では、炎症性疾患は、移植拒絶反応、CD14媒介性敗血症、非CD14媒介性敗血症、炎症性腸疾患、ベーチェット症候群、強直性脊椎炎、サルコイドーシス、及

10

20

30

40

50

び痛風から選択される。一実施形態では、炎症性腸疾患は、クローン病及び潰瘍性大腸炎から選択される。

【0140】

本開示の一実施形態は、虚血性線維性疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における虚血性線維性疾患を処置することを含む。一実施形態では、虚血性線維性疾患は、脳卒中、急性肺傷害、急性腎傷害、虚血性心傷害、急性肝傷害、及び虚血性骨格筋傷害から選択される。

【0141】

本開示の一実施形態は、臓器移植後線維症を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における臓器移植後線維症を処置することを含む。

【0142】

本開示の一実施形態は、高血圧性または糖尿病性の末端臓器疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における高血圧性または糖尿病性の末端臓器疾患を処置することを含む。

【0143】

本開示の一実施形態は、高血圧性腎疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における高血圧性腎疾患を処置することを含む。

【0144】

本開示の一実施形態は、特発性肺線維症（IPF）を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象におけるIPFを処置することを含む。

【0145】

本開示の一実施形態は、強皮症または全身性硬化症を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における強皮症または全身性硬化症を処置することを含む。

【0146】

本開示の一実施形態は、肝硬変を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における肝硬変を処置することを含む。

【0147】

本開示の一実施形態は、組織の傷害及び／または炎症が存在する線維性疾患を処置する方法を含み、この方法は、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、それによって、対象における組織の傷害及び／または炎症が存在する線維性疾患を処置することを含む。線維性疾患としては、例えば、肺炎、腹膜炎、火傷、糸球体腎炎、薬物毒性の合併症、及び感染後の瘢痕化が挙げられる。

【0148】

内臓の瘢痕化は、主要な世界的な健康問題であり、これは一定期間にわたる臓器の亜臨床的損傷の結果であるか、または急性の重度の損傷または炎症の後遺症としてである。すべての臓器が瘢痕化の影響を受ける可能性があり、現在、瘢痕化の進展を特異的に標的とする療法はほとんどない。瘢痕化自体が、臓器機能のさらなる低下、炎症及び組織虚血を引き起こすことを示す証拠が増えている。これは、直接的には、心臓及び脈管構造の収縮性及び弛緩などの機能を損なう線維性マトリックスの沈着、もしくは肺の膨張及び収縮の不良、または、微小血管系と栄養素が欠乏した臓器の重要な細胞との間の空間が増加して正常な組織構造を歪めることに起因し得る。しかしながら、最近の研究では、筋線維芽細胞自体が炎症性細胞であり、傷害を促進するサイトカイン、ケモカイン及びラジカルを生

10

20

30

40

50

成することが示されており、筋線維芽細胞は、通常は周皮細胞として知られる微小血管系を看護及び維持する細胞からの移行の結果として現れる。この表現型の移行の結果は、異常な血管新生または希薄化をもたらす不安定な微小血管系である。

【0149】

本開示は、臓器における癒痕化を処置、防止、及び／または低減するための方法及び組成物に関する。より具体的には、本開示は、腎臓における癒痕化を処置、防止、及び／または低減するための方法及び組成物に関する。臓器のいくつかの非限定的な例としては、腎臓、心臓、肺、胃、肝臓、脾臓、視床下部、胃、子宮、膀胱、横隔膜、脾臓、腸、結腸などが挙げられる。

【0150】

本明細書に記載される本開示、方法及び組成物は、抗線維化剤として使用することができるか、または線維症による重症度及び損傷を治療、予防、及び／または低減するために使用することができることが企図される。本明細書に記載される本開示、方法及び組成物は、線維症からの重症度及び損傷を治療、予防、及び／または低減するために使用することができることがさらに企図される。

【0151】

本開示の化合物（例えば、上記の実施形態のうちのいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩）は、がん、例えば、固形腫瘍癌及び造血癌から選択されるがんの治療に有用であり得る。

【0152】

「がん」という用語には、細胞の異常な成長及び／または増殖を伴う疾患または障害、例えば、神経膠腫、甲状腺癌、乳癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌）、胃癌、消化管間質腫瘍、脾癌、胆管癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎細胞癌、リンパ腫（例えば、未分化大細胞リンパ腫）、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、T細胞白血病、慢性リンパ性白血病）、多発性骨髄腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、及び結腸癌（例えば、高頻度マイクロサテライト不安定性大腸癌）などが含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、白血病またはリンパ腫を処置する方法を提供する。

【0153】

固形腫瘍癌の例としては、中枢神経系癌、脳癌、乳癌、頭頸部癌、肺癌、食道癌及び食道胃接合部癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肛門癌、肝胆道癌、脾臓癌、非黒色腫皮膚癌、黒色腫、腎臓癌、前立腺癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巣癌、骨癌、神経内分泌癌、中皮腫癌、精巣癌、胸腺腫及び胸腺癌、ならびに甲状腺癌が挙げられる。

【0154】

造血器癌の例としては、B細胞新生物（希少B細胞悪性腫瘍を含む）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、移植後リンパ増殖障害、有毛細胞白血病、組織球性新生物及び樹状新生物が挙げられる。

【0155】

B細胞新生物の例としては、慢性リンパ性白血病（CLL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、辺縁帯リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、リヒター症候群、及び前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、原発性及び続発性多発性骨髄腫、B細胞性前リンパ性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、ならびに急性リンパ芽球性白血病が挙げられる。

【0156】

いくつかの実施形態では、がんは、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、及びワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症から選択される。一実施

10

20

30

40

50

形態では、がんは、慢性リンパ性白血病（CLL）である。別の実施形態では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。

【0157】

ある特定の実施形態では、本開示は、前述の方法に関し、上記対象は、哺乳動物である。ある特定の実施形態では、本開示は前述の方法に関し、上記対象は霊長類である。ある特定の実施形態では、本開示は、前述の方法に関し、上記対象は、ヒトである。

【0158】

本開示によれば、化合物または医薬組成物の「有効用量」または「有効量」は、上記で挙げた疾患、障害または状態のうちの1つ以上を処置するまたはその重篤度を軽減するのに有効な量である。対象に投与される、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効用量は、10 µg ~ 500 mg であり得る。

10

【0159】

製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、バルク原薬（すなわち、本開示の化合物または安定化形態の化合物（例えば、シクロデキストリン誘導体または他の既知の複合形成剤との複合体））は、上記の賦形剤のうちの1つ以上の存在下で、好適な溶媒に溶解される。本開示の化合物は、典型的には、容易に制御可能な投薬量の薬物を提供し、簡潔かつ容易に取り扱い可能な製品を患者に提供するために、薬学的剤形へと製剤化される。

【0160】

適用のための医薬組成物（または製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて多様な手段でパッケージングされ得る。一般に、流通のための物品としては、適切な形態でその中に薬学的製剤を配置した容器を挙げることができる。好適な容器は、当業者に周知であり、ボトル（プラスチック及びガラス）、サシェ、アンプル、可塑性の袋、金属シリンダーなどの材料を含む。容器はまた、包装の内容物への不注意なアクセスを防止するための、不正開封防止集合体を含み得る。加えて、容器は、容器の内容物について記載するラベルがその上に配置されている。ラベルはまた、適切な警告を含み得る。

20

【0161】

本開示の化合物を含む医薬組成物は、一般に、非経口もしくは経口投与または代替的に坐剤として使用するために製剤化される。

【0162】

例えば、本開示の経口医薬組成物は、固体形態（限定されないが、カプセル、錠剤、丸剤、顆粒、粉末もしくは坐剤を含む）、または液体形態（限定されないが、溶液、懸濁液もしくはエマルジョンを含む）で構成され得る。医薬組成物は、滅菌などの従来の薬学的操作を受けることができ、及び／または従来の不活性希釈剤、潤滑剤、もしくは緩衝剤、ならびに防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、及び緩衝剤などのアジュバントを含有することができる。

30

【0163】

典型的には、医薬組成物は、a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／またはグリシン；b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩及び／またはポリエチレングリコール；錠剤の場合はさらにc) 結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／またはポリビニルピロリドン；所望される場合にはd) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；及び／またはe) 吸収剤、着色剤、香味料及び甘味料と共に活性成分を含む、錠剤またはゼラチンカプセルである。錠剤は、当該技術分野で既知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティングされ得る。

40

【0164】

経口投与に好適な組成物としては、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、またはシロップもしくは

50

エリキシルの形態の本開示の化合物が挙げられる。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で既知の任意の方法に従って調製され、そのような組成物は、薬学的に簡潔かつ口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び防腐剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有し得る。

【0165】

錠剤は、錠剤の製造に好適である非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混和物中に活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア；ならびに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させるための既知の技法によってコーティングされており、それによって、より長い期間にわたって持続的な作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。経口使用のための製剤は、不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと有効成分が混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、または水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィン、もしくはオリーブ油と有効成分が混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提示され得る。

10

【0166】

非経口組成物（例えば、静脈内（IV）製剤）は、水性で等張の溶液または懸濁液である。非経口組成物は、滅菌され得、及び／または防腐剤、安定剤、湿潤剤、もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、及び／または緩衝液などのアジュバントを含有し得る。加えて、それらはまた、他の治療上有益な物質を含有し得る。組成物は、一般に、それぞれ、従来の混合、造粒、またはコーティング方法に従って調製され、約0.1～75%、または約1～50%の活性成分を含有する。

20

【0167】

本開示の方法による化合物及び組成物は、上述の疾患、障害または状態のうちの1つ以上の重症度を処置または軽減するのに有効な、任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。

【0168】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することは、任意の好適な送達方法を含む。哺乳動物に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することは、哺乳動物に、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、局所的に、経腸的に、非経口的に、経皮的に、経粘膜的に、吸入を介して、槽内に、硬膜外に、腔内に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮膚内に、または硝子体内に投与することを含む。哺乳動物に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することはまた、哺乳動物に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、哺乳動物の体の表面内または体内に代謝する化合物を、局所的に、経腸的に、非経腸的に、経皮的に、経粘膜的に、吸入を介して、槽内に、硬膜外に、腔内に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮膚内に、または硝子体内に投与すること

30

40

【0169】

対象（例えば、ヒト）において使用される本開示の化合物またはその医薬組成物は、典型的には、約100mg/kg以下、約75mg/kg以下、約50mg/kg以下、約25mg/kg以下、約10mg/kg以下、約7.5mg/kg以下、約5.0mg/kg以下、約3.0mg/kg以下、約1.0mg/kg以下、約0.5mg/kg以下、約0.05mg/kg以下、または約0.01mg/kg以下、ただし好ましくは約0.0001mg/kg以上の治療用量で経口的または非経口的に投与される。注入によって静脈内投与される場合、投与量は、IV製剤が投与される注入速度に依存し得る。一般に、化合物、医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療上有効な投与量は、対象の種

50

、体重、年齢及び個々の状態、処置される障害もしくは疾患またはその重篤度に依存する。当業者である医師、薬剤師、臨床医または獣医であれば、障害または疾患の進行を防止、処置または阻害するために必要な活性成分の各々の有効量を容易に決定することができる。

【0170】

したがって、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、不活性希釈剤または同化可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与、例えば、経口投与され得る。それらを、ハードシェルもしくはソフトシェルのゼラチンカプセル内に封入しても、打錠しても、また患者食の食品と直接合わせてもよい。治療的経口投与の場合、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を1つ以上の賦形剤と組み合わせて、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、またはウエハース等の形態で使用してもよい。そのような組成物及び調製物は、少なくとも約0.1%の活性化合物を含有すべきである。組成物及び調製物のパーセンテージは当然のことながら異なってよく、好都合には、所与の単位剤形の重量の約2～約60%であってよい。そのような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量レベルが得られるような量であり得る。

10

【0171】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセル等には、以下が含まれ得る：トラガントゴム、アカシア、トウモロコシデンプンもしくはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸等のような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；あるいはスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームなどの甘味剤または香味剤。

20

【0172】

ある特定の実施形態では、本開示は、前述の方法に関し、当該化合物は、筋肉内、静脈内、皮下、経口、肺、直腸、髄腔内、局所または鼻腔内に投与される。活性化合物を注入または注射によって静脈内または腹腔内に投与してもよい。活性化合物またはその塩の溶液は水中に、場合により無毒な界面活性剤と混合して、調製することができる。ある特定の実施形態では、本開示は、前述の方法に関し、上記化合物は、非経口的に投与される。ある特定の実施形態では、本開示は、上記化合物が全身投与される、前述の方法に関する。

30

【0173】

注射または注入用の例示的な医薬剤形としては、無菌の注射液もしくは注入液または分散液の用時調製に適合した活性成分を含む、無菌の水溶液もしくは分散液または無菌粉末を挙げることができる。いずれの場合にも、最終的な剤形は、製造条件下及び保存条件下で無菌であり、流体であり、かつ安定であるべきである。

【0174】

無菌の注射用溶液は、必要に応じて、上に列挙される様々な他の成分を含む適切な溶媒に、必要とされる量の活性化合物を組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製することができる。無菌の注射液を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であり得、予め滅菌濾過した溶液中に存在する活性成分及び任意の追加の所望の成分の粉末を得ることができる。

40

【0175】

例示的な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナ等のような微粉化固体を挙げることができる。有用な液状担体としては、水、アルコールもしくはグリコールまたは水とアルコール／グリコールとのブレンドが挙げられ、その中に、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効レベルにて、場合により無毒な界面活性剤を用いて溶解または分散させることができる。

【0176】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、それらのインビトロ活性と、動物モデルでのインビボ活性とを比較することによって決定され得る

50

。マウス及び他の動物での有効投与量をヒトに外挿する方法は、当該技術分野に既知であり、例えば、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第 4, 938, 949 号を参照のこと。

【0177】

処置に使用するために必要とされる、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩の量は、選択された特定の塩によって異なるだけでなく、投与経路、処置される状態の性質ならびに患者の年齢及び状態によっても異なり、最終的には担当の医師または臨床医の判断に委ねられ得る。しかしながら、一般には、用量は、1 日当たり約 0.1 ～ 約 10 mg / kg 体重の範囲であり得る。

【0178】

本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、好都合には、例えば、単位剤形当たり 0.01 ～ 10 mg、または 0.05 ～ 1 mg の活性成分を含有する単位剤形で投与することができる。いくつかの実施形態では、5 mg / kg 以下の用量が好適であり得る。

【0179】

所望の用量は、好都合には、単回用量で、または適切な間隔で投与される分割用量として提示され得る。

【0180】

本開示の方法には、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、及び本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を細胞または対象に投与することを説明することができる指導的材料を含むキットが含まれ得る。これは、当業者に公知のキット、例えば、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または組成物を細胞または対象に投与する前に、本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩または組成物を溶解または懸濁させるための溶媒（例えば、無菌）を含むキットの、他の実施形態が含まれると解釈されるべきである。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。

【実施例】

【0181】

IV. 実施例

A. 本明細書で使用される略語及び頭字語には、以下が挙げられる：

AcN：アセトニトリル (CH_3CN) を意味する；

AcOH：酢酸を意味する；

Aq. または aq.：水性を意味する；

Ar：アルゴンを意味する；

br：広域を意味する；

tBuXPhos Pd G3：[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] メタンスルホン酸パラジウム (II) を意味する；

°C：摂氏度を意味する；

CAN：硝酸セリウムアンモニウム [$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$] を意味する；

CDCl₃：ジユウテロクロロホルムを意味する；

CDI：1, 1'-カルボニルジイミダゾールを意味する；

CH₂Cl₂：塩化メチレンを意味する；

CaCl₂：塩化カルシウムを意味する；

Cs₂CO₃：炭酸セシウムを意味する；

d：二重線を意味する；

dd：二重の二重線を意味する；

δ：化学シフトを意味する；

D₂O：重水を意味する；

10

20

30

40

50

DCM	ジクロロメタン；	
デス・マーチンペルヨージナン	3-オキソ-1 λ ⁵ , 2-ベンゾヨードキソール-1, 1 (3H)-トリイルトリアセテートを意味する；	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン；	
DMF	ジメチルホルムアミド；	
DMSO	ジメチルスルホキシドを意味する；	
DMSO-d ₆	ヘキサジウテロジメチルスルホキシドを意味する；	
E SI	エレクトロスプレーイオン化；	
Et	エチルを意味する；	
Et ₃ N	トリエチルアミンを意味する；	10
EtOH	エタノール；	
EtOAc	酢酸エチルを意味する；	
g	グラムを意味する；	
h	時間を意味する；	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートを意味する；	
HBr	臭化水素を意味する；	
HCl	塩酸を意味する；	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィーを意味する；	
¹ H NMR	陽子核磁気共鳴を意味する；	20
H ₂ O	水を意味する；	
IPA	イソプロピルアルコールを意味する；	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウムを意味する；	
KOH	水酸化カリウムを意味する；	
L	リットルを意味する；	
LC	液体クロマトグラフィーを意味する；	
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析を意味する；	
LDA	リチウムジイソプロピルアミドを意味する；	
m	多重線を意味する；	
M	モルを意味する；	30
mins	分を意味する；	
mL	ミリリットルを意味する；	
μ L	マイクロリットルを意味する；	
mmol	ミリモルを意味する；	
m/z	質量対電荷比；	
mg	ミリグラムを意味する；	
Me	メチルを意味する；	
MeCN	アセトニトリルを意味する；	
MeOH	メタノールを意味する；	
MHz	メガヘルツを意味する；	40
Min(s)	分(複数可)；	
MS m/z	質量スペクトルピークを意味する；	
MTBE	tert-ブチルメチルエーテルを意味する；	
M/V	質量容量比を意味する；	
N ₂ またはN ₂	窒素を意味する；	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウムを意味する；	
Na	ナトリウムを意味する；	
NaH	水素化ナトリウムを意味する；	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウムを意味する；	
NaOH	水酸化ナトリウムを意味する；	50

NaOCN：シアン酸ナトリウムを意味する；

Na₂SO₄：硫酸ナトリウムを意味する；

NH₄Cl：塩化アンモニウムを意味する；

NMP：N-メチル-2-ピロリドンである；

2-ピコリンボラン複合体：2-メチルピリジン-ボラン複合体である；

Pd(dppf)Cl₂：[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を意味する；

Pd-PEPPSI-IHep tCl：ジクロロ[1, 3-ビス(2, 6-ジ-4-ヘプチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)を意味する；

Pd(t-Bu₃P)₂：ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)を意味する；

PEまたはPetエーテル：石油エーテルを意味する；

Psi：ポンド毎平方インチを意味する；

q：四重線を意味する；

R_f：保持係数を意味する；

RT：室温を意味する；

s：一重線を意味する；

sat.：飽和を意味する；

soln.：溶液を意味する；

SFC：超臨界流体クロマトグラフィーを意味する；

t：三重線を意味する；

TEA：トリエチルアミンを意味する；

TFA：トリフルオロ酢酸を意味する；

THF：テトラヒドロフランを意味する；

TLC：薄層クロマトグラフィーを意味する；

μmol：マイクロモルを意味する；

UPLC：超高速液体クロマトグラフィーを意味する；

V：ボリューム；

XPhos：2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルを意味する。

【0182】

B. 一般的な方法

実施例の化合物は、別段の記載がない限り、以下で言及する精製方法のうちの1つに従って分析または精製した。

【0183】

分取TLCまたはシリカゲルクロマトグラフィーが使用されている場合、当業者は、所望の化合物を精製するための溶媒の任意の組み合わせを選択することができる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、20~40 μM（粒径）、100~200メッシュ、250~400メッシュ、または400~632メッシュシリカゲルを使用し、Teledyne ISCO Combiflash（登録商標）RF、Biotage（登録商標）Isolera One 3.3.0、Biotage（登録商標）Flash Isolera Prime、ELSD精製を有するGrace Reveleris X2、ELSD精製システムを有するGilson-281を使用するか、または溶媒をカラムに通すために加圧窒素（約10~15 psi）（「フラッシュクロマトグラフィー」）を使用して行った。

【0184】

別段の記載がある場合を除き、反応は窒素雰囲気下で実行した。示されている場合、溶液及び反応混合物を真空下で回転蒸発によって濃縮した。

【0185】

10

20

30

40

50

C. 分析方法

NMR

機器の仕様：

Bruker AVANCE III 400
 Bruker AVANCE III HD 400
 Bruker AVANCE NEO 400
 Bruker AVANCE DRX 500
 Varian UNITYplus 400

LC/MS

機器の仕様：

10

DAD及びAgilent LC\MS G6110A、質量分析計を備えたAgilent 1200シリーズLC/MSDシステム。

Agilent (デガッサー：1200；ポンプ：1260；Hip-ALS：1200；TCC：1200；DAD：1100)

DAD\ELSD及びAgilent LC\MS G6110A、質量分析計を備えたシリーズLC/MSシステム。

Agilent (デガッサー：1200；ポンプ：1260；Hip-ALS：1100；TCC：1260；DAD：1100)

DAD及びAgilent LC\MS G1956A、質量分析計を備えたシリーズLC/MSシステム。

20

Agilent (デガッサー：1200；ポンプ：1200；Hip-ALS：1100；TCC：1200；DAD：1200)

DAD及びAgilent LC\MS G1956A、質量分析計を備えたシリーズLC/MSシステム。

DAD\ELSD Alltech 3300及びAgilent LC\MSD G6130A、G6120B質量分析計を備えたAgilent 1200 Series LC/MSDシステム。

DAD\ELSD Alltech 3300及びAgilent LC\MSD G6120B質量分析計を備えたAgilent Technologies 1260 Infinity LC/MSDシステム。

30

DAD\ELSD G7102A 1290 Infinity II及びAgilent LC\MSD G6120B質量分析計を備えたAgilent Technologies 1260 Infinity II LC/MSDシステム。

DAD\ELSD及びAgilent LC\MSD (G6120B) 質量分析計を備えたAgilent 1260シリーズLC/MSDシステム。

DAD\ELSD及びAgilent LC\MSD (G6125B) 質量分析計を備えたUHPLC Agilent 1290シリーズLC/MSDシステム。

Agilent 1290 Infinity II-6130 Quadrupole MS (シングル四重極型)

SPD-M20A及びSHIMADZU LC\MS LCMS-2020、質量分析計を備えたSHIMADZU LC-20ADシリーズLC/MSシステム。

40

SPD-M20A\ELSD及びSHIMADZU LC\MS LCMS-2020、質量分析計を備えたSHIMADZU LC-20ADシリーズLC/MSシステム

SPD-M40及びSHIMADZU LC\MS LCMS-2020、質量分析計を備えたSHIMADZU LC-20ADシリーズLC/MSシステム。

SPD-M20A及びSHIMADZU LC\MS LCMS-2020、質量分析計を備えたSHIMADZU LC-20ABシリーズLC/MSシステム。

SPD-M20A\ELSD及びSHIMADZU LC\MS LCMS-2020、質量分析計を備えたSHIMADZU LC-20ABシリーズLC/MSシステム。

Waters Acquity UPLC H-Class-SQ Detector 2

50

Ultima 3000 Dionex UHPLC-Thermo LCQフリート
イオントラップ
HPLC

機器の仕様：

SPD-M20Aを備えたSHIMADZU LC-20ADシリーズLCシステム

SPD-M40を備えたSHIMADZU LC-20ABシリーズLCシステム

SPD-M20Aを備えたSHIMADZU LC-20ABシリーズLCシステム

Waters Acquity HPLC (バイナリ/クォータナリポンプ)

PDA検出器を備えたAgilent 1260 Infinity II LCシステム

分取HPLC

10

機器の仕様：

オートサンプラー及びオートフラクションコレクターを備えたShimadzu Nexera Prep-Pump-LC-20 AP

Gilson 331/332 HPLCポンプシステム

Waters-MS prep-QDA

SFC

機器の仕様：

Waters 150/200精製システム

Waters Investigator

Waters UPC2

20

Sepiatecスクリーニングシステム

【0186】

D.LC-MS法

方法1

0.1%ギ酸水溶液 (水相)

100%アセトニトリル (有機相)

モード：グラジエント%B (3.7分で5~95)

実行時間：4.8分

カラム： Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18、
1.7 μ m/2.5 μ m、2.1 X 50mm

30

流量：0.5mL/0.6mL/分

温度：40℃

方法2

10mM酢酸アンモニウム水溶液 (水相)

100%アセトニトリル (有機相)

モード：グラジエント%B (3.7分で5~95)

実行時間：4.8分

カラム： Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18
、1.7 μ m/2.5 μ m、2.1 X 50mm

40

流量：0.5mL/0.6mL/分

温度：40℃

方法3

0.1%TFA水溶液 (水相)

100%アセトニトリル (有機相)

モード：グラジエント%B (3.7分で5~95)

実行時間：4.8分

カラム： Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18
、1.7 μ m/2.5 μ m、2.1 X 50mm

流量：0.5mL/0.6mL/分

温度：40℃

50

方法 4

10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液 (水相)

100% アセトニトリル (有機相)

モード: グラジエント% B (3.7 分で 5~95)

実行時間: 4.8 分

カラム: Acquity UPLC BEH / X-Bridge BEH C18
、1.7 μ m / 2.5 μ m、2.1 X 50 mm

流量: 0.5 mL / 0.6 mL / 分

温度: 40 °C

方法 5

移動相: A: H₂O 中の 0.0375% TFA (v/v)

B: ACN 中の 0.01875% TFA (v/v)

カラム: Kinetex EVO C18 30*2.1 mm、5 μ m

流量: 1.5 mL / 分

温度: 50 °C

勾配: 1.55 分で 5~95% の B、0~60% の B、30~90% の B、または 50
~100% の B

方法 6

移動相: A: H₂O 中の 0.025% NH₃ H₂O (v/v)

B: ACN

カラム: Kinetex EVO C18 30*2.1 mm、5 μ m

流量: 1.5 mL / 分

温度: 50 °C

勾配: 1.55 分で 5~95% の B、0~60% の B、30~90% の B、または 50
~100% の B

方法 7

注入量: 0.5 μ l

カラム温度: 60 °C

UV 走査: 207 - 223 nM

246 - 262 nM

272 - 288 nM

Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6*30 mm 2
.7 μ mUHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120
SB-C18 付き 4.6*5 mm 2.7 μ m

移動相 A: 水中の 0.1% FA

移動相 B: アセトニトリル中の 0.1% FA

溶出の詳細

時間 (分) 流量 (mL / 分) % A % B

0.00 3.00 99 1

0.01 3.00 99 1

1.5 3.00 0 100

1.73 3.00 0 100

1.74 3.00 99 1

方法 8

注入量: 0.5 μ l

カラム温度: 60 °C

UV 走査: 207 - 223 nM

246 - 262 nM

272 - 288 nM

Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6×30mm 2.7 μm

UHPLC Guard Infinity Lab Poroshell 120 SB-C18 付き 4.6×5mm 2.7 μm

移動相 A：水中の 0.1% FA

移動相 B：アセトニトリル中の 0.1% FA

溶出の詳細

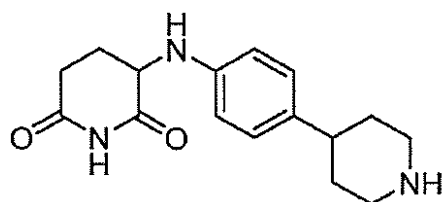
時間 (分)	流量 (mL / 分)	% A	% B
0.00	1.5	99	1
0.01	1.5	99	1
5.00	1.5	0	100
5.99	1.5	0	100
6.00	1.5	99	1

10

【0187】

E. 分解シグナル伝達部分 (DSM) の合成

【化39】

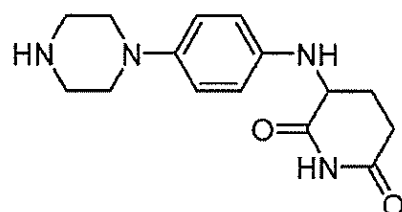


20

中間体 3 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) ピペリジン - 2, 6 - ジオンを、WO2018237026A1の267頁に記載の方法に従って調製した。

【0188】

【化40】



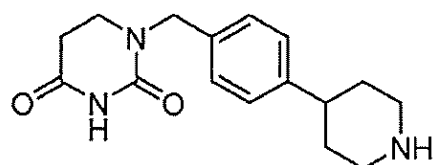
30

中間体 3 - ((4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピペリジン - 2, 6 - ジオンを、WO2018/237026A1の268頁に記載の方法に従って調製した。

40

【0189】

【化41】



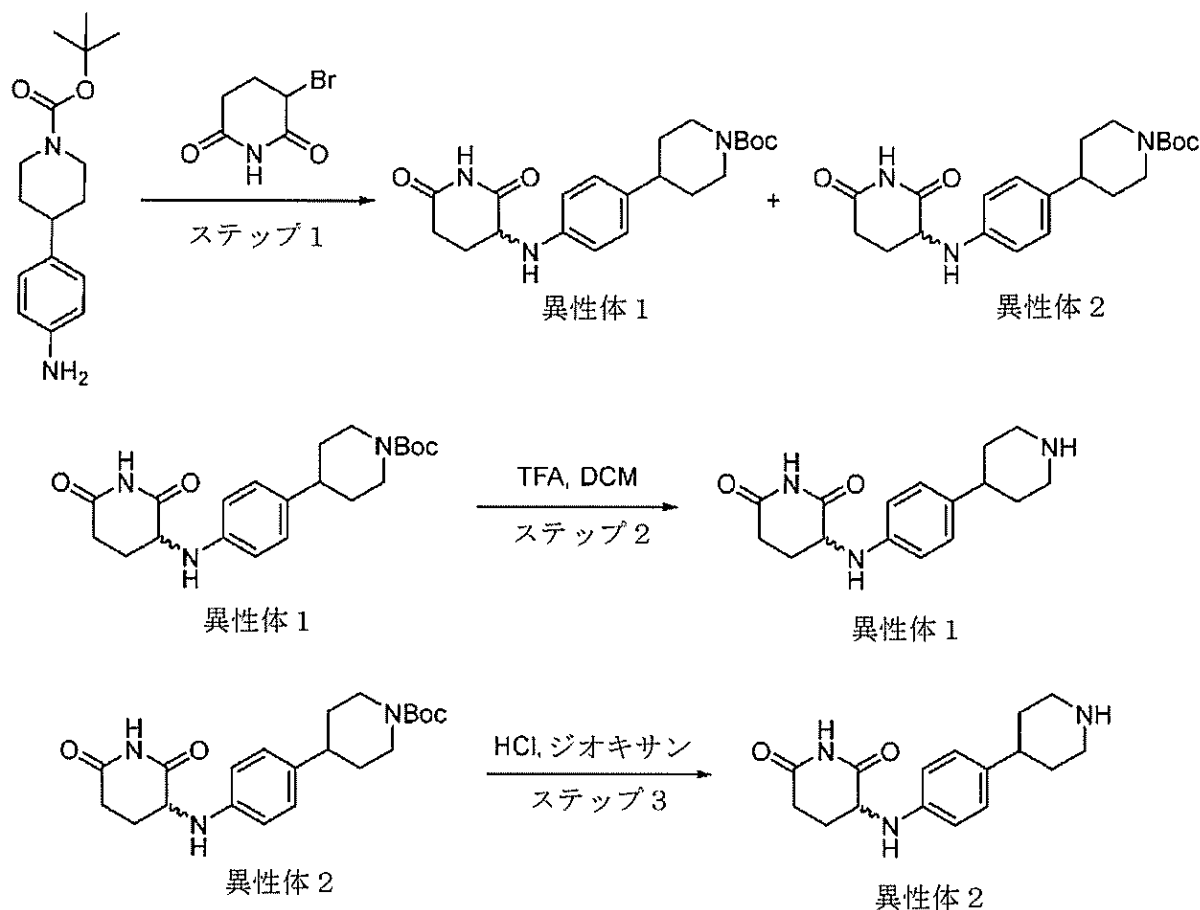
50

中間体 3-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオンを、WO2020/132561A1の353頁に記載の方法に従って調製した。

【0190】

3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン異性体 1 及び 2 の合成

【化 4 2】



ステップ 1 :

DMF (20 mL) 中のtert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、7.24 mmol) 及び 3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (4.17 g、21.71 mmol) の攪拌した溶液に、重炭酸ナトリウム (6.08 g、72.37 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。出発材料の消費後、反応混合物を水で希釈し、沈殿物を濾過し、固体を真空下で乾燥させた。SFC 精製により、tert-ブチル 4-[4-[[(3S)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]アミノ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.2 g、491.39 µmol、収率 6.79%) 及び tert-ブチル 4-[4-[[(3R)-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]アミノ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.2 g、491.39 µmol、収率 6.79%) を得た。

分取 SFC 条件

カラム/寸法: Chiralcel - OJ-H (21*250) mm、5 µm
% CO₂ : 70 %

共溶媒の割合 (%) : 30 % (ACN)

総流量 : 60 g/分

背圧：100バール

温度：30℃

紫外線：243nm

溶解性：ACN

注射の回数：86

総精製時間：10時間

機器の詳細：メーカー／モデル：SFC-150-II

SFC分離中の第1の溶出ピークを異性体1（溶出時間＝1.993分）として割り当て、第2の溶出ピークを異性体2（溶出時間＝2.905分）として割り当てた。

異性体1：LC-MS (ES⁻)：m/z 386.39 [M - H]⁻

異性体2：LC-MS (ES⁻)：m/z 386.39 [M - H]⁻

ステップ2：

DCM (5mL) 中のtert-ブチル4-[4-[-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]アミノ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート異性体1 (0.2g、516.17μmol) の攪拌した溶液に、0℃で、TFA (1.48g、12.98mmol、1mL) を2分間にわたって添加した。反応混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエン (10mL) 及びジエチルエーテル (2×50mL) と共蒸留して、3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン異性体1 TFA塩 (0.15g、358.76μmol、収率69.51%) をゴム状の緑色固体として得た。

LC-MS (ES⁺)：m/z 288.28 [M+H]⁺。

ステップ3：

DCM (10mL) 中のtert-ブチル4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート異性体2 (0.15g、387.13μmol) の攪拌した溶液に、0℃で、1,4-ジオキサン (13.55mg、376.37μmol、1.5mL) 中の4N HCl を添加した。得られた反応混合物を、0℃～室温で3時間にわたって攪拌した。DCM を減圧下で除去した。粗残渣にエーテルを添加し、得られた混合物を5分間攪拌して、所望の生成物をHCl塩として分離した。固体を濾過し、エーテル (2×10mL) で洗浄して、3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン異性体2 HCl塩 (0.13g、385.40μmol、収率99.56%) を得、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

LC-MS (ES⁺)：m/z 288.20 [M+H]⁺。

【0191】

3-[3-フルオロ-4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

10

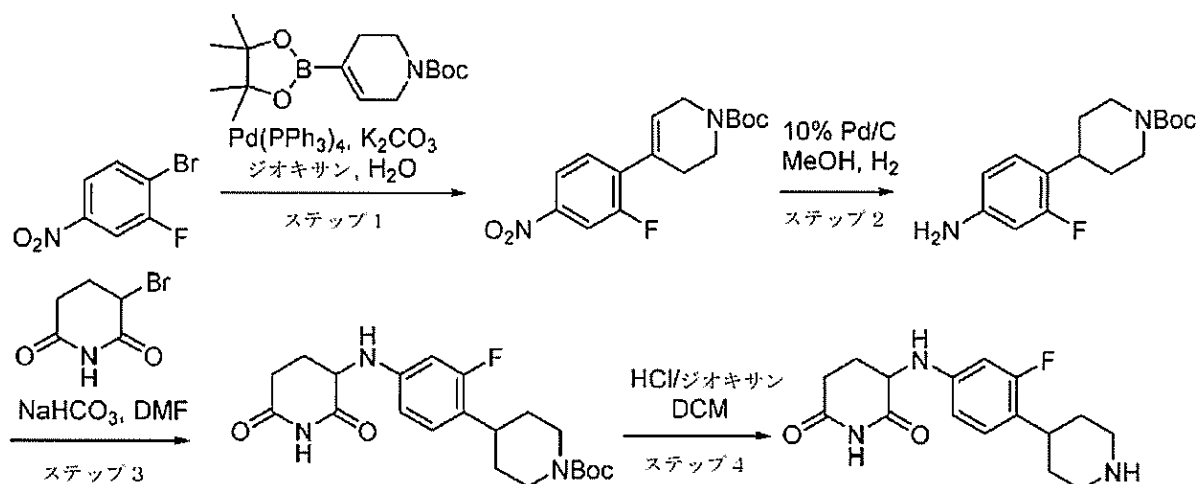
20

30

40

50

【化 4 3】



ステップ 1 :

ジオキサン (60 mL) 及び水 (15 mL) 中の 1-ブロモ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン (6 g、27.27 mmol) 及び tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (8.43 g、27.27 mmol) の溶液を、丸底フラスコ内で、アルゴンガスで 10 分間パージし、続いて粒状炭酸カリウム (11.31 g、81.82 mmol) を添加した。この溶液をアルゴンガスでさらに 20 分間パージした後、パラジウム；トリフェニルホスファン (1.58 g、1.36 mmol) を添加し、反応物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を水で希釈し、酢酸エチル (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、順相カラムクロマトグラフィー (Davisil シリカ、pet エーテル中の 5% 酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (5.95 g、18.27 mmol、収率 67.01%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 267.15 [M-tBu+H]⁺。

ステップ 2 :

メタノール (70 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (3 g、9.31 mmol) の攪拌した溶液に、10% の炭素パラジウム、487 型、乾燥 (3 g、28.19 mmol) を室温で添加した。反応混合物をこの温度で 6 時間にわたって水素雰囲気下で攪拌し、反応の進行を LC-MS によってモニタリングした。反応完了後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物 tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、5.95 mmol、収率 63.88%) を紫色固体として得、これを精製することなく次のステップに移した。LC-MS (ES⁺): m/z 239.30 [M-tBu+H]⁺。

ステップ 3 :

密封したチューブ内で、DMF (40 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、8.49 mmol) 及び 3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (4.08 g、21.23 mmol) の溶液を 10 分間攪拌した後、重炭酸ナトリウム (3.57 g、42.46 mmol) を添加し、反応物を 60℃ で 16 時間加熱した。反応の進行を LC-MS 及び TLC によ

てモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Devissilシリカ、petエーテル中の0～30%酢酸エチル）によって精製して、tert-ブチル4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート（1.8g、3.64mmol、収率42.86%）を褐色固体として得た。LC-MS（ES⁻）：m/z 404.3 [M-H]⁻。

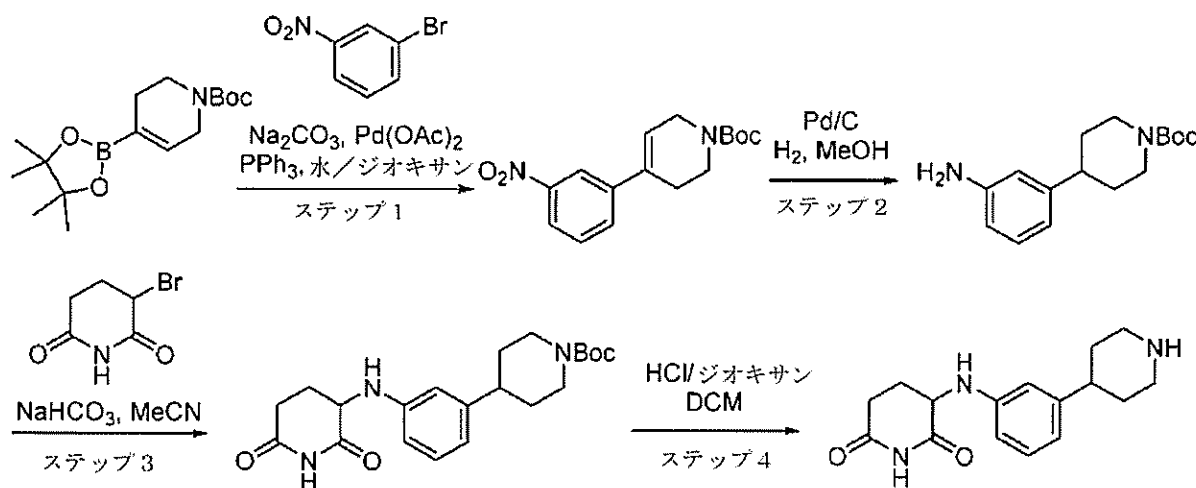
ステップ4：

DCM（1mL）中のtert-ブチル4-（4-（（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）アミノ）-2-フルオロフェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（100mg、246.63μmol）の溶液に、HCl/ジオキサン（2mL）を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。LC-MSにより確認された反応完了の後、溶媒を除去し、残渣をMeCN（30mL）に溶解し、NaHCO₃でpH=7に調整し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、次のステップで直接使用した。化合物3-[3-フルオロ-4-（4-ピペリジル）アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン（75mg、233.34μmol、収率94.61%）を白色固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 306.2 [M+H]⁺。

【0192】

3-[3-（4-ピペリジル）アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

【化44】



ステップ1：

水（15mL）及びジオキサン（50mL）中の1-ブロモ-3-ニトロベンゼン（5g、24.75mmol）及びtert-ブチル4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（8.42g、27.23mmol）の溶液に、炭酸ナトリウム（7.87g、74.26mmol）及び酢酸パラジウム（555.70mg、2.48mmol）を添加した。この混合物を90℃で12時間攪拌した。LC-MSが反応体の消費を示した後、反応混合物を水（80mL）で希釈し、酢酸エチル（50mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=1/0～1/1）によって精製した。化合物tert-ブチル4-（3-ニトロフェニル）-5,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボキシレート（6.5g、16.87mmol、収率68.17%）を黄色固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 249.1 [M-tBu+H]⁺。

ステップ2：

10

20

30

40

50

メタノール（50 mL）中の *tert*-ブチル 4-（3-ニトロフェニル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート（4 g、13.14 mmol）の溶液に、10 重量%の Pd/C（400 mg）を添加した。この混合物を 25℃で 5 時間、H₂ 雰囲気（15 psi）下で攪拌し、反応を TLC によってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。化合物 *tert*-ブチル 4-（3-アミノフェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（3.5 g、12.66 mmol、収率 96.35%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ = 6.91（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 6.51 – 6.22（m, 3H）, 4.92（s, 2H）, 4.03（br d, J = 12.1 Hz, 2H）, 2.90 – 2.64（m, 2H）, 2.49 – 2.43（m, 1H）, 1.68（br d, J = 12.6 Hz, 2H）, 1.40（s, 10H）。

ステップ 3：

MeCN（3 mL）中の *tert*-ブチル 4-（3-アミノフェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（2.5 g、9.05 mmol）及び 3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン（1.74 g、9.05 mmol）の溶液に、NaHCO₃（2.28 g、27.14 mmol）を添加し、混合物を 90℃で 12 時間攪拌した。所望の生成物の 73% が LC-MS によって検出された後、反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル = 1／0 ~ 0／1）によって精製した。化合物 *tert*-ブチル 4-（3-（（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）アミノ）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（2.5 g、6.45 mmol、収率 71.33%）を黄色固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 332.0 [M-tBu+H]⁺。

ステップ 4：

DCM（2 mL）中の *tert*-ブチル 4-〔3-〔（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）アミノ〕フェニル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（160 mg、412.93 μmol）の溶液に、ジオキサン中の 4M HCl（4 M、1.03 mL）を 0℃で添加し、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を MTBE（10 mL × 2）で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、粗製の 3-〔3-（4-ピペリジル）アニリノ〕ピペリジン-2,6-ジオン HCl 塩（120 mg、351.24 μmol、収率 85.06%）を淡黄色固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 288.4 [M+H]⁺。

【0193】

3-（（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピペリジン-2,6-ジオンの合成

10

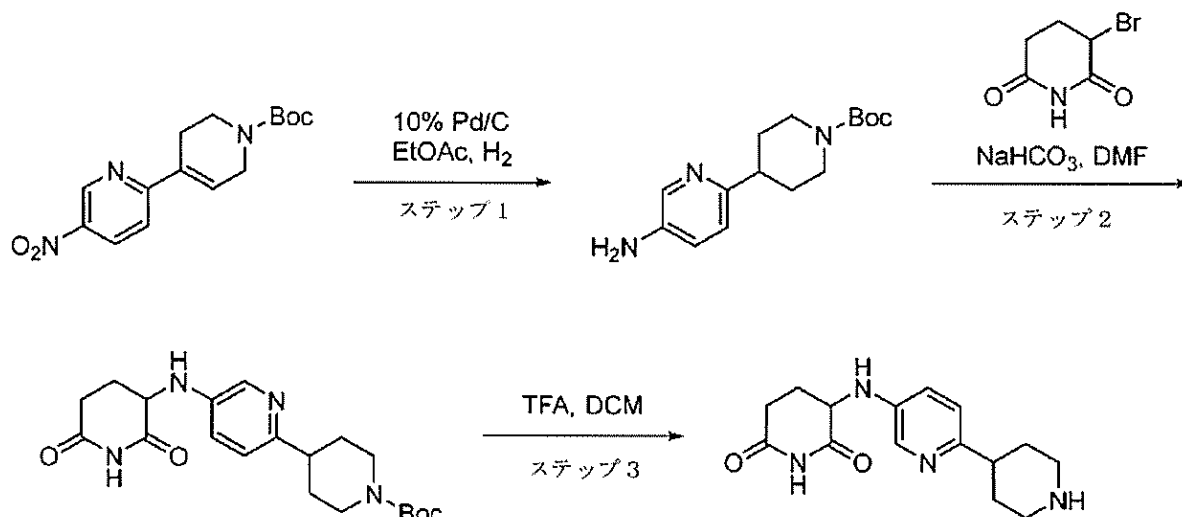
20

30

40

50

【化 4 5】



ステップ 1 :

酢酸エチル (100 mL) 中の *tert*-ブチル 4- (5-ニトロ-2-ピリジル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (10 g、32.75 mmol) の攪拌した溶液に、10 重量% のパラジウム炭素、487 型、乾燥 (3.49 g、32.75 mmol) を添加し、反応物を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮乾固させた。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60~120 メッシュ、*pet* エーテル中の 0~30% 酢酸エチル) によって精製して、*tert*-ブチル 4- (5-アミノ-2-ピリジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (7 g、23.47 mmol、収率 71.66%) を得た。LC-MS (ES⁻): *m/z* 276.24 [M-H]⁻。

ステップ 2 :

DMF (40 mL) 中の *tert*-ブチル 4- (5-アミノ-2-ピリジル) ピペリジン-1-カルボキシレート (6.5 g、23.44 mmol) 及び 3-ブロモピペリジン-2, 6-ジオン (13.50 g、70.31 mmol) の攪拌した溶液に、密封したチューブ内で重炭酸ナトリウム (19.69 g、234.35 mmol) を添加した。反応混合物を 85 °C で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を冷却したブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230~400 メッシュ、*pet* エーテル中の 0~100% 酢酸エチル) によって精製して、*tert*-ブチル 4- [5- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] -2-ピリジル] ピペリジン-1-カルボキシレート (2.84 g、6.40 mmol、収率 27.32%) を淡緑色固体として得た。LC-MS (ES⁻): *m/z* 387.28 [M-H]⁻。

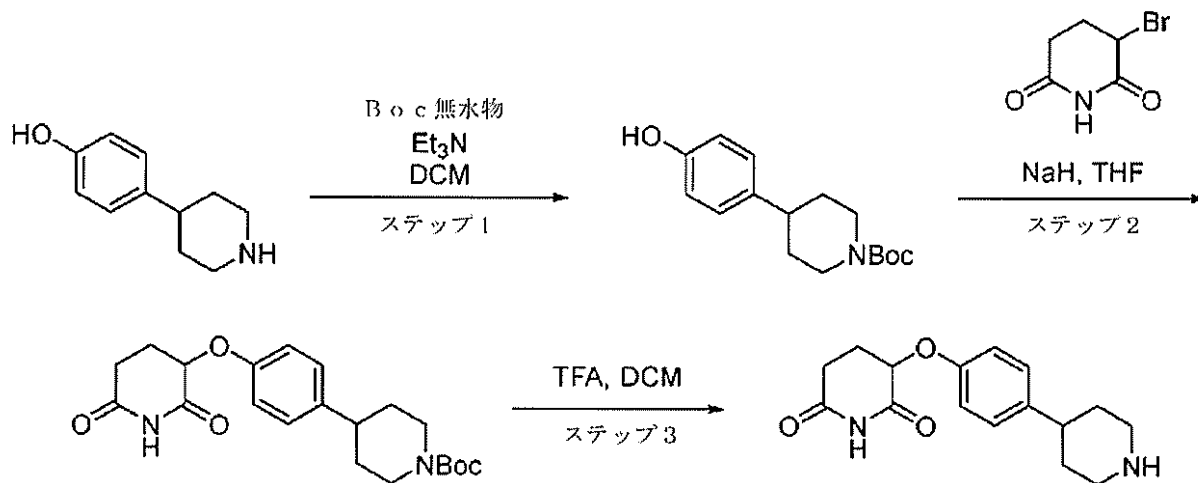
ステップ 3 :

DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4- [5- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] -2-ピリジル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、2.57 mmol) の攪拌した溶液に、TFA (5.92 g、51.92 mmol、4 mL) を 0 °C で添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。反応完了次第、反応混合物を蒸発させて粗生成物を得、これをジエチルエーテルで粉砕し、真空中で濃縮して、3- [[6- (4-ピペリジル) -3-ピリジル] アミノ] ピペリジン-2, 6-ジオン (700 mg、2.03 mmol、収率 78.%)

74%) を緑色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 289.46 [M+H]⁺。

【0194】

3-[4-(4-ピペリジル)フェノキシ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成
【化46】



10

20

ステップ 1:

DCM (20 mL) 中の 4-(4-ピペリジル)フェノール HBr 塩 (2.00 g、7.75 mmol) の溶液を、100 mL の丸底フラスコに加えた。tert-ブチルカルボニル tert-ブチルカーボネート (2.03 g、9.30 mmol、2.13 mL) 及びトリエチルアミン (3.92 g、38.74 mmol、5.40 mL) を添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応完了後 (TLC によって確認)、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230~400 メッシュ、pet エーテル中の 0~80% 酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル 4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.8 g、6.45 mmol、収率 83.22%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 178.2 [M-Boc+H]⁺。

30

ステップ 2:

水素化ナトリウム (93.78 mg、3.61 mmol) を、THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、3.61 mmol) の攪拌した溶液に、0℃ でゆっくりと添加した。添加後、反応混合物を 70℃ で 30 分間加熱した。それを、0℃ に再び冷却した後、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (553.83 mg、2.88 mmol) を非常にゆっくりと添加し、その後、反応混合物を 70℃ で 2 時間加熱した。反応の進行を TLC によってモニタリングした。完了次第、反応物を塩化アンモニウムによってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230~400 メッシュ、pet エーテル中の 0~50% 酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.05 mmol、収率 29.17%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 411.41 [M+Na]⁺。

40

ステップ 3:

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.55 g、1.42 mmol) の溶液を、100 mL の丸底フラスコに加えた。TFA (5 mL) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で連続的に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230~400 メッシュ、pet エーテル中の 0~80% 酢酸エチル) によって精製して、3-[4-(4-ピペリジル)フェノキシ]ピペリジン-2,6-ジオン (0.42 g、1.42 mmol、収率 83.22%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 289.46 [M+H]⁺。

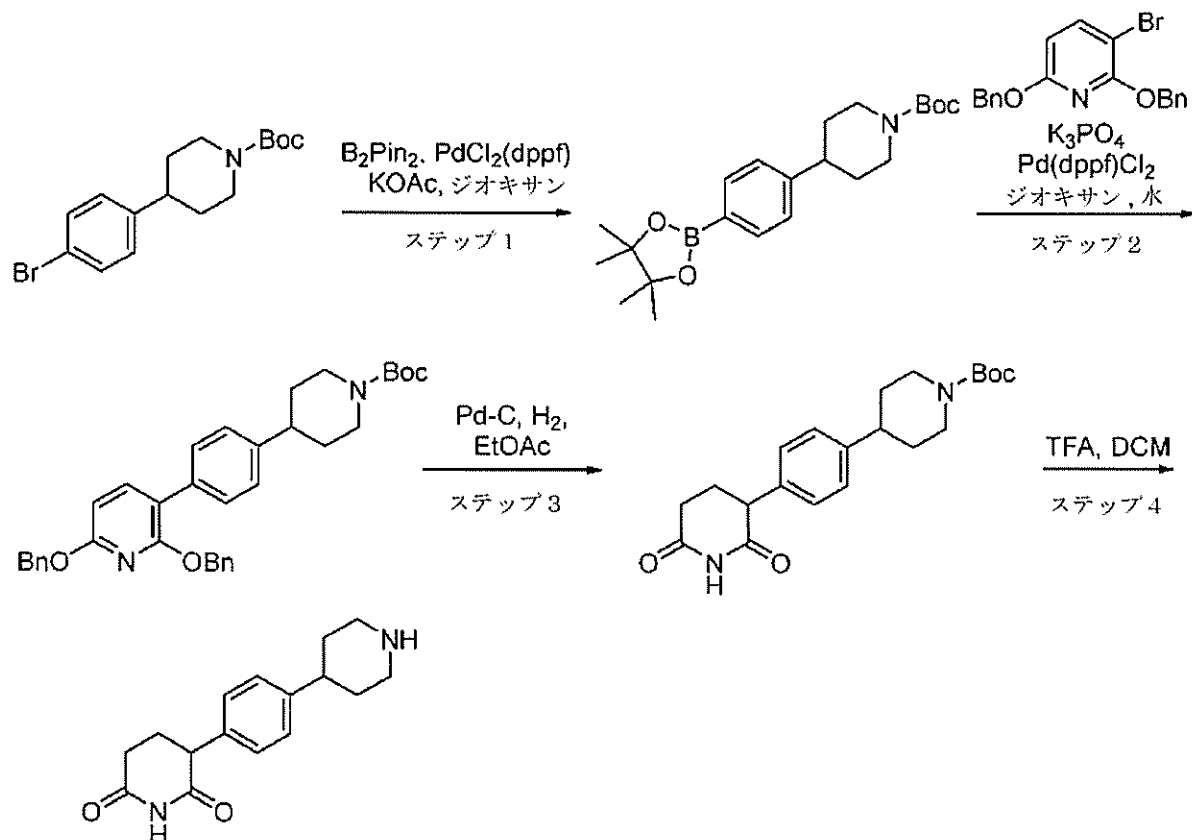
50

mol) の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (161.44 mg、1.42 mmol、109.08 μ L) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮して、粗生成物を得、これをジエチルエーテル (20 mL) で粉砕して、3-[4-(4-ピペリジル)フェノキシ]ピペリジン-2, 6-ジオン TFA 塩 (0.5 g、1.13 mmol、収率 80.02%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 289.28 [M+H]⁺。

【0195】

3-[4-(4-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-2, 6-ジオンの合成

【化47】



ステップ 1 :

500 mL の丸底フラスコに、1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-プロモフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、29.39 mmol) の溶液を添加し、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (11.19 g、44.08 mmol) を添加し、続いて酢酸カリウム (8.65 g、88.17 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、室温で添加した。反応混合物をアルゴンで 20 分間脱気し、その後、シクロペンチル (ジフェニル) ホスファン; ジクロロメタン; ジクロロパラジウム; 鉄 (2.40 g、2.94 mmol) を添加し、TLC 及び LC-MS でモニタリングしながら、反応物を 100℃ で 6 時間加熱した。反応完了後、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL × 3) 及び水 (200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ、pet エーテル中の 0~30% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル 4-[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)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、24

・ 27 mmol、収率 82.58%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 332.41 [M-56+H]⁺。

ステップ 2 :

500 mL の丸底フラスコに、1, 4 ジオキサン (120 mL) 及び水 (30 mL) 中の tert-ブチル 4-[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) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、25.82 mmol) の溶液を添加し、続いて、2, 6-ジベンジルオキシ-3-ブromo-ピリジン (10.04 g、27.11 mmol) 及び無水三塩基性リン酸カリウム (16.44 g、77.46 mmol) を、アルゴン雰囲気下で、室温で添加した。反応混合物をアルゴンで 20 分間脱気し、その後、シクロペンチル (ジフェニル) ホスファン; ジクロロパラジウム; 鉄 (1.89 g、2.58 mmol) を添加し、TLC 及び LC-MS でモニタリングしながら、反応物を 110 °C で 16 時間加熱した。反応完了次第、触媒をセライトベッドに通して濾去し、酢酸エチル (100 mL × 3) で洗浄した。濾液を水 (100 mL) 及びブライン溶液 (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230~400 メッシュ、pet エーテル中の 0~40% 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物を黄色の濃い液体として得、これを pet エーテルで粉砕して、純粋な tert-ブチル 4-[4-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (7 g、11.57 mmol、収率 44.80%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 551.43 [M+H]⁺。

ステップ 3 :

酢酸エチル (420 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (14 g、25.42 mmol) の溶液を、10 重量% のパラジウム炭 (14 g、25.42 mmol) に添加し、反応物を水素圧 (70 psi) 下で、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。反応が完了した後、触媒をセライトを通して濾去し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をペンタン (100 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) 中で粉砕し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-[4-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (8.6 g、23.05 mmol、収率 90.65%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁻) : m/z 371.23 [M-H]⁻。

ステップ 4 :

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (250 mg、671.22 µmol) の攪拌した溶液に、TFA (5.92 g、51.92 mmol、4 mL) を 0 °C で添加した。反応物を 2 時間攪拌し、反応の進行を LC-MS 及び TLC によってモニタリングした。完了次第、反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得、これをジエチルエーテルで粉砕して、所望の生成物 3-[4-(4-ピペリジル) フェニル] ピペリジン-2, 6-ジオン TFA 塩 (250 mg、404.22 µmol、収率 60.22%) を褐色液体として得た。LC-MS (ES⁻) : m/z 371.23 [M-H]⁻。

[0196]

3-(3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル) フェニル) ピペリジン-2, 6-ジオンの合成

10

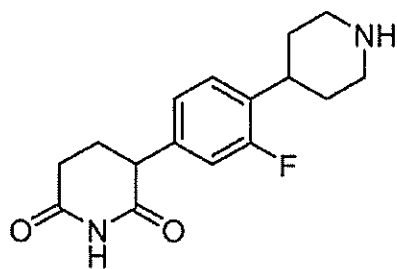
20

30

40

50

【化 4 8】



10

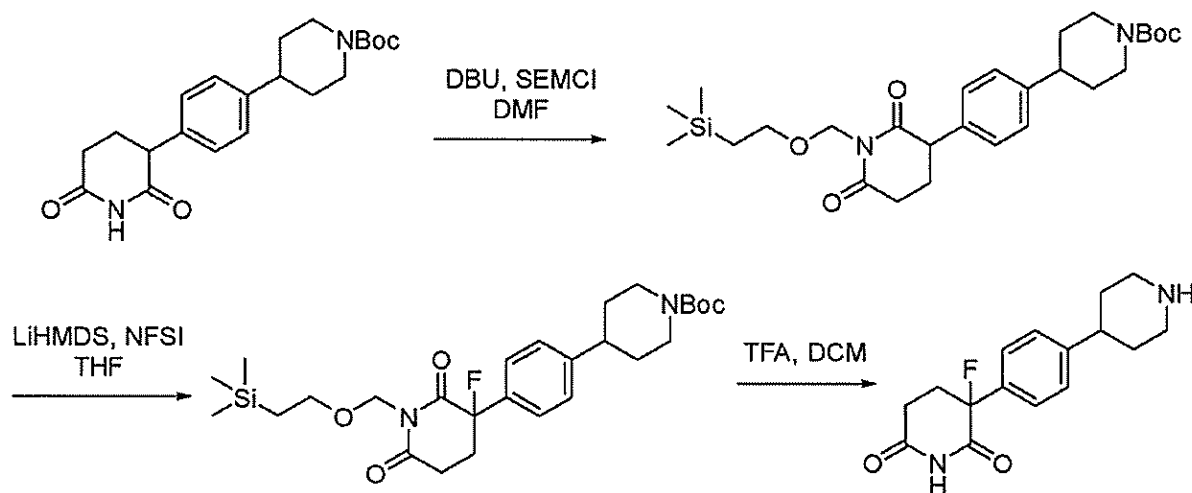
これらの手順は、ステップ3のために *tert*-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート の代わりに *tert*-ブチル 4-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート で合成が開始され、パラジウムの代わりに水酸化パラジウムを使用したことを除いて、3-[4-(4-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオンの手順と実質的に同一であった。LC-MS (ES⁺): m/z 291.37 [M+H]⁺。

【0197】

3-フルオロ-3-[4-(4-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

20

【化 4 9】



30

ステップ1:

DMF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (8.4 g、22.55 mmol) の攪拌した溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (6.87 g、45.11 mmol、6.73 mL) 及び 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (5.64 g、33.83 mmol、5.99 mL) を 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。反応完了後、これを室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ、pet エーテル中の 0~50% EtOAc) によって精製して、*tert*-ブチル 4-(4-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (6.2 g、11.59 mmol、収率 51

40

50

．40％）を黄色のゴム状液体として得た。LC-MS（ES⁻）： m/z 501.36 [M-H]⁻。

ステップ2：

THF（120 mL）中のtert-ブチル 4-（4-（2，6-ジオキソ-1-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-3-イル）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（6.0 g、11.94 mmol）の攪拌した溶液に、ビス（トリメチルシリル）アミド（3.99 g、23.87 mmol）及びN-フルオロベンゼンスルホンイミド（3.76 g、11.94 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を、-78℃で20分間攪拌した。反応の進行をTLC及びLC-MSによってモニタリングした。反応完了後、混合物を室温に冷却し、NH₄Cl溶液（200 mL）でクエンチし、酢酸エチル（500 mL）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、tert-ブチル 4-（4-（3-フルオロ-2，6-ジオキソ-1-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-3-イル）フェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.34 g、1.78 mmol、収率14.88％）を黄色のゴム状液体として得た。LC-MS（ES⁻）： m/z 519.29 [M-H]⁻。

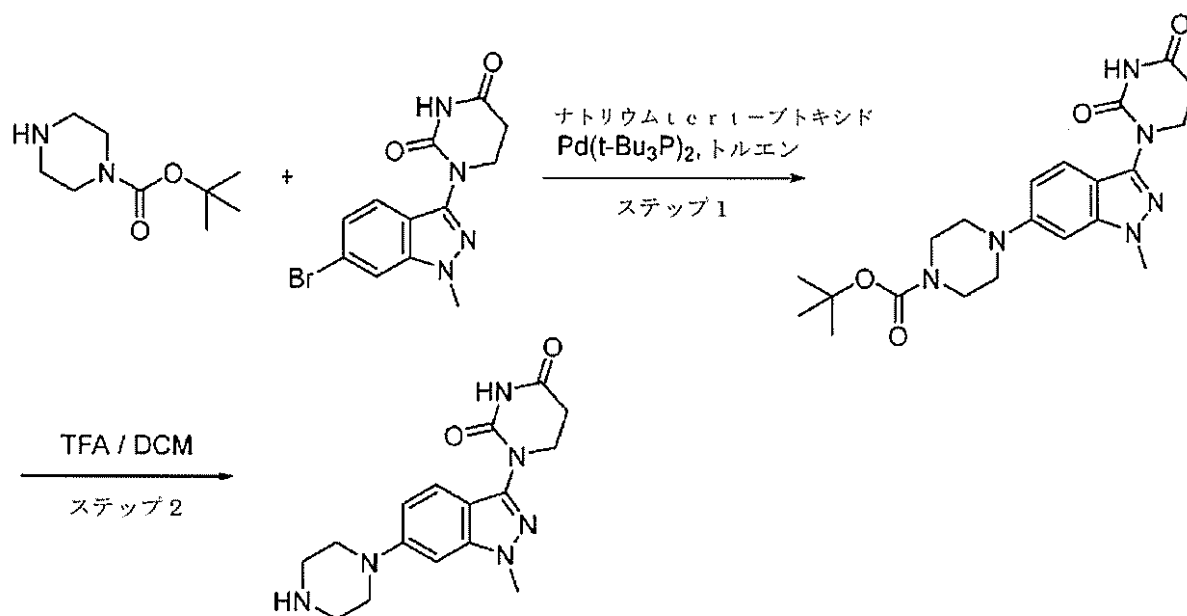
ステップ3：

DCM（6 mL）中のtert-ブチル 4-〔4-〔3-フルオロ-2，6-ジオキソ-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-3-ピペリジル〕フェニル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（0.580 g、1.11 mmol）の溶液に、TFA（1.27 g、11.14 mmol、858.13 µL）を0℃で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物が得、これをジエチルエーテル（50 mL）で粉砕して、3-フルオロ-3-〔4-（4-ピペリジル）フェニル〕ピペリジン-2，6-ジオンTFA塩（0.580 g、1.00 mmol、収率90.14％）をオフホワイトの半固体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 291.22 [M+H]⁺。

【0198】

1-（1-メチル-6-ピペラジン-1-イル-インダゾール-3-イル）ヘキサヒドロピリミジン-2，4-ジオンの合成

【化50】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

100 mL の丸底フラスコで、トルエン (10 mL) 中の 1- (6-ブロモ-1-メチル-インダゾール-3-イル) ヘキサヒドロピリミジン-2, 4-ジオン (0.5 g、1.55 mmol) の攪拌した溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (288.18 mg、1.55 mmol) 及び tert-ブトキシドナトリウム (297.40 mg、3.09 mmol) を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気し、次いで Pd (t-Bu₃P)₂ (79.07 mg、154.73 μmol) を添加し、次いで 5 分間再び脱気した。反応の進行を LC-MS によってモニタリングしながら、それを 110 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて残渣を得、これを水 (20 mL) に注ぎ入れ、得られた溶液を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、粗生成物を得、これをジエチルエーテル (30 mL) で粉砕して、tert-ブチル 4- [3- (2, 4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル) -1-メチル-インダゾール-6-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0.310 g、614.96 μmol、収率 39.74%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 429.50 [M+H]⁺。

ステップ 2 :

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4- [3- (2, 4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル) -1-メチル-インダゾール-6-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0.3 g、700.14 μmol) の攪拌した溶液に、TFA (1.48 g、12.98 mmol、1 mL) を 0 °C で添加し、攪拌を室温で 6 時間継続した。反応の進行を、LC-MS によってモニタリングした。反応完了後、溶媒を真空下で蒸発させて粗生成物を得た。粗製物をジエチルエーテル (20 mL) で粉砕し、固体を濾過し、乾燥させて、1- (1-メチル-6-ピペラジン-1-イル-インダゾール-3-イル) ヘキサヒドロピリミジン-2, 4-ジオン (0.280 g、591.28 μmol、収率 84.45%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 329.30 [M+H]⁺。

【0199】

1- (5-フルオロ-1-メチル-6-ピペラジン-1-イル-インダゾール-3-イル) ヘキサヒドロピリミジン-2, 4-ジオンの合成

10

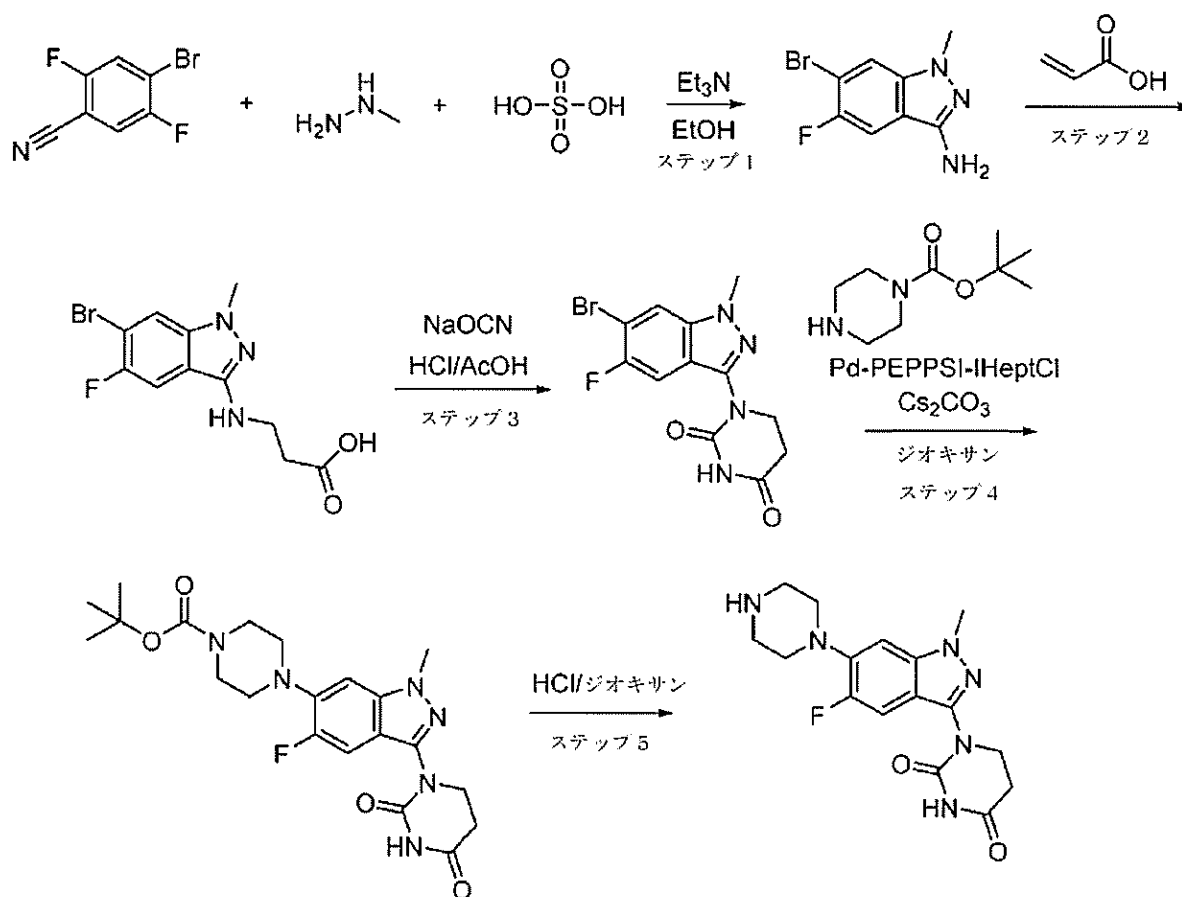
20

30

40

50

【化 5 1】



ステップ 1 :

EtOH (30 mL) 中の 4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾニトリル (10 g、45.87 mmol) の溶液に、メチルヒドラジン硫酸 (19.84 g、137.62 mmol) 及び Et₃N (18.57 g、183.49 mmol、25.61 mL) を添加した。この混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。LC-MS によって、出発材料が完全に消費されたことが示され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出された。混合物を 30℃ まで冷却し、水 (300 mL) を添加した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水 (5 mL × 2) で洗浄し、次いで真空下で 40℃ で濃縮して、6-ブromo-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-3-アミン (6.5 g、25.30 mmol、収率 55.16%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.83 (d, J = 0.8 Hz, 3H)。LC-MS (ES⁺): m/z 245 [M+H]⁺。

ステップ 2 :

2 M HCl 水溶液 (220 mL) 中の 6-ブromo-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-3-アミン (22 g、90.14 mmol) 及び アクリル酸 (9.74 g、135.21 mmol、9.28 mL) の溶液に、テトラブチルアンモニウムブロミド (2.91 g、9.01 mmol) を添加した。この混合物を 100℃ で 12 時間攪拌した。LC-MS は完全な消費を示し、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出された。すべての反応混合物を pH = 8 になるまで NaHCO₃ の飽和溶液で塩基性化した。溶液を酢酸で pH = 5 まで酸性化した。白色固体が沈殿し、これを濾過し、水 (250 mL) で洗浄し、次いで減圧下で乾燥させて、3-[(6-ブromo-5-フルオロ-1-メチル-イ

ンダゾール-3-イル) アミノ] プロパン酸 (28 g、88.57 mmol、収率 98.26%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 318.2 [M + H]⁺。

ステップ 3:

AcOH (260 mL) 中の 3-[(6-ブロモ-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-3-イル) アミノ] プロパン酸 (26 g、82.25 mmol) の溶液に、NaOCN (11.36 g、164.49 mmol) を添加した。この混合物を 60℃で 16 時間攪拌した。この混合物に HCl (260 mL) を添加した。この混合物を 60℃でさらに 3 時間攪拌した。LC-MS によって、出発材料が完全に消費されたことが示され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出された。反応混合物を室温まで冷却し、1 時間攪拌し、濾過し、水 (250 mL) で洗浄した。ケーキを真空下で乾燥させて、1-(6-ブロモ-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-3-イル) ヘキサヒドロピリミジン-2,4-ジオン (18 g、47.63 mmol、収率 57.91%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.59 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 2.77 - 2.73 (m, 2H)。

ステップ 4:

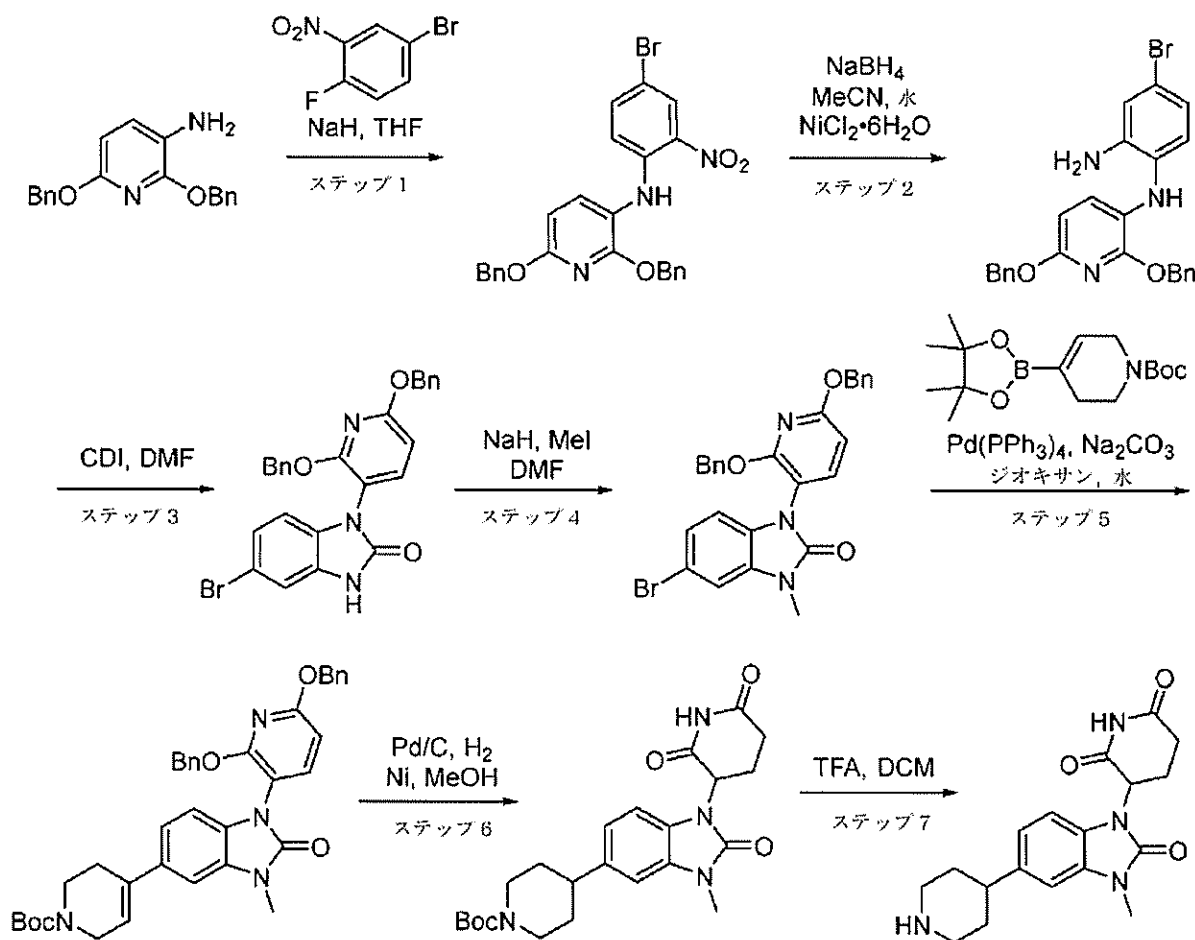
ジオキサン (50 mL) 中の 1-(6-ブロモ-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-3-イル) ヘキサヒドロピリミジン-2,4-ジオン (5 g、14.66 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (8.19 g、43.97 mmol) の溶液に、Pd-PEPPSI-I HeptCl (427.40 mg、439.71 μmol) 及び Cs₂CO₃ (14.33 g、43.97 mmol) を、N₂ 雰囲気下で、25℃で添加した。反応混合物を 100℃で N₂ 下にて 16 時間攪拌した。LC-MS は完全な消費を示し、所望の質量が検出された。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得て、これを EtOAc:MTBE (1:5) によって粉碎した。懸濁液を濾過し、乾燥させて、tert-ブチル 4-[3-(2,4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-6-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (3.4 g、6.85 mmol、収率 46.76%) を灰色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.53 (s, 1H), 7.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 - 3.87 (m, 2H), 3.52 (br s, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.75 - 2.73 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

ステップ 5:

4M HCl/ジオキサン (30 mL) 中の tert-ブチル 4-[3-(2,4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-5-フルオロ-1-メチル-インダゾール-6-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (2.4 g、5.38 mmol) の溶液を、25℃で 2 時間攪拌した。TLC によって、反応体が消費され、新しいスポットが形成されたことが示された。反応混合物を濃縮して残渣にし、これを MTBE (200 mL) で粉碎して濾過し、濾過ケーキを真空下で乾燥させて、1-(5-フルオロ-1-メチル-6-ピペラジン-1-イル-インダゾール-3-イル) ヘキサヒドロピリミジン-2,4-ジオン (2 g、4.70 mmol、収率 87.47%) を灰色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.54 (s, 1H), 9.22 (br s, 2H), 7.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.31 (br s, 8H), 2.76 - 2.72 (m, 2H)。
[0200]

3-[3-メチル-2-オキソ-5-(4-ピペリジル)ベンゾイミダゾール-1-イ

ル] ピペリジン-2, 6-ジオンの合成
【化52】



ステップ 1 :

水素化ナトリウム（ミネラルオイル中60%の分散液）（53.51g、2.33mol）に、THF（2300mL）を添加し、懸濁液を5～10℃まで冷却した。THF（1400mL）中の2, 6-ジベンジルオキシピリジン-3-アミン（230g、750.76mmol）の溶液に、5～10℃で20分間にわたって添加すると、発熱性が観察された。この温度を30分間維持した。この溶液に、THF（1600mL）中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン、98%（247.75g、1.13mol、138.41mL）を5～10℃で20分間にわたって添加した。溶液を室温まで温め、この温度を16時間維持した。TLC（20% EtOAc / pet エーテル）によって生成物の形成を確認した。反応塊を10℃未満で10%の水を含むTHF（5V）によってクエンチすると、発熱性が観察された。飽和NaCl溶液（10V）を15℃未満で添加し、室温まで温めた。層を分離し、有機層を真空下で濃縮した。水層を取り、DCM（15V）で抽出し、確保しておいた。有機層を粗製物と合わせ、水（5V）で洗浄し、45℃の真空下で完全に濃縮した。粗製物を45℃のDCM（2.5V）に投入し、溶解するまで15分間維持し、次いでpet エーテル（10V）を45℃で添加し、1時間にわたり45℃で維持した。室温に冷却し、30分間維持した。濾過し、pet エーテル（2×3V）で洗浄して、2, 6-ジベンジルオキシ-N-（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）ピリジン-3-アミン（400g、686mmol、収率91%）を得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 506.32 [M+H]⁺。

ステップ 2 :

10

20

30

40

50

ACN (450 mL) 及び水 (50 mL) 中の 2, 6-ジベンジルオキシ-N-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル) ピリジン-3-アミン (50 g、98.75 mmol) の溶液を 0~5℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (7.47 g、197.49 mmol、6.98 mL) を 60 時間かけて少量ずつ添加し、その間、室温を 4 時間維持した。TLC を使用して反応の進行をモニタリングした。水素化ホウ素ナトリウム (7.47 g、197.49 mmol、6.98 mL) を 0~5℃ で添加し、この温度を 2 時間維持した。次いで、反応物を 10% NH₄Cl 溶液 (5 V) でクエンチし、水 (5 V)、続いて DCM (10 V) を添加し、次いで室温で 15 分間攪拌した。水層を DCM (10 V) で抽出し、合わせた有機層を水 (10 V) で洗浄し、40℃ の真空下で完全に濃縮した。Pet エーテルを使用して残渣を取り除き (3 V)、10% の EtOAc を含む pet エーテル (5 V) に投入して粗残渣を得て、45℃ に加熱した。温度を、45℃ で 30 分間維持し、室温に冷却し、30 分間維持した。純粋な生成物を濾過し、pet エーテル (3 V) で洗浄した。LC-MS (ES⁺): m/z 476.33 [M+H]⁺。

ステップ 3:

DMF (800 mL) 中の 4-ブロモ-N1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル) ベンゼン-1, 2-ジアミン (200 g、419.85 mmol) の攪拌した溶液に、ジ(イミダゾール-1-イル)メタノン (177.00 g、1.09 mol) を 25~35℃ で添加すると、発熱性が観察された。CDI を単一口ットとして投入した。初期温度 25℃ をモニタリングし、最終温度 35℃ が 15 分間で認められた。反応物を室温で 14 時間攪拌した。TLC は、出発材料の消費を示した。反応物を水 (420 mL) に室温で投入した。沈殿が形成され (注: ゆっくりとした添加にはバルクスケールで最低 1 時間が必要であった)、この混合物を 3 時間攪拌した。固体を濾過し、水及び pet エーテル (2×35 mL) で洗浄した。この生成物を真空下で 7 時間にわたり 50℃ で乾燥させて、6-ブロモ-3-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (200 g、391.43 mmol、93.23% 収率) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 502.1 [M+H]⁺。

ステップ 4:

DMF (1000 mL) 中の 6-ブロモ-3-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (108 g、214.99 mmol) の攪拌した溶液に、水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 60% の分散液) (14.83 g、644.96 mmol) を少量ずつ 0~28℃ で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (銅の上で保管した) (31.16 g、214.99 mmol、13.37 mL) を 30 分間にわたり滴加した。反応の進行を TLC 及び LC-MS によってモニタリングした。反応混合物を氷冷水で希釈し、得られた固体を得、これを濾過し、真空で乾燥させた。固体を酢酸エチルで抽出し、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固した。粗化合物をペンタンで洗浄して、生成物 5-ブロモ-1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オン (95 g、183.81 mmol、収率 85.50%) を淡褐色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 516.14 [M+H]⁺。

ステップ 5:

1, 4-ジオキサン (160 mL) 及び水 (40 mL) 中の 5-ブロモ-1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オン (20 g、38.73 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (12.32 g、116.19 mmol) 及び tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (15.57 g、50.35 mmol) を添加した。反応物を窒素で 20 分間パージし、次いでパラジウム (0) テトラキス(トリフェニルホスフィン) (2.24 g、1.94 mmol) を投入し、90~100℃ まで 5 時間加熱した。TLC により生成物の形成を確認した。反応物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を取り、45℃ の真空下で完全に蒸留した。粗生成物を EtOAc (15 V) に

溶解し、水（１０Ｖ）で分離した。有機層を水（５Ｖ）、ブライン（５Ｖ）で洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を４５℃の真空中で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、petエーテル中の０～３０％酢酸エチル）によって精製して、tert-ブチル４-[１-(２, ６-ジベンジルオキシ-３-ピリジル)-３-メチル-２-オキソ-ベンゾイミダゾール-５-イル]-３, ６-ジヒドロ-２H-ピリジン-１-カルボキシレート（２１g、３３. ０６mmol、収率９９％）を得た。LC-MS（ES⁺）： m/z ６１９. ４１ [M+H]⁺。

ステップ６：

メタノール（１６００mL）中のtert-ブチル４-[１-(２, ６-ジベンジルオキシ-３-ピリジル)-３-メチル-２-オキソ-ベンゾイミダゾール-５-イル]-３, ６-ジヒドロ-２H-ピリジン-１-カルボキシレート（４０g、６４. ６５mmol）の溶液に、１０％のパラジウム炭素、４８７型、乾燥（１２. ００g、１１２. ７６mmol）及びニッケル（１２. ００g、２０４. ４５mmol）を添加した。水素ガス（１０kg）を適用し、反応物を６０～６５℃で１６時間維持した。反応塊を室温まで冷却し、次いで濾過し、DCM及びMeOHで洗浄した。濾液を取り、４５℃の真空下で完全に蒸留した。この粗残渣にIPA（３V）を添加し、６０℃まで１５分間加熱した。Petエーテル（３V）を添加し、混合物を室温に冷却し、この温度で１時間攪拌した。固体を濾過し、petエーテルで洗浄して、tert-ブチル４-[１-(２, ６-ジオキソ-３-ピペリジル)-３-メチル-２-オキソ-ベンゾイミダゾール-５-イル] ピペリジン-１-カルボキシレート（２１g、４４mmol、収率６９％）を得た。LC-MS（ES⁻）： m/z ４４１. １８ [M-H]⁻。

ステップ７：

DCM（７５mL）中のtert-ブチル４-[１-(２, ６-ジオキソ-３-ピペリジル)-３-メチル-２-オキソ-ベンゾイミダゾール-５-イル] ピペリジン-１-カルボキシレート（７. ５g、１６. ９５mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（５５. ８７g、４９０. ０３mmol、３７. ７５mL）を０～５℃でゆっくりと添加し、温度を１５分間維持した。反応物を室温まで温め、３時間維持した。LC-MSは、生成物の形成に従った。DCM及びTFAを４０℃の真空下で除去し、粗製物をトルエン（２×５V）で取り除き、ジエチルエーテルを添加すると、固体の形成が観察された。ジエチルエーテル（３×５V）を添加した後に反応物をデカントし、次いで４５℃で乾燥させた。粗製物をMeOH（１０V）に溶解し、１０分間攪拌し、焼結漏斗に通して濾過し、MeOHで洗浄すると、わずかな未溶解粒子が観察された。蒸留した濾液を４５℃の真空下で完全に蒸発させて、３-[３-メチル-２-オキソ-５-(４-ピペリジル) ベンゾイミダゾール-１-イル] ピペリジン-２, ６-ジオン（７. ７２g、１６. ５mmol、収率９７％）を得た。LC-MS（ES⁻）： m/z ３４３. ３５ [M-H]⁻。

【０２０１】

３-[３-メチル-２-オキソ-４-(４-ピペリジル) ベンゾイミダゾール-１-イル] ピペリジン-２, ６-ジオンの合成

10

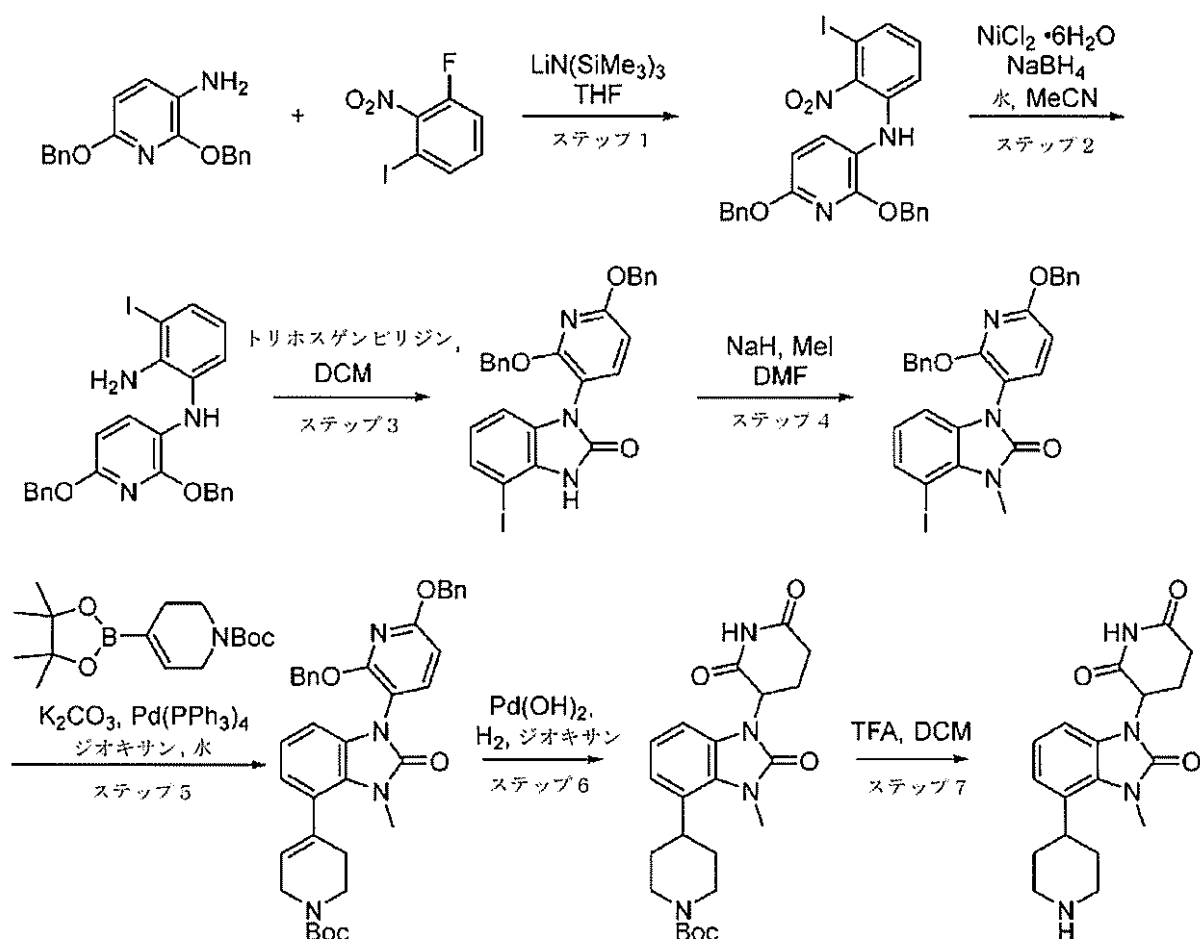
20

30

40

50

【化 5 3】



ステップ 1 :

2, 6-ジベンジルオキシピリジン-3-アミン (50 g、163.21 mmol) を THF (500 mL) で溶解し、 -78°C まで冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (40.96 g、244.81 mmol) を滴加し、次いで -78°C で 1 時間攪拌した。1-フルオロ-3-ヨード-2-ニトロベンゼン (43.58 g、163.21 mmol) を、THF (500 mL) 中の溶液として -78°C で滴加し、次いで -78°C で 1 時間攪拌した。反応が TLC によって確認されたように完了した後、反応を 10% 塩化アンモニウム溶液 (150 mL) でクエンチした。溶媒を蒸発させて黒色のゴム状固体を得た。Pet エーテルを添加し、褐色の固体が形成されるまで 15 分間よく攪拌し、この固体をブフナー漏斗に通して濾過し、pet エーテル (2×300 mL) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、2, 6-ジベンジルオキシ-N-(3-ヨード-2-ニトロフェニル)ピリジン-3-アミン (80 g、144.57 mmol、収率 83%) を得た。LC-MS (ES^+): m/z 554.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ 2 :

アセトニトリル (720 mL) 及び水 (80 mL) 中の 2, 6-ジベンジルオキシ-N-(3-ヨード-2-ニトロフェニル)ピリジン-3-アミン (80 g、144.57 mmol) の溶液を、塩化ニッケル(II)六水和物、98% (8.22 g、28.91 mmol) を添加した。反応物を 0°C まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (13.67 g、361.44 mmol) を 1 時間かけて少量ずつ添加した。反応混合物を 30 分間にわたって室温で攪拌した。反応の完了が TLC によって確認され次第、反応物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、無水

Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を蒸発させて、黒色のゴム状固体を得た。この粗残渣に、petエーテルを添加し、褐色の固体が得られるまで攪拌した。固体をブフナー漏斗に通して濾過し、次いでpetエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、N1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-ヨード-ベンゼン-1, 2-ジアミン (36 g、66 mmol、収率45%)を得た。LC-MS (ES^+): m/z 524.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ3:

DCM (120 mL) 中のN1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-ヨード-ベンゼン-1, 2-ジアミン (5.58 g、10.66 mmol) の溶液を0℃に冷却した。ピリジン (8.43 g、106.62 mmol、8.62 mL) を滴加し、溶液を0℃で30分間攪拌した。トリホスゲン (4.75 g、15.99 mmol) を0℃で溶液として滴加した。TLCによってモニタリングしながら、反応混合物を1時間にわたり室温で攪拌した。完了次第、ゆっくりと0℃で添加した飽和 NaHCO_3 溶液で反応物をクエンチすると、発泡が観察された。反応塊をDCMで抽出し、次いでブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を蒸発させて、淡褐色の固体を得た。この粗固体に、ジエチルエーテルを添加し、よく攪拌した後、ブフナー漏斗に通して濾過した。生成物をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、3-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-7-ヨード-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (5.1 g、8.9 mmol、収率83%)を得た。LC-MS (ES^+): m/z 550.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ4:

DMF (410 mL) 中3-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-7-ヨード-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン (47.82 g、87.06 mmol) の溶液、及び0℃まで冷却した。水素化ナトリウム (ミネラルオイル中60%の分散液) (5.60 g、243.75 mmol) を少量ずつ添加し、次いで反応混合物を室温で30分間攪拌した。ヨードメタン (18.53 g、130.58 mmol、8.13 mL) を0℃で滴加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の完了がTLCによって確認され次第、反応物を氷冷水中にゆっくりとデカントした。オフホワイトの固体が沈殿し、これをブフナー漏斗に通して濾過し、次いで氷冷水で洗浄し、真空下で乾燥させた。固体をトルエン (2×200 mL) と共沸して、淡褐色の固体を得た。Petエーテルを添加し、10分間よく攪拌した後、固体をブフナー漏斗に通して濾過し、petエーテル (3×100 mL) で洗浄した。生成物を真空下で乾燥させて、1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-4-ヨード-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オンを薄褐色固体 (47 g、83 mmol、収率95%) として得た。LC-MS (ES^+): m/z 564.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ5:

ジオキサン (210 mL) 及び水 (90 mL) 中の1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-4-ヨード-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オン (25 g、44.37 mmol) の攪拌した溶液に、炭酸カリウム (18.40 g、133.12 mmol) 及びtert-ブチル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (20.58 g、66.56 mmol) を添加した。反応混合物を窒素で10分間脱気した後、パラジウムトリフェニルホスフィン (5.13 g、4.44 mmol) を添加した。反応物を100℃で4時間攪拌し、TLC及びLC-MSによってモニタリングした。反応塊を濾過し、真空下で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュシリカゲル、petエーテル中の10~20% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル4-[1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-4-イル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (20 g、31.63 mmol、収率71.27%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 619.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ステップ 6 :

1, 4-ジオキサン (600 mL) 中の tert-ブチル 4-[1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-2-オキソベンゾイミダゾール-4-イル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (21.00 g、33.94 mmol) の攪拌した溶液に、ジヒドロキシパラジウム (5.72 g、40.73 mmol) を添加した。反応混合物を 150 psi の水素ガス下で 12 時間にわたって 60 ~ 65 °C で攪拌した。TLC 及び LC-MS をチェックして、反応完了を確認した (DCM 中の 10% メタノール、 R_f 値: 0.4)。完了次第、反応物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをジエチルエーテルで粉碎して、tert-ブチル 4-[1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-2-オキソベンゾイミダゾール-4-イル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (10 g、19.98 mmol、収率 58.86%) を得た。LC-MS (ES^+): m/z 441.54 $[M+H]^+$ 。

10

ステップ 7 :

DCM (150 mL) 中の tert-ブチル 4-[1-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-3-メチル-2-オキソベンゾイミダゾール-4-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (10 g、22.60 mmol) の溶液を、0 °C まで冷却した。トリフルオロ酢酸 (25.77 g、225.99 mmol、17.41 mL) を添加し、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。TLC により反応完了を確認した (DCM 中の 10% メタノール、 R_f 値: 0.2)。完了次第、反応溶媒を蒸発させ、ジエチルエーテル (2 × 100 mL) を粗混合物に添加した。ジエチルエーテルを除去し、生成物を真空下で乾燥させて、3-[3-メチル-2-オキソ-4-(4-ピペリジル)ベンゾイミダゾール-1-イル] ピペリジン-2, 6-ジオン TFA 塩 (10.71 g、22.39 mmol、収率 99.06%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 343.33 $[M+H]^+$ 。

20

【0202】

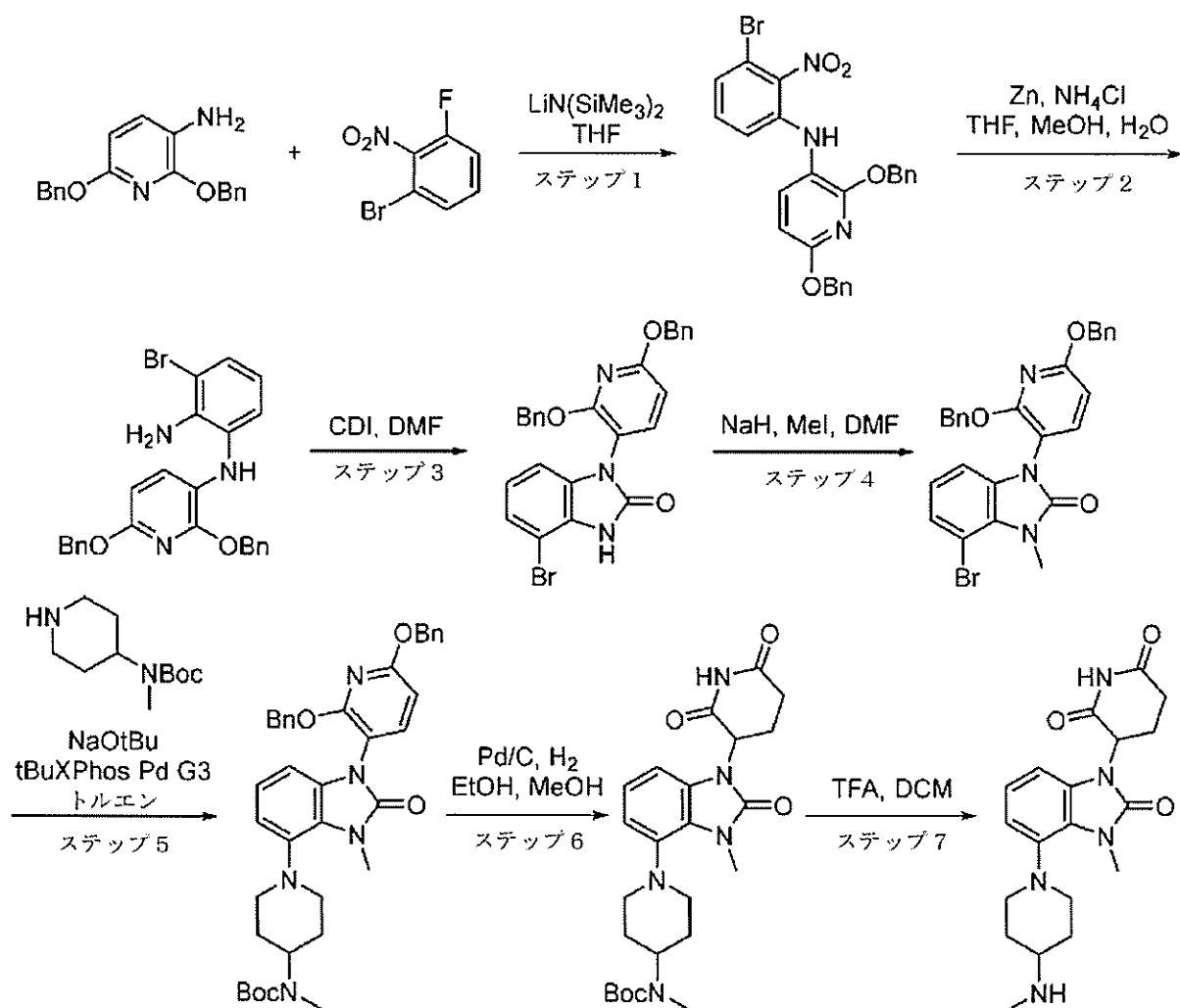
3-[3-メチル-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル]-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル] ピペリジン-2, 6-ジオンの合成

30

40

50

【化 5 4】



10

20

30

40

50

よってモニタリングした。反応完了次第、内容物をセライトベッドに通した。濾液を真空下で濃縮し、EtOAc (250 mL) によって抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空下で蒸発させた。粗物質を、Davisiilシリカ(ヘキサン中の溶出溶媒0~70% EtOAc)を使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-ブロモ-N1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)ベンゼン-1, 2-ジアミン(15 g、27.56 mmol、収率69.78%)を褐色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 398.46 [M-Br+H]⁺。

ステップ3:

DMF (1.17 L) 中の3-ブロモ-N1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)ベンゼン-1, 2-ジアミン(210 g、440.84 mmol)の溶液に、ジ(イミダゾール-1-イル)メタノン(200.15 g、1.23 mol)を室温で添加した。反応混合物を16時間にわたって室温で攪拌した。TLCにより出発材料の消費を確認した(petエーテル中の40%酢酸エチル、R_f値: 0.4)。反応完了次第、混合物を氷冷水に注ぎ入れた。オフホワイトの固体が沈殿し、これをブフナー漏斗に通して濾過した。湿った固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、7-ブロモ-3-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン(220 g、378.33 mmol、85.82%収率)を得た。LC-MS (ES⁻): m/z 500.41 [M-H]⁻。

ステップ4:

DMF (2200 mL) 中の7-ブロモ-3-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン(220 g、437.93 mmol)の攪拌した溶液に、ミネラルオイル中60%の分散液である水素化ナトリウム(28.19 g、1.23 mol)を0℃で添加した。反応混合物を室温まで加温し、1時間維持した。反応物を再度0℃まで冷却し、ヨードメタン(93.24 g、656.90 mmol、40.89 mL)を0~5℃で滴加した。反応塊を室温まで加温し、1時間維持した。反応の進行を追跡し、TLCによって確認した(20%酢酸エチル: petエーテル

R_f値: 0.3)。完了次第、反応物を氷冷水中にクエンチし、オフホワイトの固体を沈殿させ、これを真空濾過及びブフナー漏斗によって単離し、水(1000 mL)で洗浄した。得られた湿った固体を真空下で乾燥させて、4-ブロモ-1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オンをオフホワイトの固体(221 g、420.66 mmol、収率96.05%)として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 516.09 [M+H]⁺。

ステップ5:

密封したチューブ内で、トルエン(10 mL)中の4-ブロモ-1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オン(0.5 g、968.27 μmol)、tert-ブチルN-メチル-N-(4-ピペリジル)カルバメート(207.50 mg、968.27 μmol)の溶液を、2-メチルプロパン-2-オレートナトリウム(279.16 mg、2.90 mmol)を添加した。反応物をアルゴンで15分間脱気し、次いでtBuXPhos Pd G3(76.88 mg、96.83 μmol)を反応混合物に添加し、さらに5分間脱気した。次いでこの反応混合物を90℃で5時間加熱した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル、petエーテル中の0~70%酢酸エチル)によって精製して、tert-ブチルN-[1-[1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-4-イル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート(0.25 g、307.80 μmol、収率31.79%)を黄色液体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 672.41 [M+Na]⁺。

ステップ6:

tert-ブチルN-[1-[1-(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)-3

ーメチルー２ーオキソーベンゾイミダゾールー４ーイル]ー４ーピペリジル]ーNーメチルーカルバメート (0.415 g、638.68 μmol) をエタノール (3 mL) 及びメタノール (3 mL) 中に溶媒和させ、窒素で10分間パージした。この溶液に、10%のパラジウム炭素、487型、乾燥 (67.97 mg、638.68 μmol) を添加し、反応混合物を水素雰囲気下 (ゴムブラダー) で室温で5時間攪拌した。反応の進行をTLCによってモニタリングした (10%メタノールDCM、 R_f 値: 0.3)。完了後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、有機層を濃縮して、生成物 *tert*-ブチルN-[1-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-4-イル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート (0.3 g、610.75 μmol 、収率95.63%) を褐色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 672.41 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

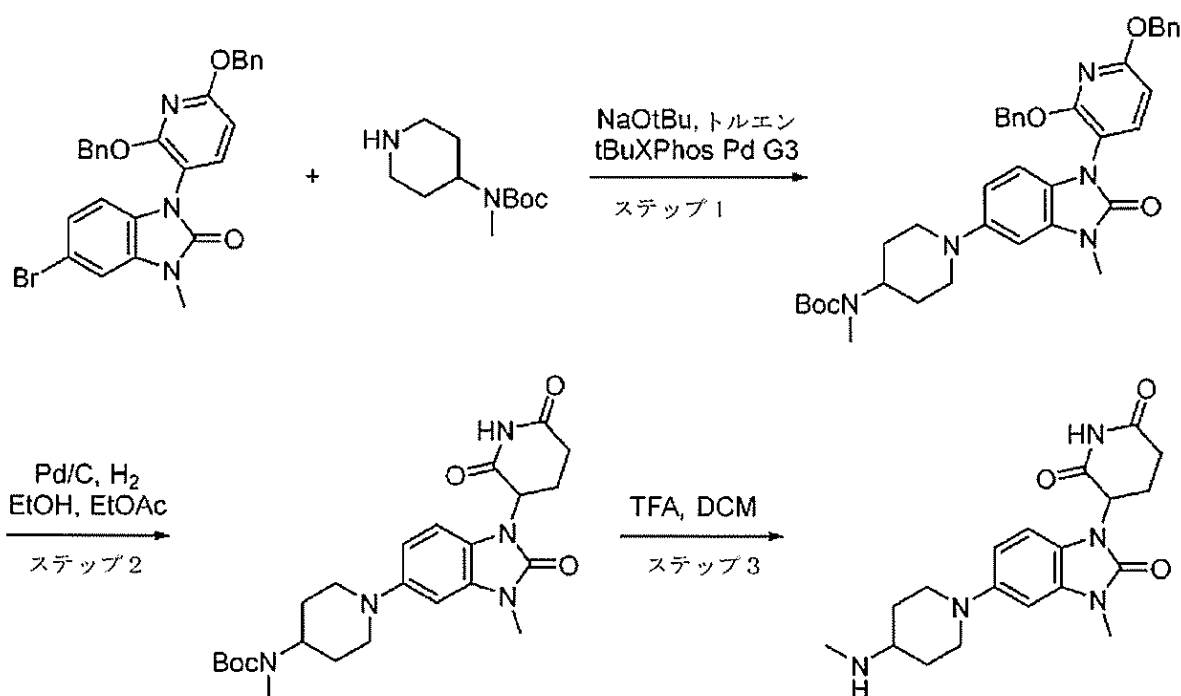
ステップ7:

DCM (50 mL) 中の *tert*-ブチルN-[1-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-4-イル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート (0.3 g、636.20 μmol) の攪拌した溶液に、TFA (72.54 mg、636.20 μmol 、49.01 μL) を10分間かけて添加した。反応混合物を25°Cで4時間攪拌し、反応をTLCによってモニタリングした (DCM中の10%メタノール、 R_f 値: 0.2)。反応完了後、混合物を濃縮し、トルエン (10 mL) 及びジエチルエーテル (2 $\times$ 50 mL) と共蒸留して、生成物 3-[3-メチル-4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル]-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオンTFA塩 (0.23 g、447.87 μmol 、収率70.40%) を褐色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 372.28 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

[0203]

3-[3-メチル-5-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル]-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

[化55]



ステップ1:

密封したチューブ内で、トルエン（60 mL）中の5-ブロモ-1-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）-3-メチル-ベンゾイミダゾール-2-オン（1 g、1.94 mmol）及びtert-ブチルN-メチル-N-（4-ピペリジル）カルバメート（622.52 mg、2.90 mmol）の溶液を、2-メチルプロパン-2-オレートナトリウム（558.30 mg、5.81 mmol）を添加した。反応物をアルゴンで15分間脱気し、次いでtBuXPhos Pd G3（153.76 mg、193.65 μ mol）を反応混合物に添加し、さらに5分間脱気した。次いでこの反応混合物を90℃で16時間加熱し、反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、petエーテル中の0～70%酢酸エチル）によって精製して、tert-ブチルN-〔1-〔1-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（0.7 g、1.02 mmol、収率52.85%）を黄色液体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 650.97 [M+H]⁺。

ステップ2：

エタノール（50 mL）及び酢酸エチル（50 mL）の混合物中のtert-ブチルN-〔1-〔1-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（0.6 g、923.39 μ mol）の攪拌溶液を水素ガスでパージし、続いて10%のパラジウム炭素、487型、乾燥（523.21 mg、4.92 mmol）及び濃縮HCl（254.14 mg、7.06 mmol、2 mL）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（1気圧）下で、室温で5時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。出発材料の完全な消費の後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール（50 mL×2）で洗浄した。濾液を濃縮して、tert-ブチルN-〔1-〔1-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（0.25 g、334.01 μ mol、収率36.17%）を黄色固体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 472.93 [M+H]⁺。

ステップ3：

tert-ブチルN-〔1-〔1-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（0.32 g、678.62 μ mol）の攪拌した溶液に、0℃で、TFA（77.38 mg、678.62 μ mol、52.28 μ L）を10分間かけて添加した。反応混合物を25℃で4時間攪拌し、反応をTLCによってモニタリングした（DCM中の10%メタノール、R_f値：0.2）。完了後、反応混合物を濃縮し、トルエン（10 mL）及びジエチルエーテル（2×50 mL）と共蒸留して、生成物3-〔3-メチル-5-〔4-（メチルアミノ）-1-ピペリジル〕-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル〕ピペリジン-2,6-ジオンTFA塩（0.25 g、475.69 μ mol、収率70.10%）をオフホワイトの固体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 372.28 [M+H]⁺。

【0204】

3-〔3-〔4-〔4-（メチルアミノ）-1-ピペリジル〕アニリノ〕ピペリジン-2,6-ジオンの合成

10

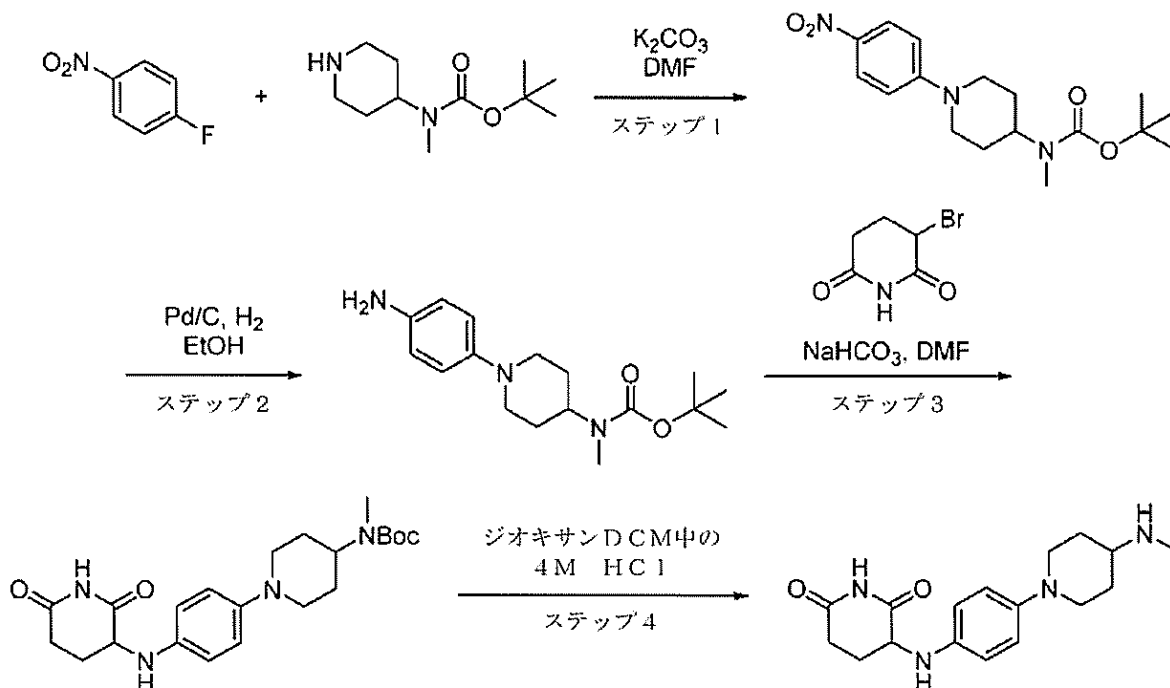
20

30

40

50

【化 5 6】



10

20

ステップ 1 :

DMF (10 mL) 中の 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2 g、14.17 mmol、1.50 mL) の攪拌した溶液に、tert-ブチル N-メチル-N-(4-ピペリジル)カルバメート (3.04 g、14.17 mmol) 及び粒状炭酸カリウム (3.92 g、28.35 mmol) を添加し、反応物を 80℃ まで 4 時間加熱した。TLC (R_f : pet エーテル中の 10% 酢酸エチル中で 0.4) 及び LC-MS によって反応の完了をチェックした。完了後、反応物を真空下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製して、tert-ブチル N-メチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジル]カルバメート (2 g、5.84 mmol、収率 41.23%) を得た。LC-MS (ES^+): m/z 336.28 $[M+H]^+$ 。

30

ステップ 2 :

エタノール (20 mL) 中の tert-ブチル N-メチル-N-[1-(4-ニトロフェニル)-4-ピペリジル]カルバメート (2 g、5.96 mmol) の攪拌した溶液に、10% のパラジウム炭素、487 型、乾燥 (634.59 mg、5.96 mmol) を添加し、反応物を H_2 雰囲気下で 4 時間攪拌した。TLC (R_f : pet エーテル中の 50% 酢酸エチル中で 0.4) 及び LC-MS によって反応の完了をチェックした。反応物をセライトベッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をペンタンで洗浄して、tert-ブチル N-メチル-N-[1-(4-アミノフェニル)-4-ピペリジル]-N-メチルカルバメート (1.5 g、4.67 mmol、収率 78.24%) を得た。LC-MS (ES^+): m/z 303.31 $[M+H]^+$ 。

40

ステップ 3 :

tert-ブチル N-メチル-N-[1-(4-アミノフェニル)-4-ピペリジル]-N-メチルカルバメート (1 g、3.27 mmol) を DMF (10 mL) 中に溶解し、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (1.26 g、6.55 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (1.10 g、13.10 mmol) を添加した。反応物を 100℃ まで 16 時間加熱した。反応の進行を TLC (R_f : pet エーテル中の 50% 酢酸エチル中で 0.4) によってモニタリングしたところ、出発材料の消費を示した。次いで、反応混合物を水でクエ

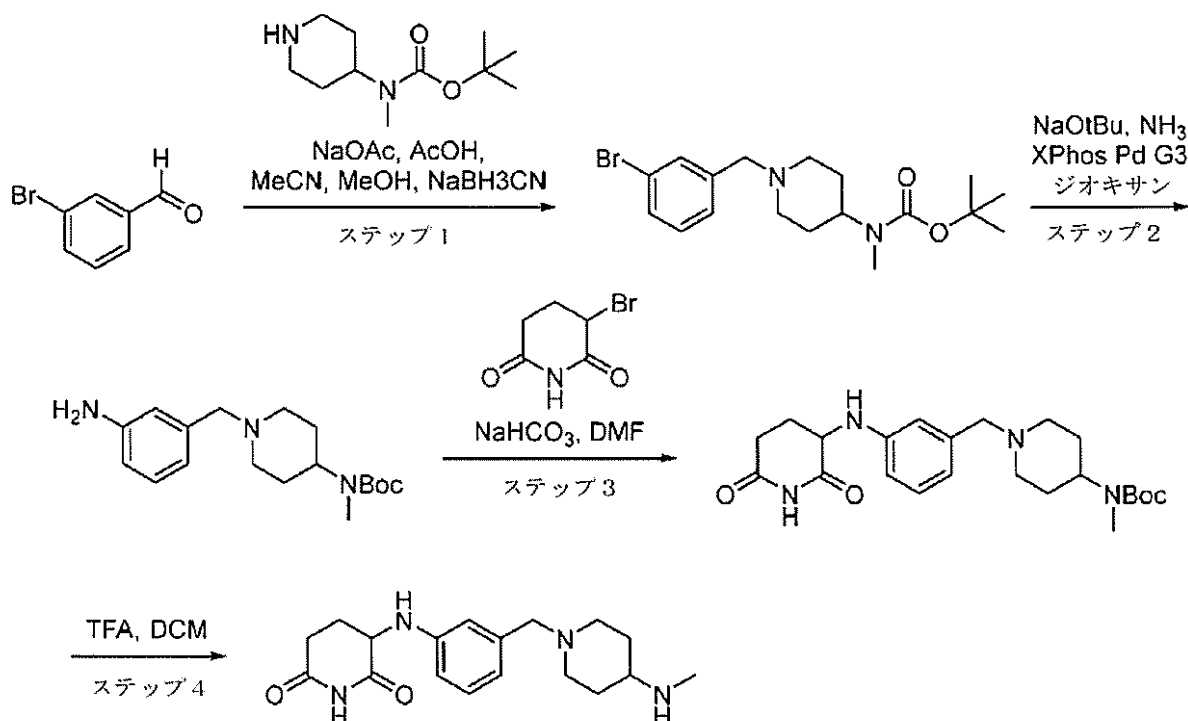
50

ンチし、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、酢酸エチル及び *pet* エーテル）によって精製して、*tert*-ブチル N -[1-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-4-ピペリジル]- N -メチルカルバメート（0.6 g、1.35 mmol、収率 41.36%）を淡黄色固体として得た。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 417.56 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

ステップ 4：

DCM（5 mL）中の *tert*-ブチル N -[1-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-4-ピペリジル]- N -メチルカルバメート（0.5 g、1.20 mmol）の攪拌した溶液に、ジオキサン中の 4M HCl （43.77 mg、1.20 mmol）を 0℃でゆっくりと添加し、反応物を 0～25℃で 2 時間攪拌した。TLC（ R_f ：*pet* エーテル中の 50% 酢酸エチル中で 0.4）及び LC-MS によって反応の完了をチェックした。完了後、反応物を減圧下で濃縮し、ペンタン及びジエチルエーテルで洗浄して、3-[4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン HCl 塩（0.35 g、823.28 μmol 、収率 68.58%）を得た。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 317.37 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。
【0205】

3-[3-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル]メチル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成
【化 57】



ステップ 1：

MeCN：MeOH（1：1の比、20 mL）の混合物中の 3-ブロモベンズアルデヒド（5 g、27.15 mmol）の攪拌した溶液に、*tert*-ブチルメチル（ピペリジン-4-イル）カルバメート（6.95 g、32.58 mmol）、続いて酢酸ナトリウム（6.68 g、81.45 mmol）、及び触媒酢酸（0.1 mL）を添加した。反応物を 100℃で 3 時間攪拌した。3 時間後、反応混合物を 0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（1.68 g、27.15 mmol）を少量ずつ添加し、室温で 16 時間

撹拌させた。出発材料の完全な消費後、反応混合物を冷水でクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100～200メッシュ、EtOAc及びpetエーテル）を使用して精製して、tert-ブチル（1-（3-プロモベンジル）ピペリジン-4-イル）（メチル）カルバメートギ酸塩（5.5 g、10.91 mmol、収率40.20%）を得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 385.4 [M+H]⁺。

ステップ2：

密封したチューブ内で、1,4-ジオキサン（20 mL）中のtert-ブチル（1-（3-プロモベンジル）ピペリジン-4-イル）（メチル）カルバメート（3 g、7.85 mmol）の溶液を、NaO^tBu（2.26 g、23.54 mmol）を添加した。これをアンモニアガスで20分間パージし、その後、XPhos Pd G3（1.25 g、1.57 mmol）を添加した。得られた反応混合物を加熱し、90℃で16時間撹拌した。反応の進行をLC-MS及び薄層クロマトグラフィーによってモニタリングした。出発材料の完全な消費後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固させた。粗化合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル2-[1-[(3-アミノフェニル)メチル]-4-ピペリジル]プロパノエート（2 g、1.24 mmol、収率15.82%）を得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 320.38 [M+H]⁺。

ステップ3：

DMF（20 mL）中のtert-ブチルN-[1-[(3-アミノフェニル)メチル]-4-ピペリジル]-N-メチルカルバメート（2.0 g、6.28 mmol）の撹拌した溶液に、NaHCO₃（1.58 g、18.84 mmol）を添加し、溶液をアルゴンガスで15分間パージした。次いで、3-プロモピペリジン-2,6-ジオン（3.62 g、18.84 mmol）を添加し、得られた反応混合物を90℃で撹拌しながら16時間加熱した。反応の進行をLC-MS及び薄層クロマトグラフィーによってモニタリングした。出発材料の完全消費後、反応混合物を濃縮乾固させ、分取HPLCによって精製して、tert-ブチル（1-（3-（（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）アミノ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）（メチル）カルバメートギ酸塩（0.4 g、792.17 μmol、収率12.61%）を得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 320.38 [M+H]⁺。

ステップ4：

DCM（3 mL）中のtert-ブチル（1-（3-（（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）アミノ）ベンジル）ピペリジン-4-イル）（メチル）カルバメートTFA塩（0.03 g、55.09 μmol）の撹拌溶液を0℃に冷却し、TFA（444.00 mg、3.89 mmol、0.3 mL）を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応の進行をLC-MS及び薄層クロマトグラフィーによってモニタリングした（DCM中の10% MeOH、R_f値：0.3）。出発材料の完全消費後、反応混合物を濃縮乾固させ、3-[3-[4-（メチルアミノ）-1-ピペリジル]メチル]アニリノピペリジン-2,6-ジオンTFA塩（0.023 g、42.36 μmol、収率76.89%）を薄赤色固体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 331.51 [M+H]⁺。

【0206】

3-[3-[4-（メチルアミノ）-1-ピペリジル]アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

10

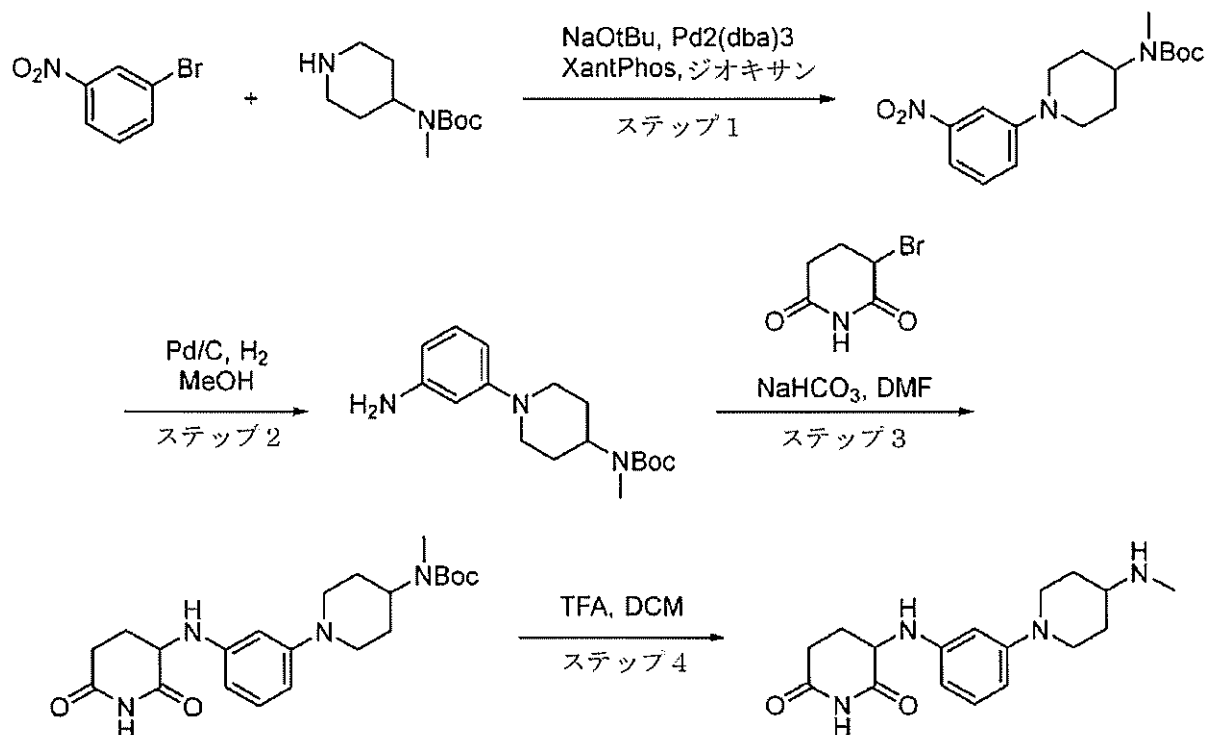
20

30

40

50

【化 5 8】



ステップ 1：

ジオキサン（30 mL）中の *tert*-ブチル *N*-メチル-*N*-(4-ピペリジル) カルバメート（5.30 g、24.75 mmol）の攪拌した溶液に、*tert*-ブトキシドナトリウム（4.76 g、49.50 mmol）、

トリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）（1.13 g、1.12 mmol）、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（286.44 mg、495.04 μ mol）を添加した。反応物を15分間攪拌した後、1-ブロモ-3-ニトロベンゼン（5.0 g、24.75 mmol、52.52 μ L）を添加した。TLCによってモニタリングしながら、反応混合物を100℃で16時間攪拌した（移動相：50% EtOAc：Petエーテル、 R_f （生成物）：0.5）。完了後、反応混合物を氷でクエンチし、沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、*tert*-ブチル *N*-メチル-*N*-[1-(3-ニトロフェニル)-4-ピペリジル] カルバメート（5.0 g、14.61 mmol、収率 59.02%）を黄色固体として得た。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 336.2 $[M+H]^+$ 。

ステップ 2：

メタノール（50 mL）中の *tert*-ブチル *N*-メチル-*N*-[1-(3-ニトロフェニル)-4-ピペリジル] カルバメート（5.0 g、14.91 mmol）の攪拌した溶液に、パラジウム炭素（5.00 g、46.98 mmol）を添加し、TLCによってモニタリングしながら、反応混合物を室温で16時間攪拌した（移動相：50% EtOAc：Petエーテル。 R_f （生成物）：0.5）。完了後、反応混合物をセライトに通して濾過し、有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュシリカゲル、petエーテル中の0～50% EtOAc）によって精製して、*tert*-ブチル *N*-[1-(3-アミノフェニル)-4-ピペリジル]-*N*-メチル-カルバメート（3.0 g、9.53 mmol、収率 63.91%）を黄色固体として得た。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 306.18 $[M+H]^+$ 。

ステップ 3：

DMF（3 mL）中の *tert*-ブチル *N*-[1-(3-アミノフェニル)-4-ピリ

ジル] -N-メチル-カルバメート (2.5 g、8.19 mmol) 及び 3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (3.14 g、16.37 mmol) の攪拌した溶液に、重炭酸ナトリウム (2.75 g、32.74 mmol) を添加した。TLC によってモニタリングしながら、反応混合物を 80℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、pet エーテル中の 0~50% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル N-[1-[3-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート (1.3 g、2.90 mmol、収率 35.46%) を黄色のゴム状液体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 417.53 [M+H]⁺。

10

ステップ 4:

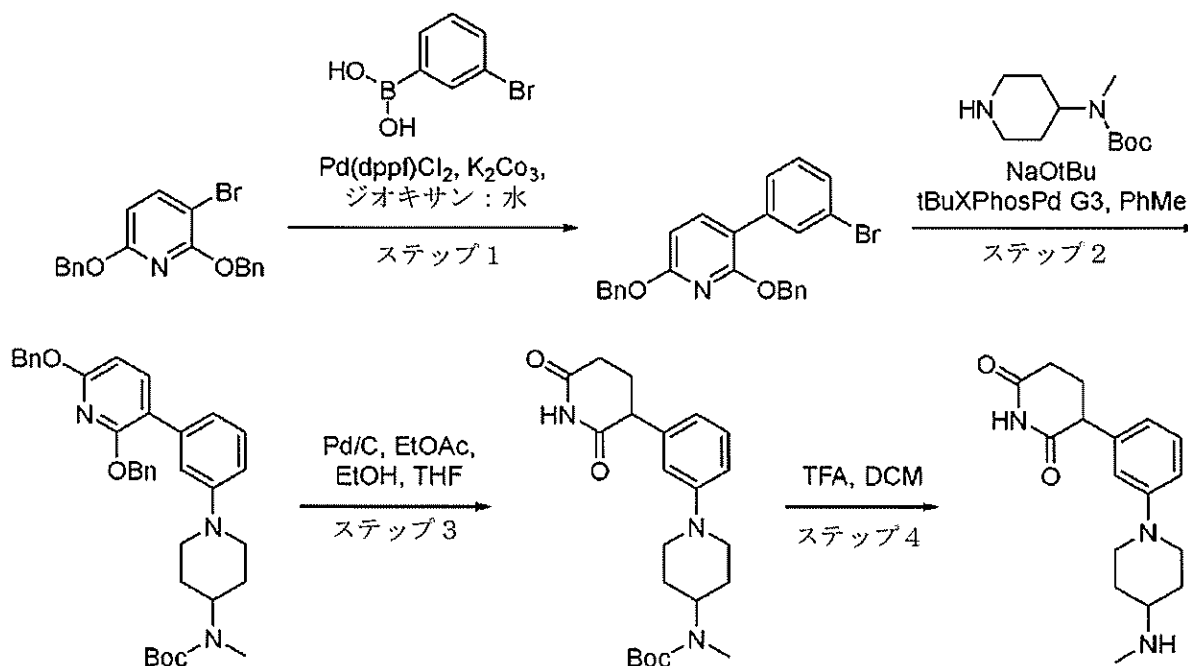
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル N-[1-[3-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル]-4-ピペリジル]-N-メチル-カルバメート (80 mg、192.07 μmol) の攪拌した溶液に、TFA (131.40 mg、1.15 mmol、88.79 μL) を 0℃ で添加し、TLC によってモニタリングしながら、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル (2×100 mL) で粉砕した。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させて、3-[3-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル] アニリノ] ピペリジン-2,6-ジオン TFA 塩 (72 mg、159.15 μmol、収率 82.86%) を青色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 317.52 [M+H]⁺。

20

[0207]

3-[3-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル] フェニル] ピペリジン-2,6-ジオンの合成

[化59]



30

40

ステップ 1:

ジオキサン: 水 (4:1 の比 5 mL) 中の (3-ブロモフェニル) ボロン酸 (1 g、4.98 mmol)、2,6-ジベンジルオキシ-3-ヨード-ピリジン (2.08 g、4.98 mmol)、炭酸カリウム (2.06 g、14.94 mmol)、シクロペンチ

50

ル（ジフェニル）ホスフェン；ジクロロパラジウム；鉄（364.35mg、497.94 μmol ）及び2,6-ジベンジルオキシ-3-ヨード-ピリジン（2.08g、4.98mmol）の溶液を、90℃で16時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物2,6-ジベンジルオキシ-3-（3-ブロモフェニル）ピリジン（1.500g、1.41mmol、収率28.35%）を得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 446.2 [M+H]⁺。

ステップ2：

トルエン（15mL）中の2,6-ジベンジルオキシ-3-（3-ブロモフェニル）ピリジン（1.3g、2.91mmol）、tert-ブチルN-メチル-N-（4-ピペリジル）カルバメート（749.02mg、3.50mmol）、tert-ブトキシドナトリウム（559.82mg、5.83mmol）及びtBuXPhos Pd G3（462.52mg、582.52 μmol ）の溶液を、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-〔1-〔3-〔（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）フェニル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（0.9g、947.00 μmol 、収率32.51%）を得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 580.3 [M+H]⁺。

ステップ3：

酢酸エチル：エタノール：THF=1：5：4（30mL）中のtert-ブチルN-〔1-〔3-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）フェニル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（1.8g、3.10mmol）の攪拌した溶液に、10%のパラジウム炭素（487型、1.8g）を添加した。次いで、反応混合物をH₂（1気圧）下で16時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通し、次いでメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、所望の粗化合物を得た。粗物質を、逆相カラムクロマトグラフィー（カラム／寸法：X-SELECT C18（19×250×5 μm ）移動相A：水中の0.1% FA（水相）移動相B：ACN（有機相）勾配（時間／%B）：0／20、2／20、10／50、15／50、15.1／98、18／98、18.1／20、21／20。流量：16mL／分溶解性：ACN+THF+水）によって精製して、化合物tert-ブチルN-〔1-〔3-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（1.00g、2.48mmol、収率79.92%）を得た。LC-MS（ES⁻）：m/z 400.3 [M-H]⁻。

ステップ4：

DCM（1mL）中のtert-ブチルN-〔1-〔3-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-4-ピペリジル〕-N-メチル-カルバメート（0.040g、99.63 μmol ）及び20%の2,2,2-トリフルオロ酢酸（11.36mg、99.63 μmol 、7.68 μL ）の溶液を、0℃で4時間攪拌し、次いで室温で攪拌した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで粉碎して、3-〔3-〔4-（メチルアミノ）-1-ピペリジル〕フェニル〕ピペリジン-2,6-ジオンTFA塩（27mg、64.16 μmol 、収率64.40%）を得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 302.3 [M+H]⁺。

【0208】

3-〔4-〔4-（メチルアミノ）-1-ピペリジル〕フェニル〕ピペリジン-2,6-ジオンの合成

10

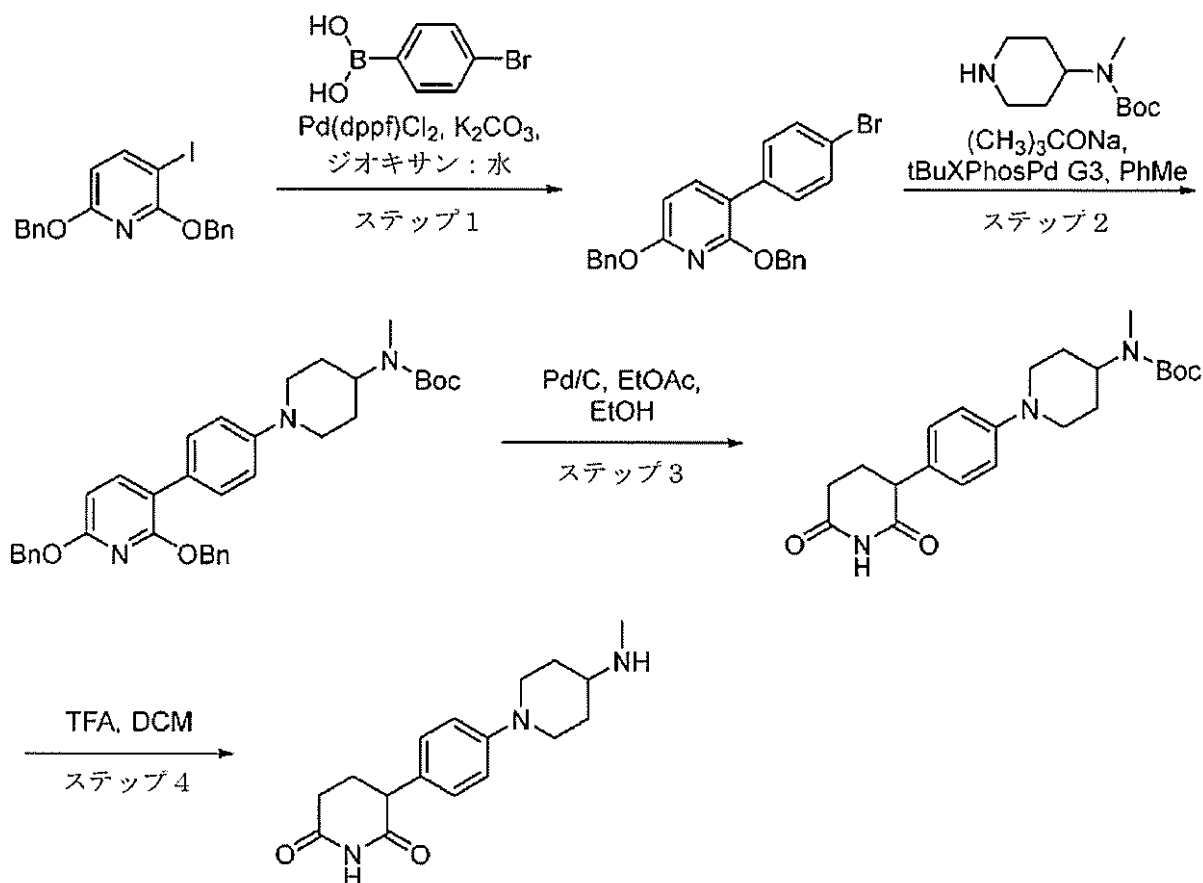
20

30

40

50

【化 6 0】



10

20

ステップ 1 :

密封したチューブ内で、ジオキサン及び水（20 mL）中の（4-ブロモフェニル）ボロン酸（4 g、19.92 mmol）及び2,6-ジベンジルオキシ-3-ヨードピリジン（8.31 g、19.92 mmol）の溶液を、炭酸カリウム（8.25 g、59.75 mmol）を添加した。反応混合物をアルゴンで20分間パージした後、Pd(dppf)Cl₂（1.46 g、1.99 mmol）を添加し、反応物を90℃で16時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。反応完了後、反応混合物を濾過し、濃縮した。次いでこれを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（60～120メッシュシリカゲル、petエーテル中の0～4%酢酸エチル）によって精製して、2,6-ジベンジルオキシ-3-（4-ブロモフェニル）ピリジン（7 g、9.93 mmol、収率49.83%）をオフホワイトの固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 446.1 [M+H]⁺。

30

40

ステップ 2 :

トルエン（20 mL）中のtert-ブチルN-メチル-N-（4-ピペリジル）カルバメートTFA塩（1.47 g、4.48 mmol）の攪拌した溶液に、（CH₃）₃CONa（861.24 mg）を添加した。10分後、2,6-ジベンジルオキシ-3-（4-ブロモフェニル）ピリジン（2 g、4.48 mmol）を添加し、得られた反応混合物を加熱しながら16時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。反応粗製物を濾過し、濃縮した。粗混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチルN-〔1-〔4-（2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル）フェニル〕-4-ピペリジル〕-N-メチルカルバメート（3 g、3.

50

83 mmol、収率85.45%)を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 581.00 [M+H]⁺。

ステップ3:

EtOAc (10 mL) 中のtert-ブチルN-[1-[4-(2,6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル)フェニル]-4-ピペリジル]-N-メチルカルバメート (3 g、5.17 mmol)、及びEtOH (10 mL) の攪拌した溶液に、水素雰囲気下で、Pd/C (3.14 g、25.87 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をLC-MSによってモニタリングした。出発材料の消費後、得られた粗製物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取HPLC (カラム/寸法: X-BRIDGE PHENYL-C18 (19×250×5 μm)、移動相A: 水中の5 mM 酢酸アンモニウム (水相) ACN (有機相)) によって精製して、化合物tert-ブチルN-[1-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-4-ピペリジル]-N-メチルカルバメート (1.7 g、4.21 mmol、収率81.37%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 402.5 [M+H]⁺。

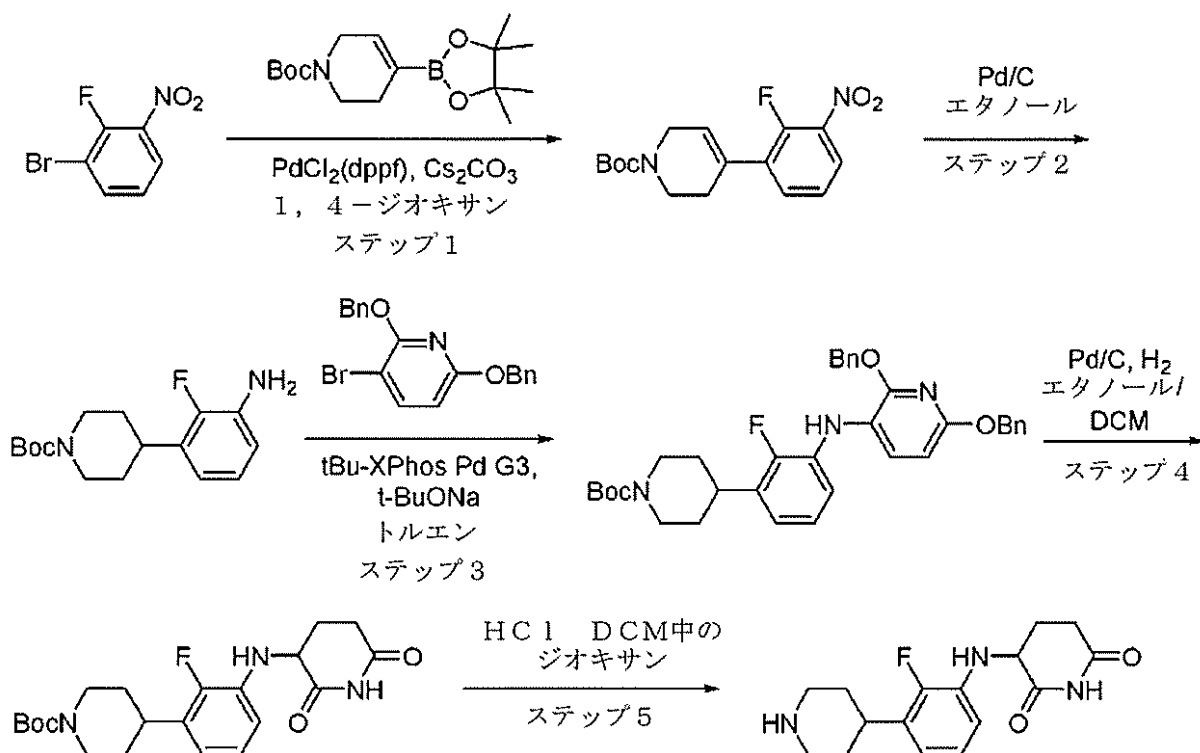
ステップ4:

DCM (2 mL) 中のtert-ブチルN-[1-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-4-ピペリジル]-N-メチルカルバメートギ酸塩 (0.05 g、111.73 μmol) の0°Cの溶液に、TFA (12.74 mg、111.73 μmol、8.61 μL) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得、これをジエチルエーテル (5 mL) で粉砕して、3-[4-[4-(メチルアミノ)-1-ピペリジル]フェニル]ピペリジン-2,6-ジオンギ酸塩 (0.03 g、84.15 μmol、収率75.32%) を薄褐色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 302.5 [M+H]⁺。

[0209]

3-[2-フルオロ-3-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

[化61]



ステップ1:

10

20

30

40

50

1, 4 ジオキサン (40 mL) 中の 1-ブロモ-2-フルオロ-3-ニトロ-ベンゼン (4 g、18.189 mmol) の溶液を、tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (6.18 g、20.00 mmol) 及び炭酸セシウム (14.81 g、45.46 mmol) を添加した。反応混合物を乾燥アルゴンガスで約 15 分間パージした後、Pd(dppf)Cl₂ (1.33 g、1.82 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。完了次第、混合物を室温に冷却し、溶媒を除去して、粗混合物を得、これをカラム精製 (酢酸エチル/石油エーテル) によってさらに精製して、tert-ブチル 4-(2-フルオロ-3-ニトロ-フェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (4 g、6.20 mmol、収率 34.13%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 223.4 [M+H-Boc]⁺。

10

ステップ 2:

エタノール (60 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-フルオロ-3-ニトロ-フェニル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (4.3 g、13.34 mmol) の溶液を、Pd/C (4.3 g) を添加した。反応混合物を、水素雰囲気下で、28 °C で 16 時間攪拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、次いで濾液を濃縮して、粗化合物 tert-ブチル 4-(3-アミノ-2-フルオロ-フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3.5 g、9.27 mmol、収率 69.52%) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (ES⁺): m/z 295.4 [M+H]⁺。

20

ステップ 3:

トルエン (30 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-アミノ-2-フルオロ-フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、6.79 mmol) の溶液を、2, 6-ジベンジルオキシ-3-ブロモ-ピリジン (2.77 g、7.47 mmol) 及び tert-ブトキシドナトリウム (1.96 g、20.38 mmol) を添加した。反応混合物を乾燥アルゴンガスでパージした後、t-ブチル XPhos Pd G3 (539.47 mg、679.43 µmol) を添加した。反応物を 90 °C まで 16 時間加熱した。反応完了次第、粗混合物を濃縮し、酢酸エチル-PeEt エーテルを溶出液として使用して、100~200 シリカメッシュにわたるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[3-[(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル) アミノ]-2-フルオロ-フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.8 g、2.16 mmol、収率 31.77%) を得た。LC-MS (ES⁻): m/z 583.6 [M+H]⁻。

30

ステップ 4:

エタノール (20 mL) 及び DCM (20 mL) 中の tert-ブチル 4-[3-[(2, 6-ジベンジルオキシ-3-ピリジル) アミノ]-2-フルオロ-フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (3.0 g、5.14 mmol) の溶液を、Pd/C (3.0 g、24.70 mmol) を添加し、反応混合物を、水素雰囲気下で、28 °C で 16 時間攪拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-[3-[(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ]-2-フルオロ-フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、4.20 mmol、収率 81.68%) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (ES⁻): m/z 404.3 [M+H]⁻。

40

ステップ 5:

DCM 中の tert-ブチル 4-[3-[(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ]-2-フルオロ-フェニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g、2.71 mmol) の攪拌した溶液を 0 °C まで冷却し、次いでジオキサン中の HCl (1.98 g、54.26 mmol、2.47 mL) を添加した。反応混合物を 28 °C で 2 時間攪拌した。反応完了次第、混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗物質をジエチルエーテル及びペンタンで洗浄して、3-[2-フルオロ-3-(4-ピペリジル) アニリノ] ピペリジ

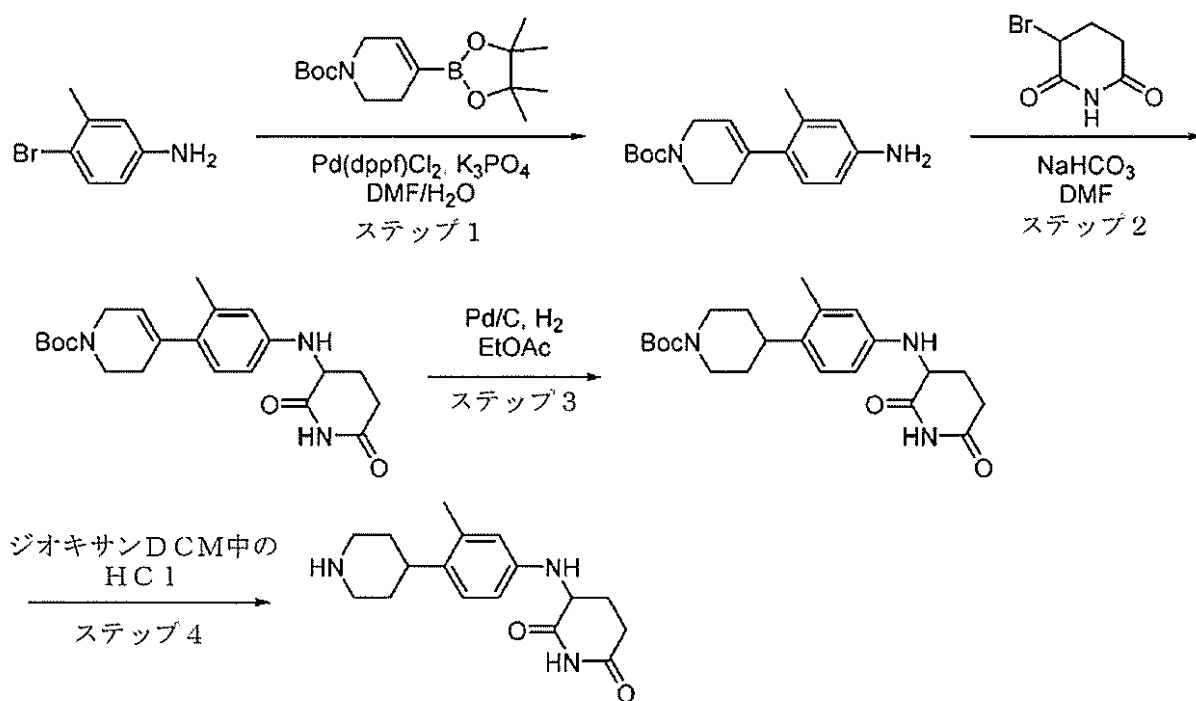
50

ン-2, 6-ジオンHCl塩 (1 g、2.37 mmol、収率87.35%)を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 306.3 [M+H]⁺。

【0210】

3-[4-(4-ピペリジル)-3-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピペリジン-2, 6-ジオンの合成

【化62】



ステップ1:

DMF (20 mL) 中の4-ブromo-3-メチル-アニリン (1.3 g、6.99 mmol) 及びtert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (2.16 g、6.99 mmol) の攪拌した溶液に、無水三塩基性リン酸カリウム (3.71 g、17.47 mmol) を添加し、混合物を窒素で5分間パージした。混合物に、シクロペンチル (ジフェニル) ホスファン; ジクロロメタン; ジクロロパラジウム; 鉄 (285.31 mg、349.37 μmol) を添加し、110℃で3時間攪拌した。反応の進行をTLC及びUPLCによってモニタリングした。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (230~400メッシュシリカ、petエーテル中の30%酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル4-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、5.16 mmol、収率73.84%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 289.2 [M+H]⁺。

ステップ2:

DMF (15 mL) 中のtert-ブチル4-(4-アミノ-2-メチル-フェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (800 mg、2.77 mmol) 及び3-ブromoピペリジン-2,6-ジオン (2.66 g、13.87 mmol) の攪拌した溶液に、重炭酸ナトリウム (1.17 g、13.87 mmol、539.45 μL) を添加し、反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLC及びLC-MSによってモニタリングした。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫

酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗製物を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー（シリカ 230-400、pet エーテル中の 50% 酢酸エチル）によって精製して、tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-メチルフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (800 mg、1.70 mmol、収率 61.14%) を淡緑色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 400.3 [M+H]⁺。

ステップ 3 :

酢酸エチル (20 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-メチルフェニル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.25 mmol) の攪拌した溶液に、10% のパラジウム炭素、487 型、乾燥 (133.20 mg、1.25 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を LC-MS によってモニタリングした。反応混合物をセライトに通して濾過し、濃縮して、粗生成物 tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-メチルフェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、898.34 μmol、収率 71.77%) を淡緑色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 346.2 [M - (C(CH₃)₃ + H)⁺]

ステップ 4 :

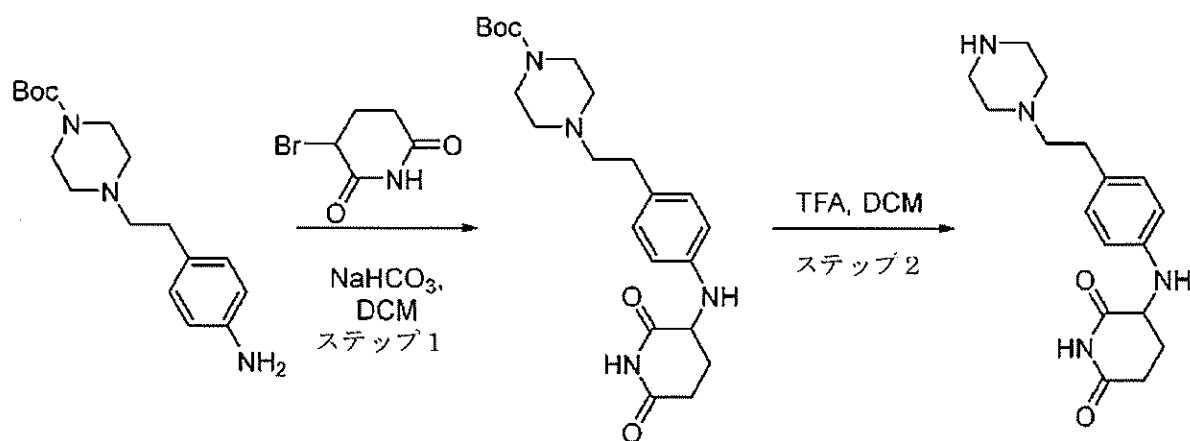
DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロフェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、498.13 μmol) の攪拌した溶液に、ジオキサン中の HCl (498.13 μmol、5 mL) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応の進行を、UPLC によってモニタリングした。反応混合物を濃縮して、粗生成物 3-[3-メチル-4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン HCl 塩 (150 mg、372.07 μmol、収率 74.69%) をオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES⁺) : m/z 302.2 [M+H]⁺。

[0211]

3-[4-(2-ピペラジン-1-イルエチル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

[化 63]



ステップ 1 :

DMF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[2-(4-アミノフェニル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1 g、3.27 mmol) の攪拌した溶液に、重炭酸ナトリウム (687.65 mg、8.19 mmol、318.35 μL) を添加し、反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。懸濁液に、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン

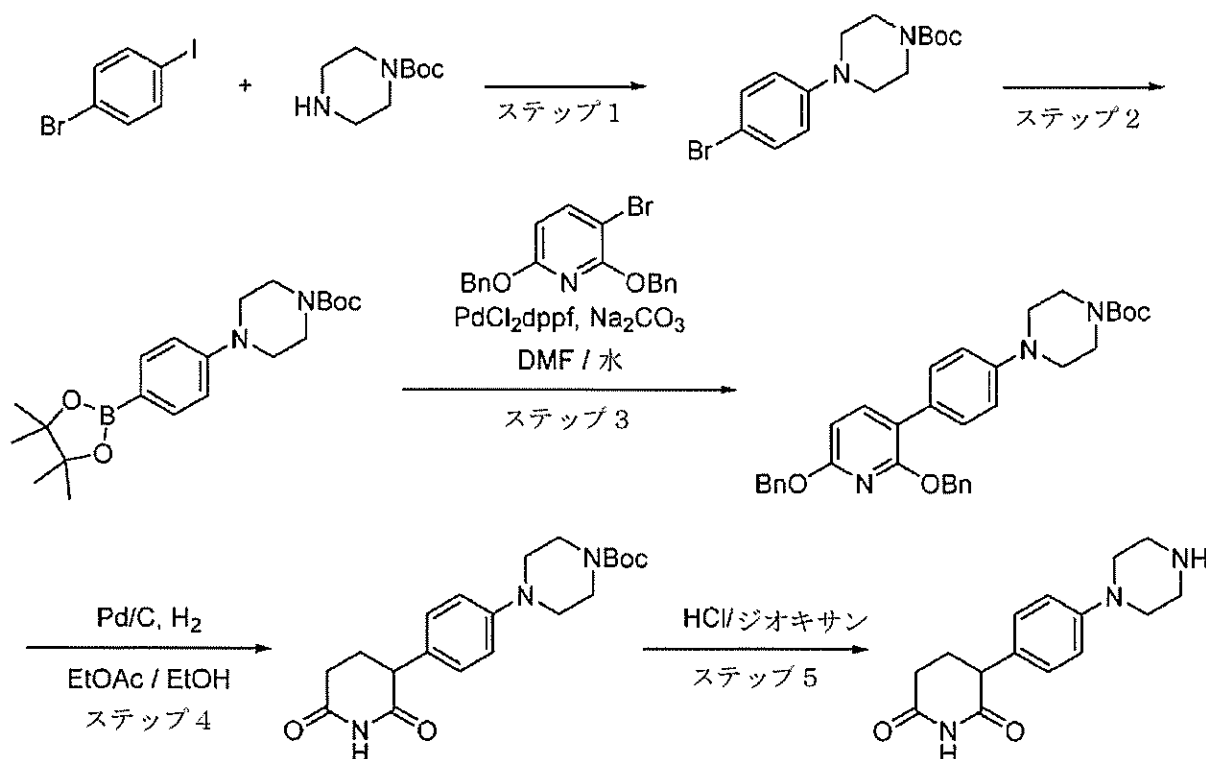
(943.03 mg、4.91 mmol) を添加し、反応混合物を 80℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し、層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、tert-ブチル 4-[2-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (1 g、1.70 mmol、収率 52.06%) を薄黄色の半固体として得た。粗化合物を、精製することなく次のステップに移した。LC-MS (ES⁻): m/z 415.3 [M - H]⁻。

ステップ 2:

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[2-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]エチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (150 mg、360.13 μmol) の撹拌した溶液に、0℃ まで冷却し、次いでトリフルオロ酢酸 (821.27 mg、7.20 mmol、554.91 μL) を添加し、得られた混合物を 25℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで粉砕し、濾過し、乾燥させて、3-[4-(2-ピペラジン-1-イルエチル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン (110 mg、253.79 μmol、収率 70.47%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 317.5 [M + H]⁺。

[0212]

3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)ピペリジン-2,6-ジオンの合成
【化 64】



ステップ 1:

トルエン (30 mL) 中の 1-ブロモ-4-ヨードベンゼン (1 g、3.53 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (724.19 mg、3.89 mmol) の混合物に、ナトリウム; 2-メチルプロパン-2-オレート (339.70 mg、3.53 mmol) を添加し、溶液全体を窒素で 15 分間脱気し、続いて (1E, 4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン; パラジウム (3.24 g、3.53 mmol) 及び [1-(2-ジフェニルホスファニル)-1-ナフチル]

ー２－ナフチル]－ジフェニル－ホスファン（２．２０ｇ、３．５３mmol）を添加した。添加後、反応混合物を１００℃で１２時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル（６０mL）で希釈し、水／ブラインで洗浄し、分離した。有機層の蒸発後、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル４－（４－ブromoフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４６０mg、１．１９mmol、収率３３．５６％）を得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 341.1 [M+H]⁺。

ステップ２：

ジオキサン（１００mL）中のtert-ブチル４－（４－ブromoフェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０g、５８．６１mmol）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２９．７７g、１１７．２２mmol）の攪拌した溶液に、酢酸カリウム（１１．５０g、１１７．２２mmol、７．３３mL）を添加した。反応混合物を窒素で１５分間脱気した後、シクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（４．７９g、５．８６mmol）を添加した。添加後、反応混合物を１００℃で１２分間、密封したチューブ内で攪拌した。反応完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、これを酢酸エチルで数回洗浄した。合わせた有機層を水／ブラインで洗浄し、分離した。次いで、それを真空中で濃縮して、tert-ブチル４－[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）フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（１８g、３８．９４mmol、収率６６．４４％）を得た。得られた粗物質を次のステップに直接使用した。LC-MS（ES⁺）：m/z 389.2 [M+H]⁺。

ステップ３：

DMF（８０mL）及び水（１０mL）中のtert-ブチル４－[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）フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（１２．３g、３１．６８mmol）の攪拌した溶液に、炭酸ナトリウム（６．７１g、６３．３５mmol）を添加し、得られた溶液をアルゴンで１５分間脱気し、続いて１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（２．３２g、３．１７mmol）を添加した。次いでこの反応混合物を１００℃で５時間加熱した。出発材料の完全消費後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、氷冷水を濾液に添加した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水／ブラインで洗浄して分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を、ジクロロメタン中の１％メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル４－[４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（１１．５g、１３．５５mmol、収率４２．７８％）をオフホワイトの固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 552.7 [M+H]⁺。

ステップ４：

酢酸エチル（１２０mL）及びエタノール（１２０mL）中のtert-ブチル４－[４－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（２２g、３９．８８mmol）の攪拌した溶液をアルゴンで２０分間脱気した後、１０％のパラジウム炭素（８．４９g、７．９８mmol）を添加し、反応混合物を水素（バルーン）の雰囲気下で、室温で１６時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン中の２％メタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル４－[４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（１３．２g、３３．５８mmol、収率８４．２０％）をオフホワイトの固体として得た。LC-MS（ES⁺）：m/z 374.2 [M+H]⁺。

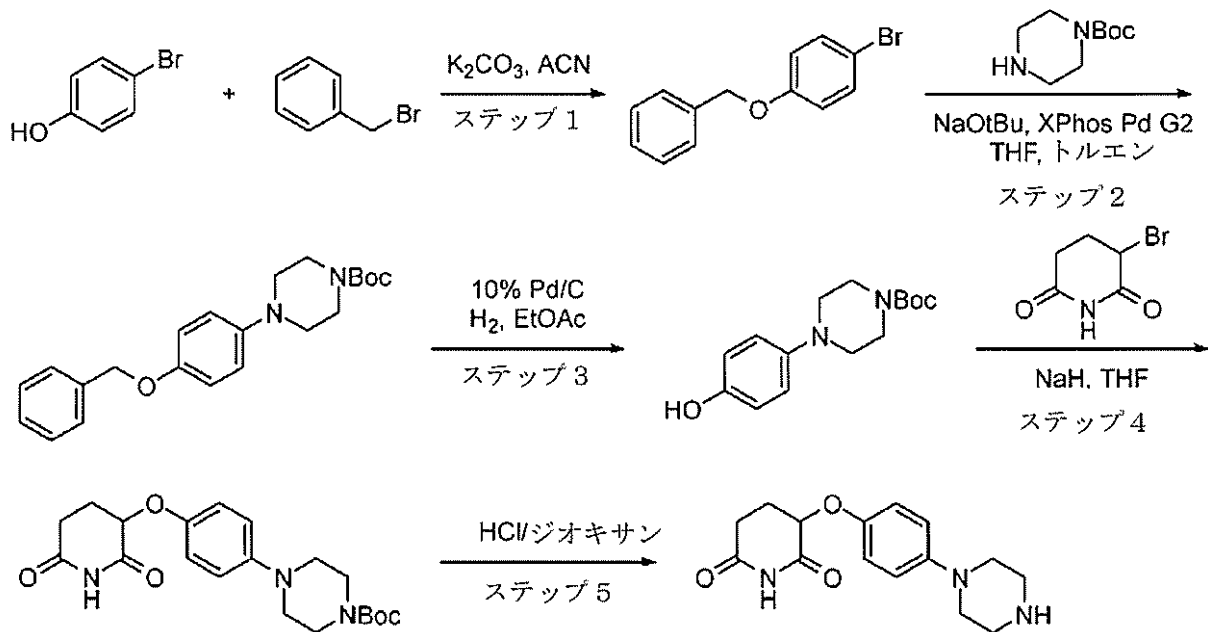
ステップ５：

DCM（５０mL）中のtert-ブチル４－[４－[（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（１３．１g、３５．０８mmol

l) の攪拌した溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (35.08 mmol、20 mL) を 0 °C で添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。蒸発後凍結乾燥により、3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (10.8 g、34.39 mmol、収率 98.03%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 274.4 [M+H]⁺。

【0213】

3-(4-ピペラジン-1-イルフェノキシ)ピペリジン-2,6-ジオンの合成
【化65】



ステップ 1 :

ACN (100 mL) 中の 4-ブロモフェノール (8 g、46.24 mmol) の攪拌した溶液に、ブロモメチルベンゼン (9.49 g、55.49 mmol、6.59 mL) 及び炭酸カリウム、無水粉末 325 メッシュ (15.98 g、115.60 mmol、6.98 mL) を、N₂ 雰囲気下で、室温で添加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、次いで無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗製物を、100~200 シリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物を pet エーテル中の 0~30% EtOAc で溶出して、1-ベンジルオキシ-4-ブromo-ベンゼン (10 g、36.86 mmol、収率 79.72%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 263.3 [M+H]⁺。

ステップ 2 :

マイクロ波バイアル内で、THF (2.5 mL) 及びトルエン (2.5 mL) の混合物中の tert-ブトキシドナトリウム (456.52 mg、4.75 mmol) の攪拌溶液を、アルゴンで 5 分間パージした。この溶液に、1-ベンジルオキシ-4-ブromo-ベンゼン (0.5 g、1.90 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (460.09 mg、2.47 mmol) を添加し、アルゴンで 10 分間パージした。この反応混合物に、tBuXPhos Pd G2 (149.51 mg、190.02 μmol) を添加し、100 °C で 30 分間マイクロ波加熱した。蒸発に続いてカラムクロマトグラフィー (230~400 シリカゲル、溶出液としての 0~30% 酢酸エチル及び PET エーテル) により、tert-ブチル 4-(4-ベンジルオキシフェニル)ピ

ペラジン-1-カルボキシレート (0.650 g、1.61 mmol、収率 84.48%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 369.2 [M+H]⁺。

ステップ 3:

酢酸エチル (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-ベンジルオキシフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.65 g、1.76 mmol) の攪拌した溶液に、10% のパラジウム炭素、487 型、乾燥 (0.65 g、6.11 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) を使用してセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、乾燥させて、tert-ブチル 4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (0.460 g、922.91 μmol、収率 46.48%) を無色の濃い液体として得た。LC-MS (ES⁻): m/z 277.3 [M-H]⁻。

ステップ 4:

THF (20 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.4 g、1.44 mmol) の攪拌した溶液に、水素化ナトリウム (ミネラルオイル中の 60% 分散液) (330.38 mg、14.37 mmol) (ヘキサンで洗浄した NaH) を、アルゴンガス下で室温で添加した。次いで、反応混合物を 70°C で 30 分間攪拌した。その後、THF 中の 3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (1.38 g、7.19 mmol) を添加し、70°C で 4 時間、アルゴン下で還流した。反応混合物を氷冷水の上に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、pet エーテル中の 0~40% 酢酸エチルを使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート (0.25 g、618.96 μmol、収率 43.07%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁻): m/z 388.3 [M-H]⁻。

ステップ 5:

ジオキサン (808.84 μmol、5.0 mL) 中の冷塩酸に、tert-ブチル 4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート (315.0 mg、808.84 μmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて白色固体を得、次いでこれをペンタン及びエーテルで洗浄して、3-(4-ピペラジン-1-イルフェノキシ)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (265.0 mg、793.07 μmol、収率 98.05%) を HCl 塩の形態で白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 290.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.97 (br s, 2H), 6.94 (m, 4H), 5.06 (m, 1H), 3.23 (m, 8H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H);

[0214]

3-[4-(4-ピペリジルオキシ)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンの合成

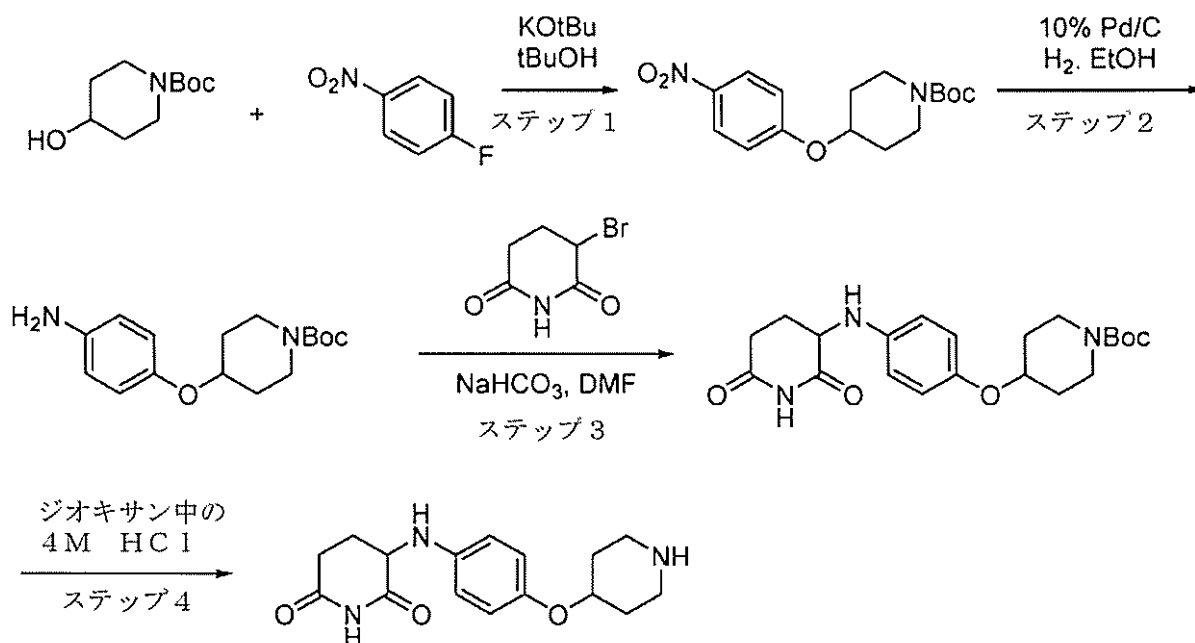
10

20

30

40

【化 6 6】



ステップ 1：

三級ブタノール（30 mL）中の *tert*-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート（2 g、9.94 mmol）及び 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（1.40 g、9.94 mmol、1.05 mL）の十分に攪拌した溶液を含有する 100 mL の密封チューブ容器に、*tert*-ブトキシドカリウム（1.23 g、10.93 mmol）を添加し、90℃で 1 時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を氷冷水に注ぎ入れ、固体沈殿物を濾過し、乾燥させて、*tert*-ブチル 4-(4-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート（2.5 g、7.06 mmol、収率 71.02%）を得た。LC-MS（ES⁺）：*m/z* 223.0 [M-COOtBu+H]⁺。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 8.22（d, *J* = 9.0 Hz, 2H），6.97（d, *J* = 9.3 Hz, 2H），4.65–4.60（m, 1H），3.76–3.68（m, 2H），3.44–3.36（m, 2H），2.03–1.95（m, 2H），1.86–1.70（m, 2H），1.43（s, 9H）ppm。

ステップ 2：

エタノール（50 mL）中の *tert*-ブチル 4-(4-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート（2.5 g、7.76 mmol）の溶液に、10% のパラジウム炭素、487 型、乾燥（500 mg、4.70 mmol）を添加し、溶液を脱気した後、反応物を水素（水素ブラダー）の雰囲気下で、室温で 16 時間攪拌した。反応完了後、触媒をセライトベッドに通して濾過し、得られた濾液を減圧下で蒸発させ、乾燥させて、*tert*-ブチル 4-(4-アミノフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート（2 g）を得、これをさらに精製することなく使用した。LC-MS（ES⁺）：*m/z* 193.1 [M+H-Boc]⁺。

ステップ 3：

室温で、3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン（3.94 g、20.52 mmol）、*tert*-ブチル 4-(4-アミノフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート（5 g、17.10 mmol）、NaHCO₃（5.93 g、34.20 mmol）及び DMF（50 mL）を、150 mL の密封したチューブに添加した。混合物を窒素でパージし、攪拌した反応物を密封し、40℃で一晩加熱した。この反応混合物を水（100 mL

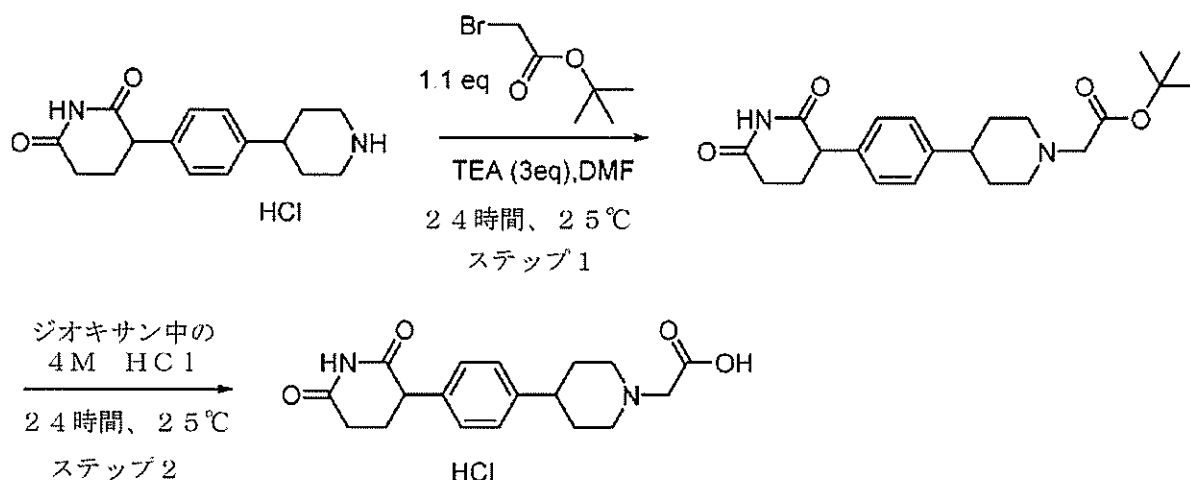
）で希釈し、酢酸エチル（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ $2 \times 100 \text{ mL}$ ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、*tert*-ブチル 4-〔4-〔（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）アミノ〕フェノキシ〕ピペリジン-1-カルボキシレート（ 8.2 g ）を得た。さらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.74（s, 1H）, 6.77（d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H）, 6.63（d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H）, 5.47（d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H）, 4.24（ddt, $J = 35.6, 11.7, 5.6 \text{ Hz}$, 2H）, 3.66 – 3.58（m, 2H）, 3.30（s, 1H）, 3.15（t, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 2H）, 2.73（ddd, $J = 17.3, 12.8, 5.4 \text{ Hz}$, 1H）, 2.63 – 2.53（m, 1H）, 2.16 – 2.07（m, 1H）, 1.83（dd, $J = 12.7, 7.0 \text{ Hz}$, 3H）, 1.49（ddd, $J = 12.8, 8.3, 3.9 \text{ Hz}$, 2H）, 1.41（s, 8H）。

ステップ 4：

1, 4-ジオキサン（ 3 mL ）中の *tert*-ブチル 4-〔4-〔（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）アミノ〕フェノキシ〕ピペリジン-1-カルボキシレート（ 600 mg , 1.49 mmol ）の溶液を含むオープン乾燥丸底フラスコに、塩化水素（ジオキサン中 4.0 M ）（ 10 mL ）を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、反応混合物を減圧下で濃縮して、3-〔4-（4-ピペリジルオキシ）アニリノ〕ピペリジン-2, 6-ジオン（ 510 mg , 収率 78.43% ）を褐色ゴム状固体として得、これをさらに精製することなく使用した。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 304.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【0215】

2-〔4-〔4-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-1-ピペリジル〕酢酸の合成
【化 67】



ステップ 1：

DMF（ 30 mL ）中の 3-〔4-（4-ピペリジル）フェニル〕ピペリジン-2, 6-ジオン（ 2.5 g , 8.10 mmol , HCl 塩）の溶液に、*tert*-ブチル 2-ブロモアセテート（ 1.74 g , 8.91 mmol , 1.31 mL ）及び TEA（ 2.46 g , 24.29 mmol , 3.39 mL ）を不活性雰囲気下で室温で添加し、24 時間攪拌した。反応混合物を水（ 100 mL ）でクエンチし、固体を濾過した。固体を空気乾燥させて、*tert*-ブチル 2-〔4-〔4-（2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-1-ピペリジル〕アセテート（ 2.37 g , 5.83 mmol , 収率 71.96% ）を白色固体として得た。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 387.2 [$\text{M} + \text{H}$]

] +。

ステップ 2 :

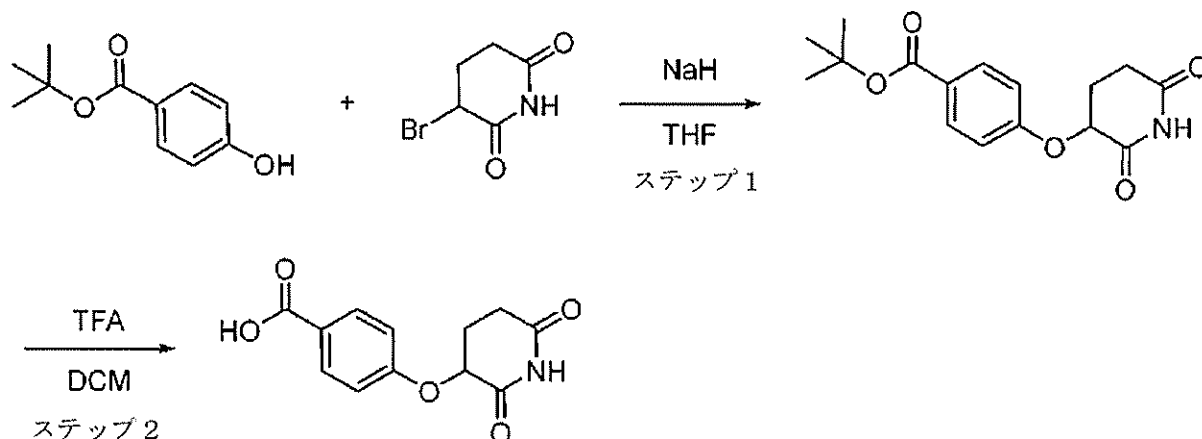
tert-ブチル 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-1-ピペリジル]アセテート (2.43 g、6.29 mmol) を、不活性雰囲気下、室温でジオキサン中 4 M の HCl の溶液 (ジオキサン中 4 M、50.00 mL) に添加し、24 時間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、真空下で乾燥させて、2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-1-ピペリジル]酢酸 (2.15 g、5.51 mmol、収率 87.62%、HCl 塩) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 331.0 [M+H]⁺。

[0216]

10

4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]安息香酸の合成

[化68]



20

ステップ 1 :

乾燥 THF (150 mL) 中の tert-ブチル 4-ヒドロキシベンゾエート (8.09 g、41.66 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (4.17 g、104.16 mmol) (ミネラルオイル中の 60% 分散液) を、窒素雰囲気下、0℃で少量ずつ添加した。得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、3-プロモピペリジン-2,6-ジオン (10 g、52.08 mmol) を 0℃で添加し、反応物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発させ、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) で 0℃でクエンチし、続いて酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を氷冷ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を MTBE (2×30 mL) で粉砕し、濾過して、tert-ブチル 4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]ベンゾエート (5.65 g、18.50 mmol、収率 44.41%) を灰色結晶として得た。LC-MS (ES⁻): m/z 304.0 [M-H]⁻。

30

ステップ 2 :

DCM (40 mL) 中の tert-ブチル 4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]ベンゾエート (2.1 g、6.88 mmol) の溶液に、TFA (29.78 g、261.18 mmol、20 mL) を室温で添加し、一晩攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、MTBE (5 mL) で粉砕し、濾過して、4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]安息香酸 (1.6 g、6.10 mmol、収率 88.68%) を灰色固体として得た。LC-MS (ES⁻): m/z 248.2 [M-H]⁻。

40

[0217]

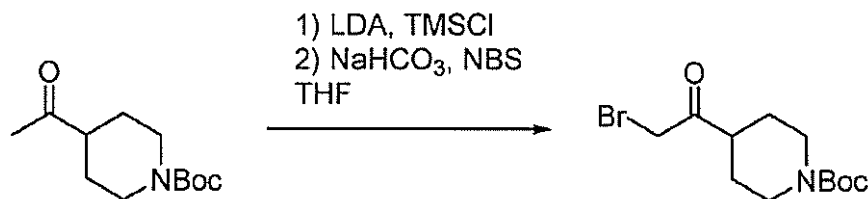
F. 代表的な化合物の合成

tert-ブチル 4-(2-ブロモアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

成

【化69】



10

THF (500 mL) 中の *tert*-ブチル 4-アセチルピペリジン-1-カルボキシレート (50 g、219.97 mmol) の溶液に、LDA (2 M、131.98 mL) を -78°C で滴加した。溶液を、 -78°C で1時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン (47.80 g、439.95 mmol、55.84 mL) を、この温度で添加した。反応物を -78°C でさらに1時間攪拌した。TLCによって示された反応体の消費後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル (80 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、得られた残渣を THF (500 mL) に溶解し、重炭酸ナトリウム (27.72 g、329.96 mmol) 及び *N*-ブロモスクシンイミド (58.73 g、329.96 mmol) を 0°C で添加し、溶液を 25°C で2時間攪拌した。TLCが完全な転化を示した後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (2 L) に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 5/1) によって精製して、*tert*-ブチル 4-(2-ブromoアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (28 g、64.31 mmol、収率 29.24%) を黄色油として得た。LC-MS (ES⁺): *m/z* 249.9 [M-*t*Bu+H]⁺。

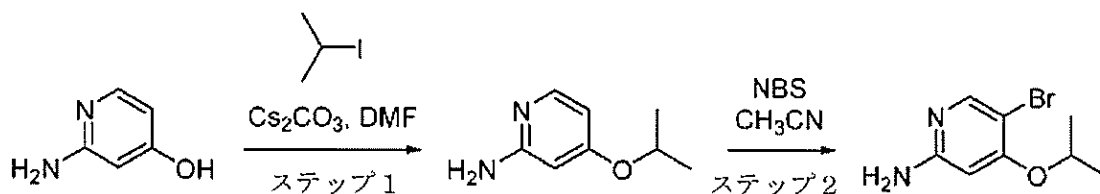
20

【0218】

30

5-ブromo-4-イソプロポキシピリジン-2-アミンの合成

【化70】



40

ステップ1:

DMF (500 mL) 中の 2-アミノピリジン-4-オール (40 g、363.26 mmol) の懸濁液に、炭酸セシウム (118.36 g、363.26 mmol) 及び 2-ヨードプロパン (61.75 g、363.26 mmol、36.32 mL) を添加した。この混合物を 120°C で16時間攪拌した。TLCによって実証された反応体の消費後、反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン 300 (150 mL $\times$ 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 4-イソプロポキシピリジン-2-アミン (29 g、183.73 mmol、収率 50.58%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): *m/z* 153.1 [M+H]⁺。

50

ステップ 2 :

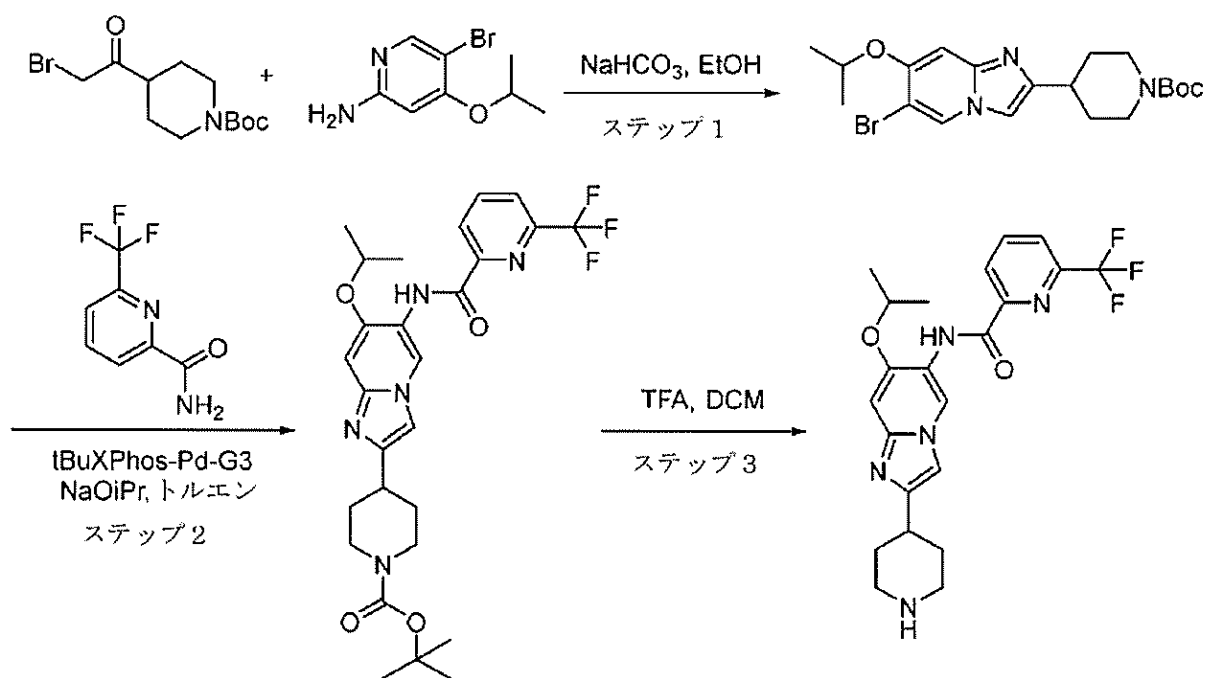
アセトニトリル (300 mL) 中の 4-イソプロポキシピリジン-2-アミン (29 g、190.55 mmol) の溶液に、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン (30.52 g、171.49 mmol) を添加した。この混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。TLC によって示された反応体の消費後、反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 5) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (250 g シリカ、100 mL / 分の溶出液としての pet エーテル中の 10~50% 酢酸エチル) によって精製した。化合物 5-ブロモ-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-アミン (42 g、181.75 mmol、収率 95.38%) をオレンジ色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 230.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0219】

N-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

【化71】



20

30

ステップ 1 :

エタノール (30 mL) 中の 5-ブロモ-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-アミン (2.5 g、10.82 mmol) 及び tert-ブチル 4-(2-ブロモアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.97 g、16.23 mmol) の溶液を、90℃ で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、材料を逆相カラムクロマトグラフィー (0~40%、水中の 0.1% ギ酸中のアセトニトリル) によって精製して、tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.4 g、6.52 mmol、収率 60.22%) を褐色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 438.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

ステップ 2 :

トルエン (50 mL) 中の tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g、11.41 mmol) の攪拌した溶液に、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (3.25 g、17.11 mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンガスで 10 分間パージした。反応混合物に、ナトリウム; 2-メチルプロパン-2-

50

オレート (1.53 g、15.97 mmol) を添加し、アルゴンガスで10分間パージした。次いで、 $t\text{BuXPhos Pd G3}$ (906.08 mg、1.14 mmol) を反応混合物に添加し、アルゴンガスでさらに10分間パージした。反応混合物を100℃で32時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、 EtOAc (2×500 mL) で抽出した。有機層を無水ナトリウム Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、 $t\text{ert}$ -ブチル 4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (3.9 g、6.62 mmol、収率 58.07%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 548.32 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

10

ステップ 3:

DCM (50 mL) 中の $t\text{ert}$ -ブチル 4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g、9.13 mmol) の撹拌した溶液に、トリフルオロ酢酸 (10.41 g、91.31 mmol、7.03 mL) を0℃で滴加し、反応混合物を16時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルで粉砕して、 N -[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (6.15 g、8.56 mmol、収率 93.71%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 448.33 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

20

【0220】

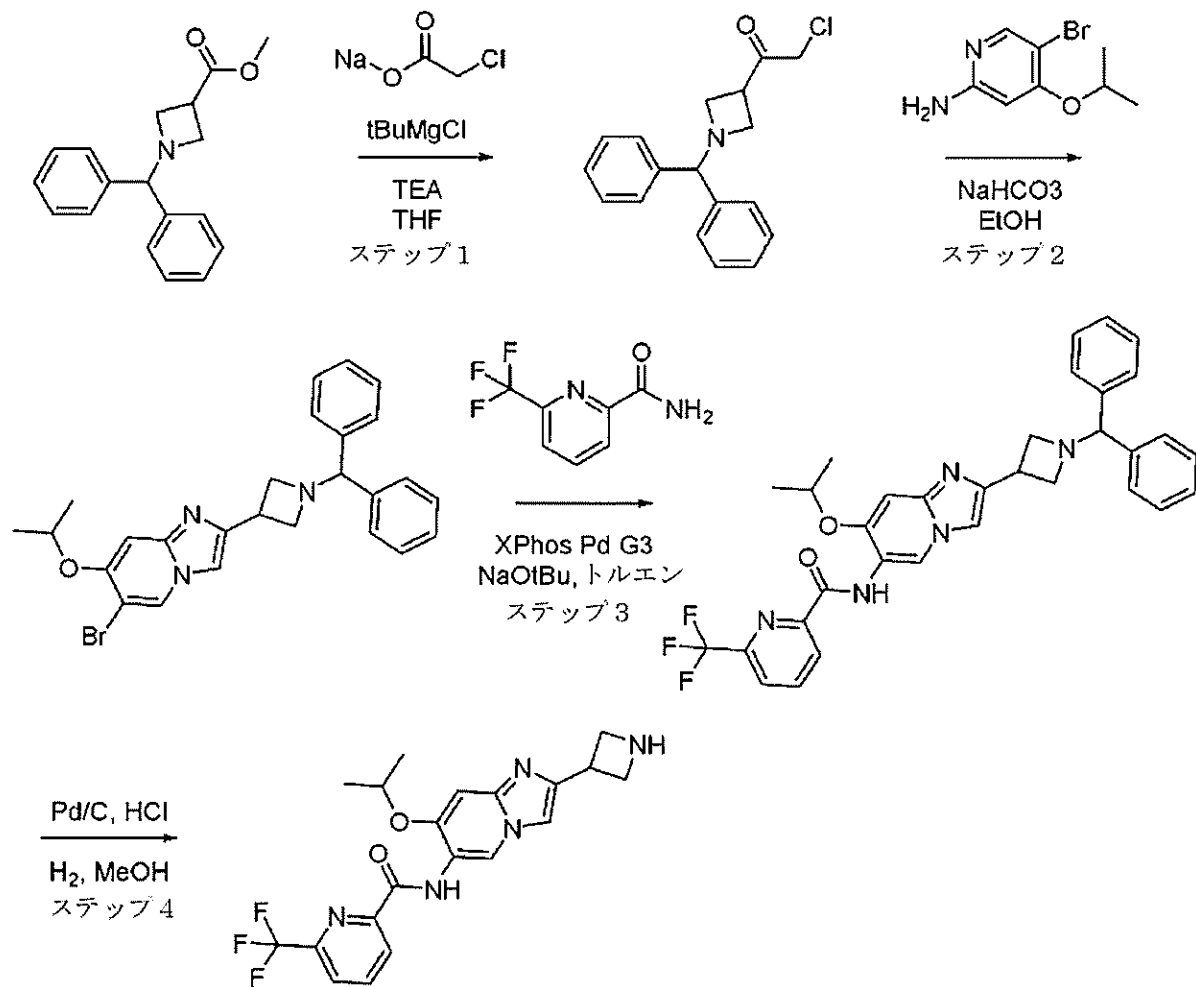
N -[2-(アゼチジン-3-イル)-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

30

40

50

【化 7 2】



ステップ 1：

THF 中の 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-カルボン酸メチル (40 g、142.17 mmol) の攪拌した溶液に、2-クロロ酢酸ナトリウム (24.84 g、213.26 mmol) 及び TEA (21.58 g、213.26 mmol、29.72 mL) を 0℃ で添加し、得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、tertブチル塩化マグネシウム (33.23 g、284.35 mmol) を -5℃ で添加し、冷却浴を取り除き、1 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、1-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル)-2-クロロエタノン (38 g、50.70 mmol、収率 35.66%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 300.10 [M+H]⁺

ステップ 2：

エタノール中の 1-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル)-2-クロロエタノン (25 g、83.39 mmol) 及び 5-ブromo-4-イソプロポキシピリジン-2-アミン (9.64 g、41.70 mmol) の攪拌した溶液に、0℃ で、重炭酸ナトリウム (4.20 g、50.03 mmol、1.95 mL) を添加し、反応混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、2-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル)-6-ブromo-7-イソプロポキシイミダゾ [1,2-a]ピリジン (7 g、11.75 mmol、収率 28.19%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 476.21 [M+H]⁺

ステップ 3：

10

20

30

40

50

トルエン中の 2- (1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) -6-ブロモ-7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (6.0 g、12.59 mmol)、6- (トリフルオロメチル) ピコリンアミド (3.59 g、18.89 mmol) 及び t e r t -ブトキシドナトリウム (1.69 g、17.63 mmol) の攪拌した溶液を 30 分間脱気した。この混合物に、X P h o s P d G 3 (1.01 mmol) を添加し、再び 20 分間脱気し、続いて、反応混合物 100 °C を 16 時間攪拌した。出発材料の消費後、標準的なワークアップ、続いて逆相精製により、N- [2- (1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (2 g、2.83 mmol、収率 22.51%) を得た。L C -M S (E S⁺) : m/z 586.88 [M+H]⁺

10

ステップ 4 :

メタノール中の N- [2- (1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (1.5 g、2.56 mmol) の攪拌溶液に、20 重量 % の水酸化パラジウム炭素、50 % の水 (359.72 mg、2.56 mmol)、続いて塩酸、36 % w/w 水溶液 (93.39 mg、2.56 mmol、116.74 µL) を添加し、得られた反応混合物を、水素バルーン圧力下で、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濃縮して、N- [2- (アゼチジン-3-イル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.9 g、1.87 mmol、収率 72.89%) を得た。L C -M S (E S⁺) : m/z 420.32 [M+H]⁺。【0221】

20

実施例 1

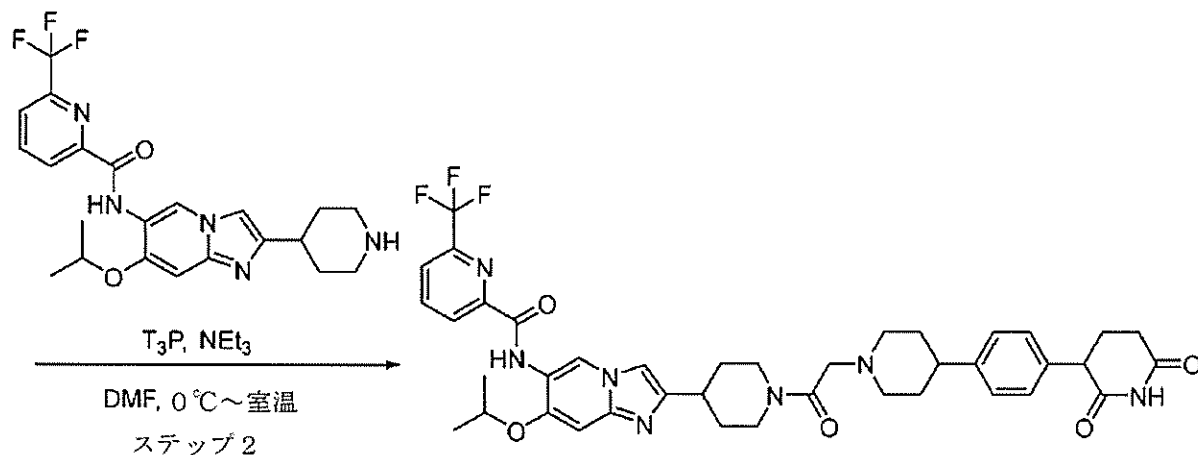
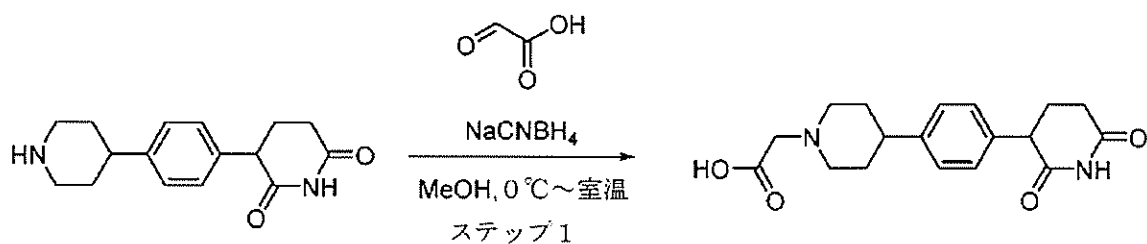
N- [2- [1- [2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) オキシ] フェニル] -1-ピペリジル] アセチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミドの合成

30

40

50

【化 7 3】



ステップ 1：

メタノール中のグリオキシル酸、50% w/w水溶液（0.031g、418.72 μmol 、23.13 μL ）及び3-[4-(4-ピペリジル)フェノキシ]ピペリジン-2,6-ジオン（100.61mg、348.93 μmol ）の攪拌した溶液を、0℃で10分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（43.85mg、697.86 μmol ）を0℃で添加し、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発材料の消費後、反応混合物を濃縮して、2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]酢酸（0.09g、148.10 μmol 、収率42.45%）を得、これを更に精製することなく使用した。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 345.41 [M-H]⁻

ステップ 2：

THF中のN-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド（0.05g、111.74 μmol ）及び2-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]酢酸（38.71mg、111.74 μmol ）の攪拌した溶液に、TEA（11.31mg、111.74 μmol 、15.57 μL ）及びT3P（53.30mg、167.62 μmol ）を0℃で添加し、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発材料の消費後、反応混合物を濃縮し、分取HPLCによって精製して、N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド（37mg、46.60 μmol 、収率41.70%）を得た。LC-MS（ ES^+ ）： m/z 776.59 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 10.90（s, 1H），10.45（s, 1H），9.44（s, 1H），8.43（q, J = 8.1 Hz, 2H），8.24（d, J = 7.3 Hz, 1H），7.70（s, 1H），7.14（d, J = 10.3 Hz, 3H），6.92（d, J = 8.5 Hz, 2H）

), 5.13 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.75 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.38 (t, J = 21.6 Hz, 2H), 2.07 (m, 6H), 1.74 (m, 6H), 1.63 (m, 6H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H).

TLC Rf: 0.1 (DCM中の10%メタノール)

分取HPLC条件:

カラム/寸法: X-Bridge C18 (19*250*5um)

移動相A: 水中の5mM AA (水相) 移動相B: 100%アセトニトリル

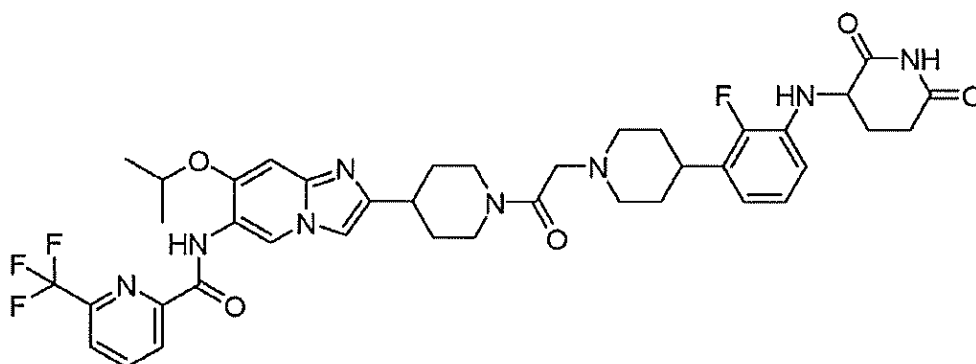
10

勾配 (時間/B (%)): 0/10、2/10、2.5/25、22/63、22.1/95、24/95、24/95、24.1/10、26.5/10

流量: 17ml/分 溶解性: CAN+THF+DMSO

【0222】

実施例2 実施例2の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した
【化74】



20

N-[2-[1-[2-[4-[3-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロフェニル]-1-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 776.59 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.38 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (m, 5H), 2.83 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.71 (m, 5H), 1.52 (m, 5H), 1.40 (m, 6H), 1.25 (t, J = 5.4 Hz, 1H).

30

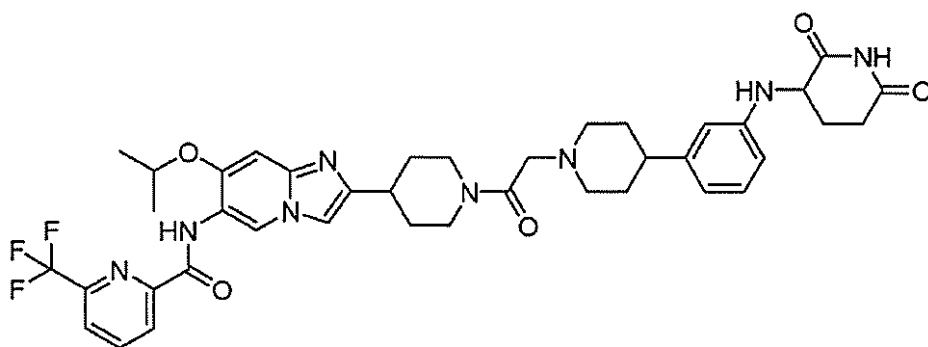
40

【0223】

実施例3 実施例3の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した

50

【化 7 5】



10

N- [2- [1- [2- [4- [3- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル] -1-ピペリジル] アセチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 775.12 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.34 (m, 2H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.35 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 6H), 1.67 (m, 5H), 1.40 (m, 7H)。

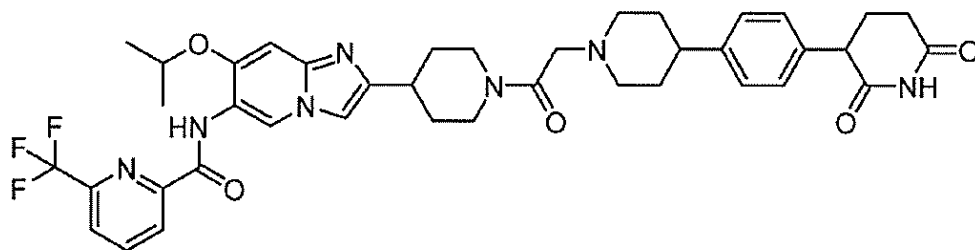
20

【0224】

実施例 4 実施例 4 の化合物を、実施例 1 の合成に続いて実質的に調製した

【化 7 6】

30



N- [2- [1- [2- [4- [4- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) フェニル] -1-ピペリジル] アセチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 760.09 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.43 (m, 5H), 8.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 - 7.12 (m, 5H), 4.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.80 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.10 - 2.67 (m, 11H), 2.06 (q, J = 19.3 Hz, 6H), 1.70 (d, J = 40.3 Hz, 2H), 1.40

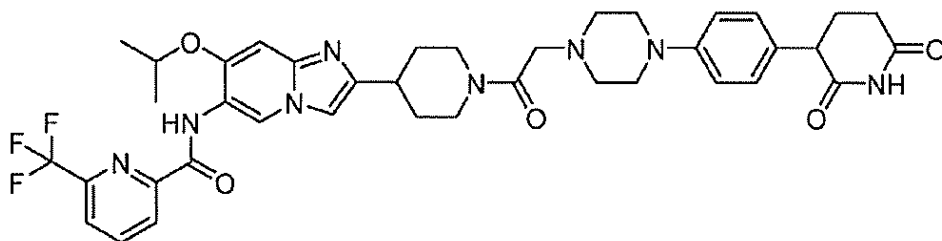
40

50

(d, J = 5.9 Hz, 6H).

【0225】

実施例5 実施例5の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した
【化77】



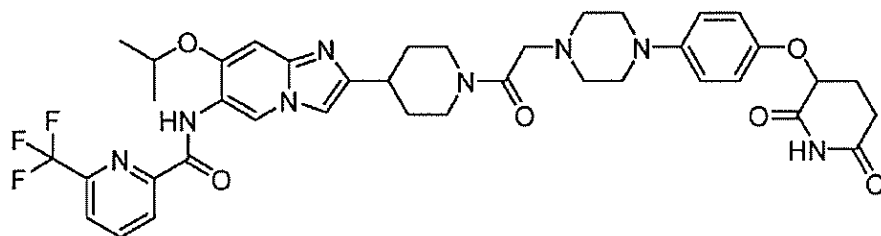
10

N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペラジン-1-イル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 761.55 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.45 (t, J = 14.1 Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.34 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 17.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 21.5 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 19.3 Hz, 1H), 3.15 (m, 8H), 2.90 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (m, 5H), 2.07 (m, 8H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

20

【0226】

実施例6 実施例6の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した
【化78】



40

N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペラジン-1-イル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 777.69 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (m, 4H), 5.02 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.40 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J

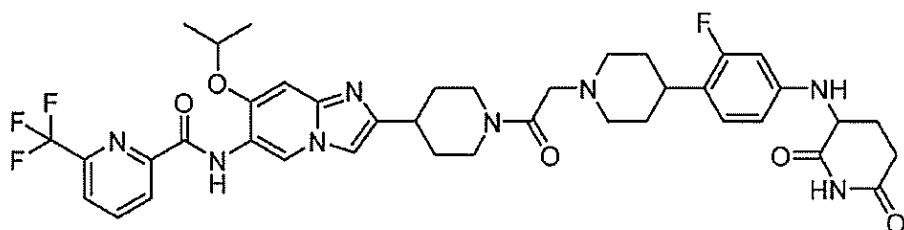
50

= 12.2 Hz, 1H), 3.11 (m, 5H), 2.91 (s, 1H), 2.67 (m, 6H), 2.08 (m, 4H), 1.43 (m, 5H), 0.94 (m, 6H).

【0227】

実施例7 実施例7の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した

【化79】



10

N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロ-フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 793.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.63 (d, J = 100.7 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 3H), 6.49 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 6.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.77-3.34 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.93 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.09 (m, 5H), 1.89 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 5.8 Hz, 6H).

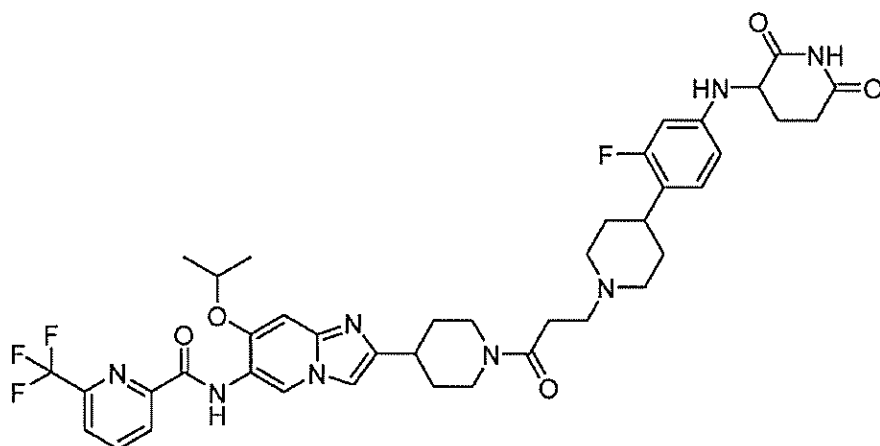
20

30

【0228】

実施例8 実施例8の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した

【化80】



40

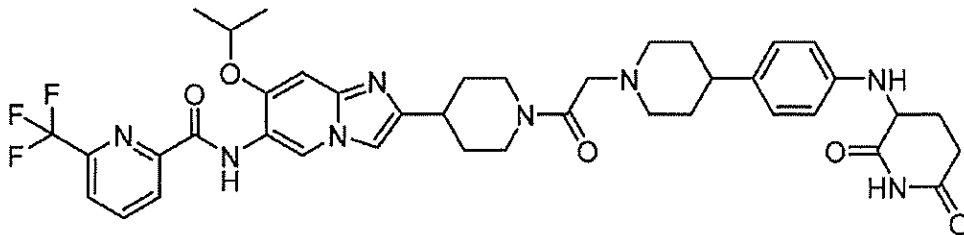
N-[2-[1-[3-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロ-フェニル]-1-ピペリジル]プロパノイル]-4-ピペリジル]-7-

50

ーイソプロポキシーイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 807.42 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.40 (m, 3H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (m, J = 5.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (m, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.18 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.71 (m, 5H), 2.50 (m, 4H), 1.96 (m, J = 9.8 Hz, 1H), 1.51 (m, 11H)。
【0229】

10

実施例9 実施例9の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した
【化81】



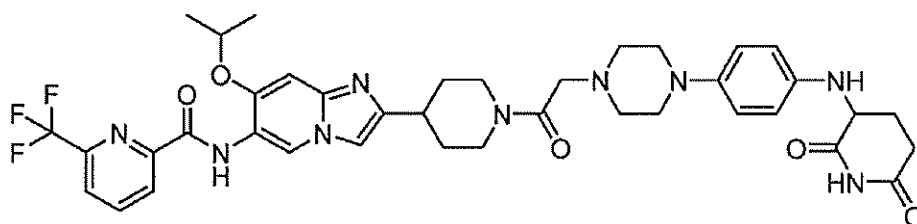
20

N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシーイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 775.48 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.43 (q, 2H), 8.26 (t, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.22 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 3.17 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.56 (t, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.85 - 1.4 (m, 6H)。
【0230】

30

実施例10 実施例10の化合物を、実施例1の合成に続いて実質的に調製した
【化82】

40



50

N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]アセチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS(ES⁺):m/z 776.56[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.20(s, 1H), 10.77(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.47(q, J = 8.1 Hz, 2H), 8.31(t, J = 4.2 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.82(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44(q, J = 16.6 Hz, 3H), 4.23(q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.47(m, 4H), 3.30(m, 5H), 3.05(m, 2H), 2.95(d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.72(m, 1H), 2.50(d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.11(q, J = 9.3 Hz, 3H), 1.87(m, 1H), 1.69(m, 6H), 1.48(d, J = 6.0 Hz, 1H)。

10

【0231】

実施例11 N-[2-[1-[2-[4-[5-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-ピリジル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

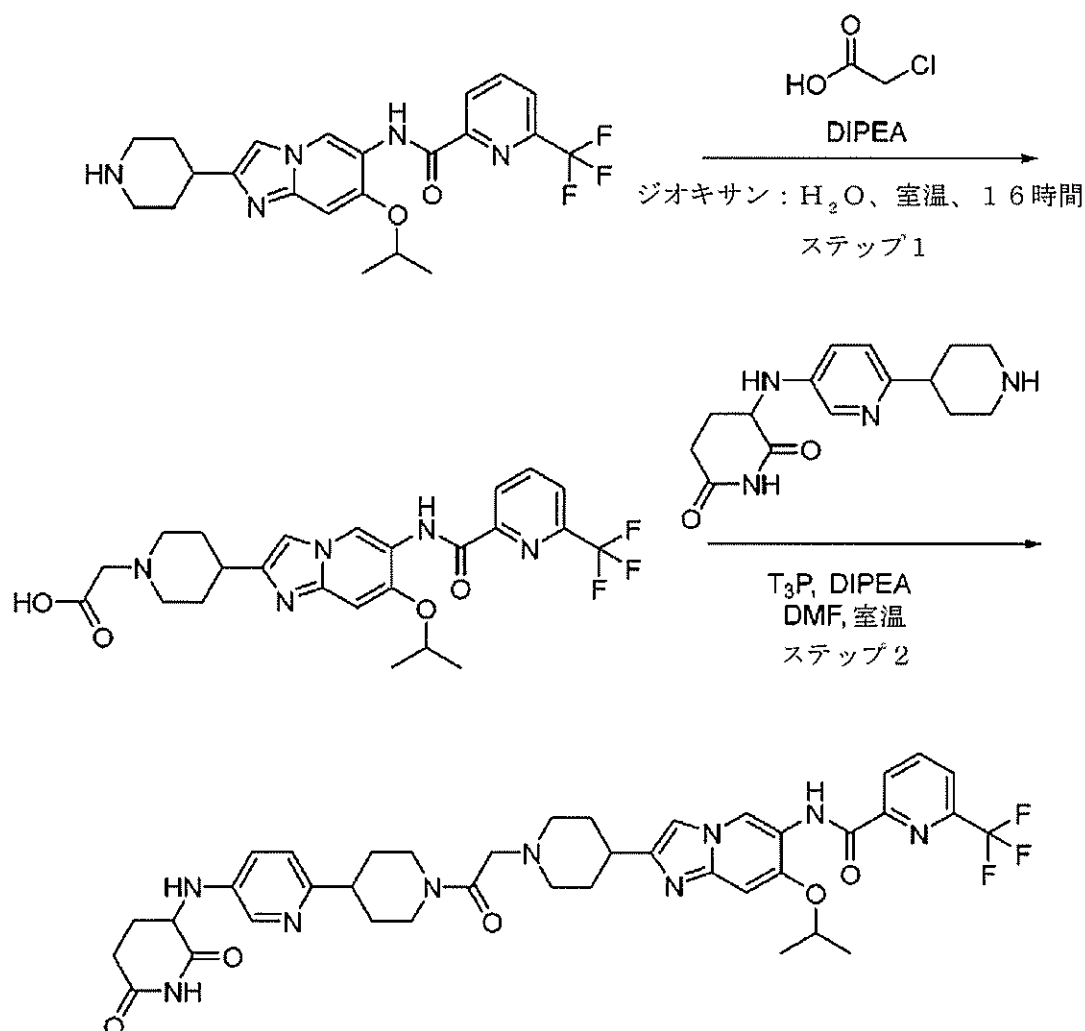
20

30

40

50

【化 8 3】



ステップ 1 :

ジオキサン (2 mL) 及び水 (8 mL) の混合物中の N-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (0.5 g、890.51 μmol) の攪拌した溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (230.18 mg、1.78 mmol、310.22 μL)、続いて2-クロロ酢酸 (120.2 μL 、1.8 mmol) を室温で添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取HPLCによって精製して、2-[4-[7-イソプロポキシ-6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]酢酸 (170 mg、332.95 μmol 、収率37.39%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 506.37 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

ステップ 2 :

DMF (2.0 mL) 中の2-[4-[7-イソプロポキシ-6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]酢酸 (20.0 mg、39.57 μmol) の攪拌した溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (25.57 mg、197.83 μmol 、34.46 μL) を25℃で滴加し、続いて2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-三酸化物 (25.

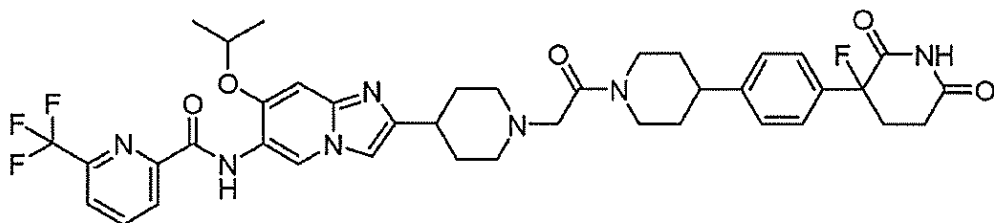
18 mg、79.13 μmol) を添加した。5 分後、DMF (1.0 mL) 中の 3- [6- (4-ピペリジル) -3-ピリジル] アミノ] ピペリジン-2, 6-ジオン (15.92 mg、39.57 μmol) の溶液を室温で添加し、16 時間攪拌した。出発材料の消費後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、N- [2- [1- [2- [4- [5- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] -2-ピリジル] -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (15.9 mg、17.85 μmol 、収率 45.11%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 776.47 [M+H]⁺。¹H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.47 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44-6.97 (m, 7H), 5.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.91 (d, J = 58.7 Hz, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.28-2.00 (m, 7H), 1.73 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

10

【0232】

実施例 12 実施例 12 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した
【化 84】

20



N- [2- [1- [2- [4- [4- (3-フルオロ-2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) フェニル] -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 778.14 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.20 (q, J = 25.6 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.18-6.52 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.55 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.89-1.45 (m, 12H), 1.28 (m, 7H), 0.89 (m, 2H)。

30

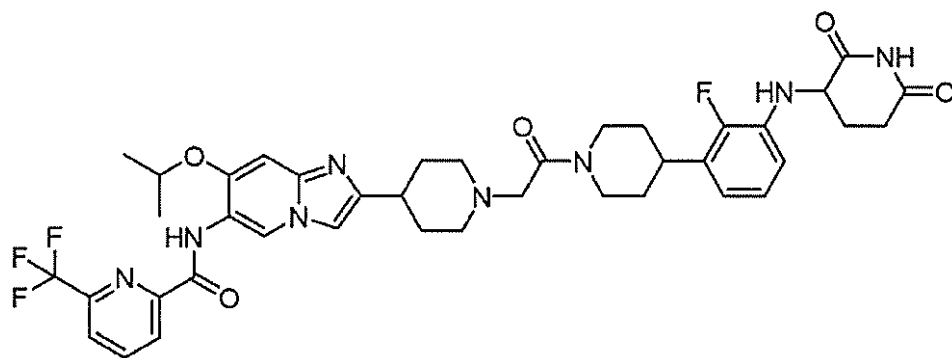
40

【0233】

実施例 13 実施例 13 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した

50

【化 8 5】



10

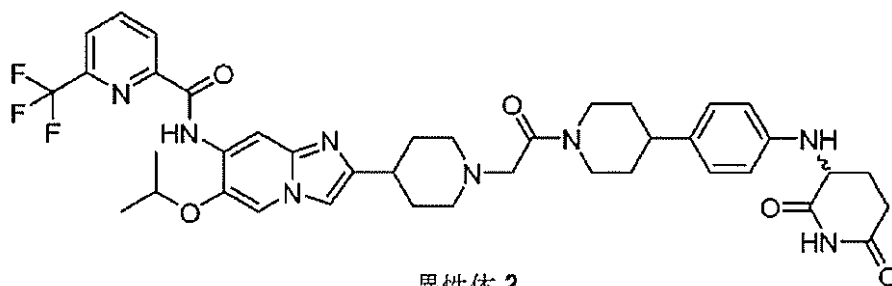
N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔3-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロ-フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 792.97 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.24 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.47 (t, J = 24.9 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.09 (m, 5H), 2.87-2.50 (m, 3H), 2.03 (m, 6H), 1.72 (m, 5H), 1.40-1.14 (m, 8H)。

20

【0234】

実施例 14 実施例 14 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した
【化 8 6】

30



異性体 2

40

N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔〔2,6-ジオキソ-3-ピペリジル〕アミノ〕フェニル〕-1-ピペリジル〕-2-オキソ-エチル〕-4-ピペリジル〕-6-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-7-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド異性体 2。実施例 14 を、3-〔4-(4-ピペリジル)アニリノ〕ピペリジン-2,6-ジオン異性体 2 を使用して、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 775.74 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.1

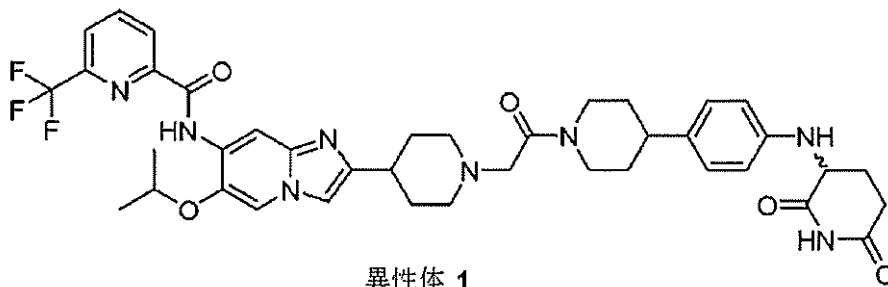
50

5 (t, $J = 25.5$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 26.8$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 98.4$ Hz, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.05 (q, $J = 14.0$ Hz, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.24 (s, 6H), 1.24 (s, 1H).

【0235】

10

実施例15 実施例15の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した
【化87】



異性体 1

20

N-[2-[1-[2-[4-[4-[2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-6-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド異性体1。実施例15 実施例15を、3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン異性体1を使用して、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 775.12 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.44 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.26 (t, $J = 16.6$ Hz, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.07 (s, 3H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.47 (m, 6H), 3.12 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.08 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 5H), 1.42 (m, 3H)。

30

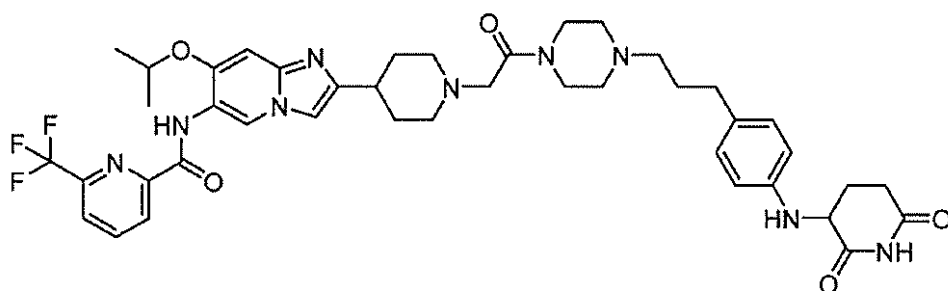
【0236】

40

実施例16 実施例16の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。

50

【化 8 8】



10

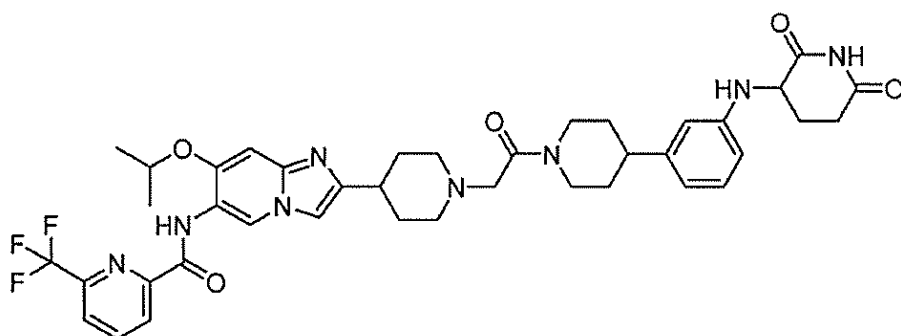
N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔3-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕フェニル〕ピペラジン-1-イル〕-2-オキソ-エチル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 818.26 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.13 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 9H), 2.11 (m, 3H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.40 (m, 7H)。

20

【0237】

実施例 17 実施例 17 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 8 9】



30

N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔3-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕フェニル〕-1-ピペリジル〕-2-オキソ-エチル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁻): m/z 773.31 [M-H]⁻。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.43 (m, J = 6.0 Hz, 2H), 8.24 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.48 (m, 3H), 5.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12

40

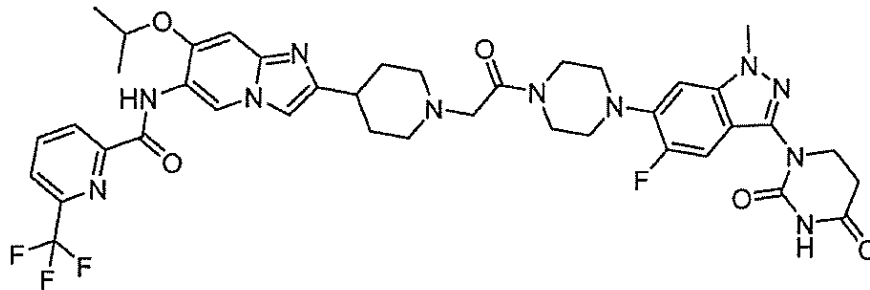
50

. 6 H z , 1 H) , 4 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 0 4 (t , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 2 . 9 1 (s , 1 H) , 2 . 6 3 (m , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 2 . 1 4 (d , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 1 . 9 5 (d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H) , 1 . 6 6 (m , 1 4 H) , 1 . 4 0 (d , J = 5 . 9 H z , 7 H) , 1 . 2 6 (m , 2 H) , 0 . 8 7 (m , 1 H) .

【 0 2 3 8 】

実施例 1 8 実施例 1 8 の化合物を、実施例 1 1 の合成に続いて実質的に調製した。

【 化 9 0 】

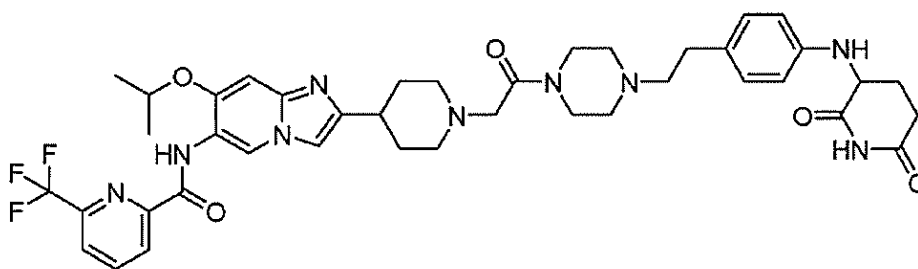


N - (2 - (1 - (2 - (4 - (3 - (2 , 4 - ジオキソテトラヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 7 - イソプロポキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド 。 LC - MS (ES ⁺) : m / z 8 3 3 . 8 3 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d ₆) δ ppm 10 . 5 4 (s , 1 H) 10 . 4 4 (s , 1 H) 9 . 4 4 - 9 . 4 0 (m , 1 H) 8 . 4 7 - 8 . 3 6 (m , 3 H) 8 . 2 6 - 8 . 2 2 (m , 1 H) 7 . 3 9 (s , 1 H) 7 . 1 6 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) 7 . 1 7 - 7 . 0 9 (m , 2 H) 4 . 9 1 - 4 . 8 2 (m , 1 H) 3 . 9 5 (s , 3 H) 3 . 9 2 - 3 . 8 7 (m , 2 H) 3 . 8 2 - 3 . 7 8 (m , 2 H) 3 . 7 0 - 3 . 6 5 (m , 2 H) 3 . 2 5 - 3 . 2 0 (m , 4 H) 3 . 1 8 - 3 . 1 2 (m , 4 H) 3 . 1 0 - 2 . 9 5 (m , 2 H) 2 . 1 6 - 2 . 1 4 (m , 2 H) 2 . 1 7 - 2 . 1 4 (m , 2 H) 1 . 9 8 - 1 . 9 4 (m , 2 H) 1 . 7 5 - 1 . 6 2 (m , 2 H) 1 . 4 0 (d , J = 6 . 0 H z , 6 H) .

【 0 2 3 9 】

実施例 1 9 実施例 1 9 の化合物を、実施例 1 1 の合成に続いて実質的に調製した。

【 化 9 1 】



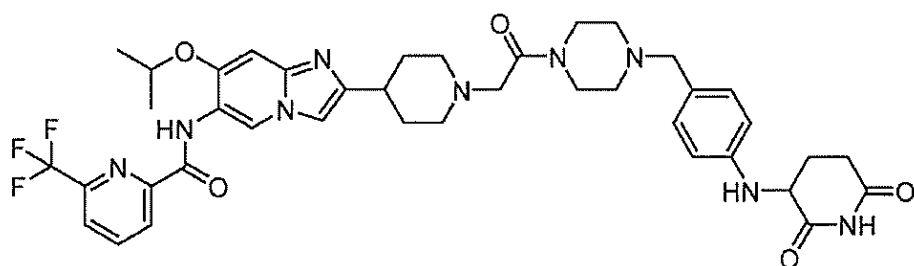
N - [2 - [1 - [2 - [4 - [2 - [4 - [(2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) アミノ] フェニル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル] - 4 - ピペリジル] - 7 - イソプロポキシイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (ト

10

20

30

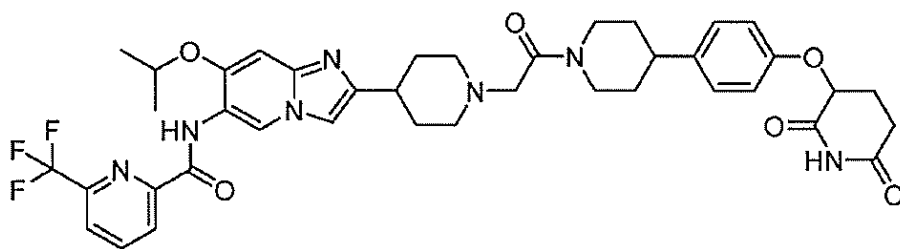
40



50

実施例 21 実施例 21 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 9 3】



10

N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 776.01 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.23 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.63 (d, J = 41.6 Hz, 1H), 8.47 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (q, J = 17.1 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.75 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 3.20 (t, J = 12.2 Hz, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.86 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.19 (t, J = 17.8 Hz, 1H).

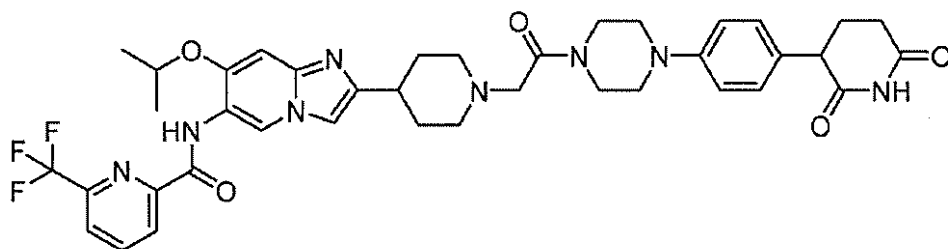
20

【0242】

実施例 22 実施例 22 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 9 4】

30



N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 761.05 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.44 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.06-7.12 (t, J = 11.5 Hz, 3H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.74 (q, J = 5.1 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.15 (t, J = 26.8 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.15 (t,

40

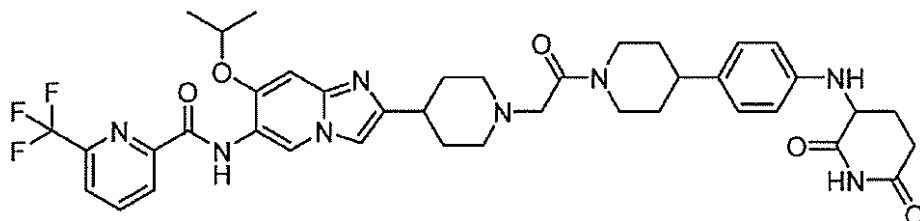
50

$J = 11.7 \text{ Hz}$, 3 H), $1.99 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $1.66 \text{ (d, } J = 10.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.40 \text{ (d, } J = 6.0 \text{ Hz, } 6 \text{ H)}$, $1.23 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$.

【0243】

実施例 23 実施例 23 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 95】



10

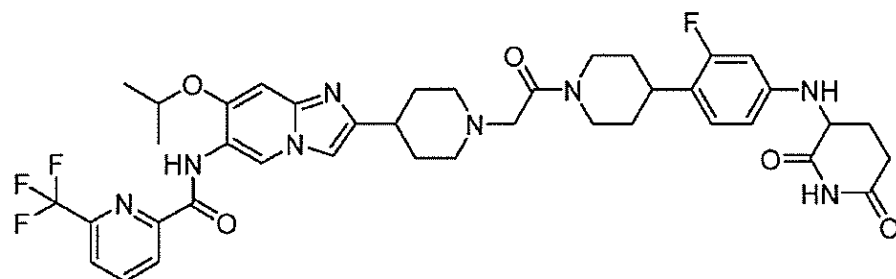
N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 775.46 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.41 (m, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 2H), 8.23-8.46 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 5.66 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.87 (m, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (q, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.83 (m, $J = 24.4 \text{ Hz}$, 9H), 2.13 (q, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 10H), 1.96 (t, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.76 (m, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 7H), 1.40 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H).

20

【0244】

実施例 24 実施例 24 の化合物を、実施例 11 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 96】



40

N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロ-フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 793.44 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.11 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.46 (q, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.08 (m, $J = 27.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.46 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.06 (s, 1H)

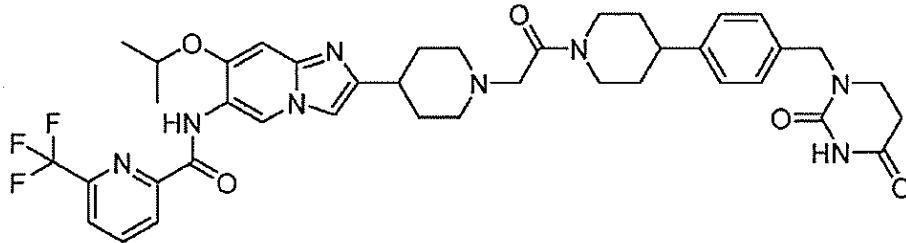
50

, 5.04 (s, 4H), 4.43 (q, J = 29.9 Hz, 2H), 3.69 (m, 8H), 3.08 (m, J = 24.6 Hz, 1H), 2.74 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 7H), 1.44–1.50 (m, 7H), 1.24 (s, 1H).

【0245】

実施例25 実施例25の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。

【化97】

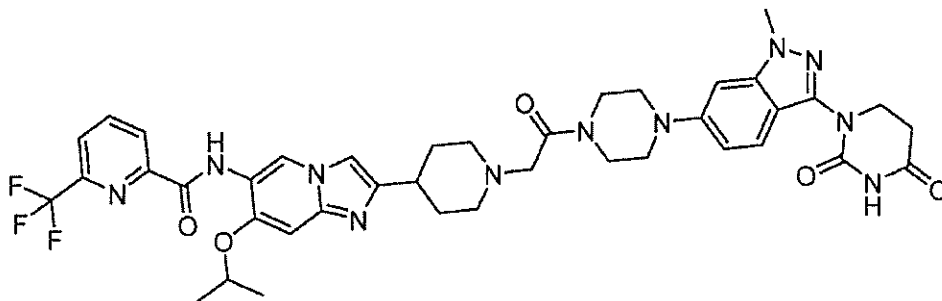


N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2, 4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)メチル]フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソエチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 775.46 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.46 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.36–6.96 (m, 7H), 5.05 (s, 1H), 4.55–4.33 (m, 5H), 3.70 (q, J = 20.2 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 20.2 Hz, 2H), 3.36 (m, 6H), 2.82 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.27 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 17.1 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 5.7 Hz, 6H).

【0246】

実施例26 実施例26の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。

【化98】



N-[2-[1-[2-[4-[3-(2, 4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-1-メチルインダゾール-6-イル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 816.28 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 9.70 (s, 1H), 8.47 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz

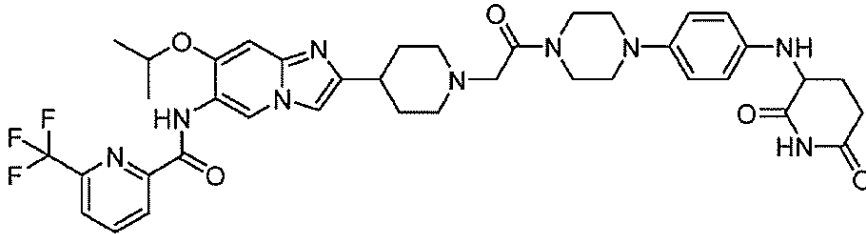
, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23–6.90 (m, 5H), 5.06 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (m, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (t, J = 13.0 Hz, 4H), 3.36 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 5.9 Hz, 6H).

【0247】

実施例27 実施例27の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。

【化99】

10



N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 776.34 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.30 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

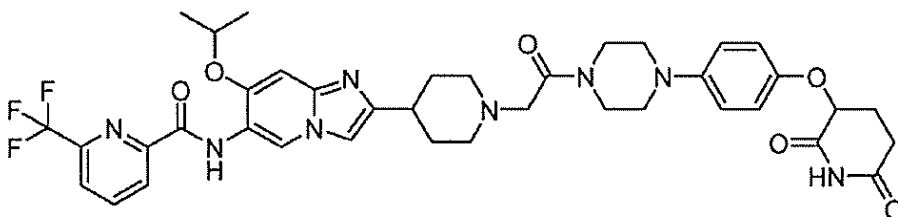
20

30

【0248】

実施例28 実施例28の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。

【化100】



40

N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 777.13 [M

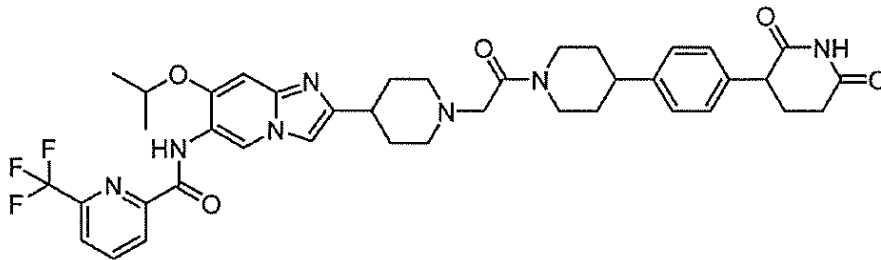
50

+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.24 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (m, 3H), 5.03 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.02 (d, J = 35.1 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.90 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.40 (m, 4H).

【0249】

実施例29 実施例29の化合物を、実施例11の合成に続いて実質的に調製した。

【化101】



N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 760.00 [M+H]⁺. ¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.70 (d, J = 37.2 Hz, 1H), 8.47 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (m, 6H), 5.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 17.1 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.21 (q, J = 10.3 Hz, 4H), 2.81 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.23 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.47 (m, 5H).

【0250】

実施例30 N-[2-[1-[3-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-3-オキソ-プロピル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

10

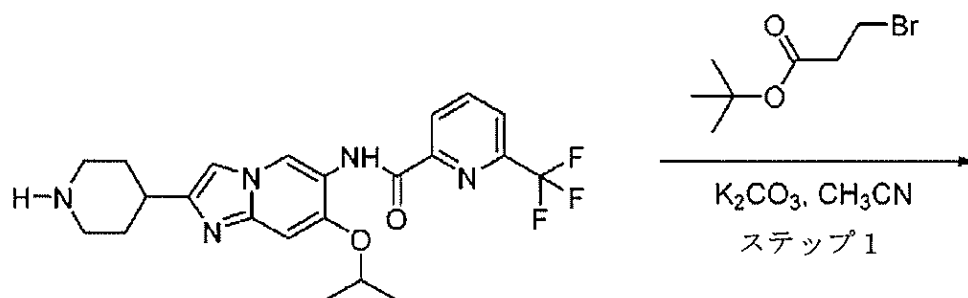
20

30

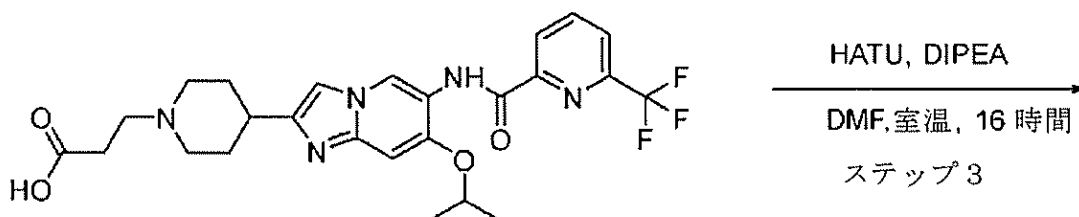
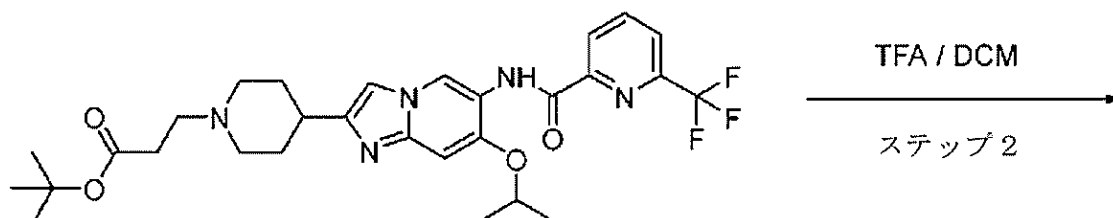
40

50

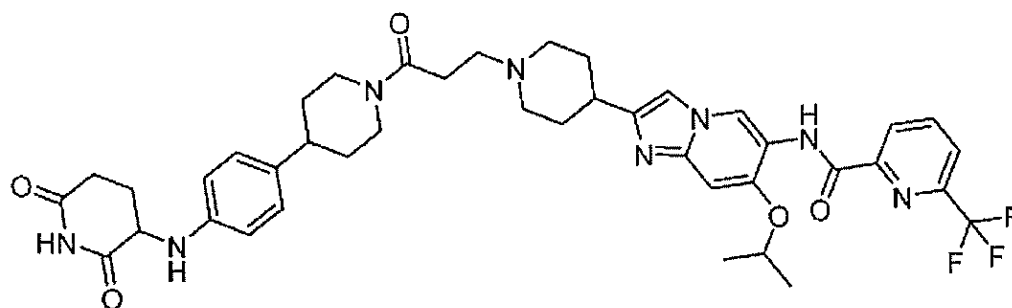
【化 1 0 2】



10



20



30

ステップ 1 :

0℃で10分間攪拌したアセトニトリル(10mL)中のN-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(1.0g、1.78mmol)、無水炭酸カリウム(738.44mg、5.34mmol)の溶液に、tert-ブチル3-ブロモプロパノエート(446.85mg、2.14mmol)を添加し、80℃で16時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、次いで乾燥させて、tert-ブチル3-[4-[7-イソプロポキシ-6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]プロパノエート(0.600g、979.81μmol、収率55.01%)を薄黄色の半固体として得た。さらに精製することなく使用した。LC-MS(ES⁺): m/z 576.83 [M+H]⁺。

40

ステップ 2 :

0℃で10分間攪拌したDCM(5mL)中のtert-ブチル3-[4-[7-イソプロポキシ-6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]プロパノエート(0.500g、868.63μmol)の溶液に、TFA(1.98g、17.37mmol

50

、1.34 mL) を添加し、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、トルエンで(2回)共蒸留し、ジエチルエーテルで洗浄して、3-[4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]プロパン酸トリフルオロ酢酸塩(0.420 g、643.06 μmol 、収率74.03%)の化合物を淡褐色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 520.37 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

ステップ3:

DMF (2.0 mL) 中の3-[4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]プロパン酸トリフルオロ酢酸塩(30.0 mg、47.35 μmol)の攪拌した溶液に、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(30.60 mg、236.77 μmol 、41.24 μL)を25℃で滴加し、続いてN,N,N',N'-テトラメチル-1-(3-オキシド-2,3-ジヒドロトリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イウム-1-イル)メタンジアミン;ヘキサフルオロホスフェート(36.20 mg、94.71 μmol)を添加した。5分後、DMF (1.0 mL) 中の3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオンHCl塩(19.01 mg、58.70 μmol)の溶液を室温で添加し、16時間攪拌した。出発材料の消費後、混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製して、N-[2-[1-[3-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-3-オキソ-プロピル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(43.0 mg、44.46 μmol 、収率93.90%)を緑色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 789.45 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.47 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.09 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.83 (q, $J = 37.6$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 26.5$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 12.3$ Hz, 4H), 2.92 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.83 (m, 4H), 1.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H)。

移動相(A):水中の10 mM AA

移動相(B):アセトニトリル

流量:17 mL/分

カラム: SUNFIRE 5 μm (19×150 mm)

勾配 時間 B (%) : 0/10、2.5/10、26/38.9、26.10/100、28.10/100、28.20/10、30.20/10 溶解性: ACN+THF 注射の回数: 5

[0251]

実施例31 実施例31の化合物を、実施例30の合成に続いて実質的に調製した。

10

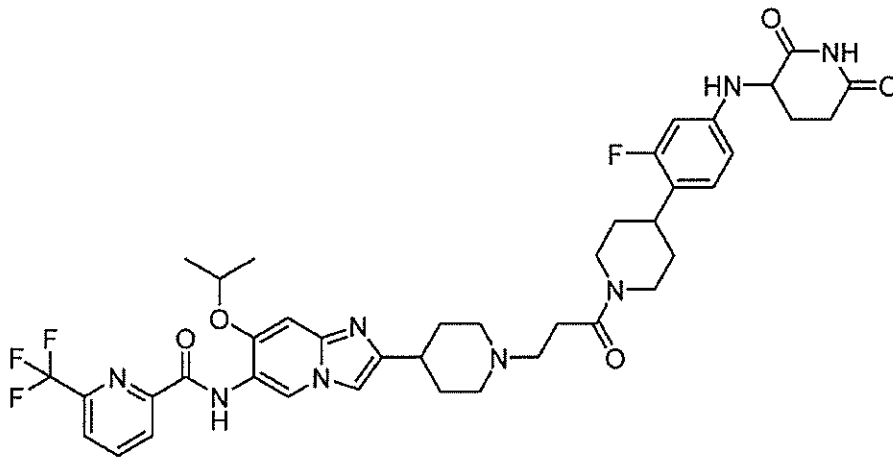
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

N-〔2-〔1-〔3-〔4-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロ-フェニル]-1-ピペリジル]-3-オキソ-プロピル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 807.34 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 6.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 16.1 Hz, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.50 (t, J = 1.9 Hz, 7H), 2.08 (t, J = 10.5 Hz, 3H), 1.92 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 1.73 (m, 8H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

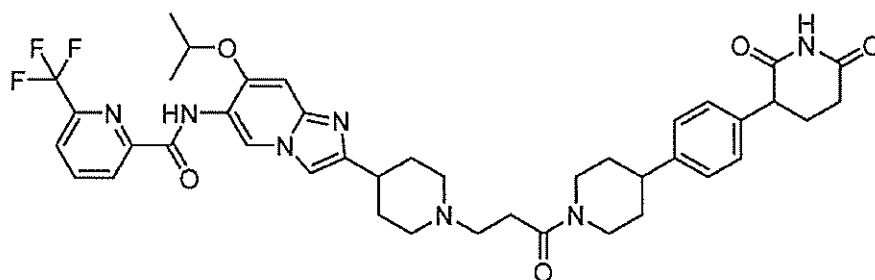
20

30

【0252】

実施例 32 実施例 32 の化合物を、実施例 30 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 1 0 4】



40

N-〔2-〔1-〔3-〔4-〔4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-1-ピペリジル]-3-オキソ-プロピル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 774.50 [M+H]⁺。¹H

50

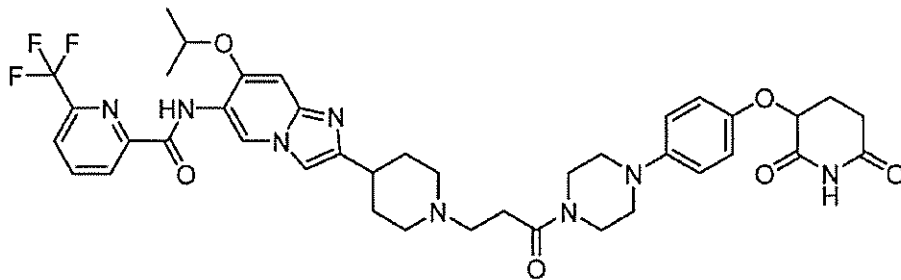
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.47 (m, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.30 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22–6.97 (m, 4H), 5.11 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.832 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 12.2$ Hz, 3H), 3.16 (t, $J = 11.0$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.62 (s, 1H), 1.47 (m, 7H).

10

【0253】

実施例33 実施例33の化合物を、実施例30の合成に続いて実質的に調製した。

【化105】



20

N-[2-[1-[3-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]ピペラジン-1-イル]-3-オキソ-プロピル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 791.45 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.47 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.94 (m, 5H), 5.08 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.14 (m, 6H), 3.02 (s, 1H), 2.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.68 (m, 3H), 2.31 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.14 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

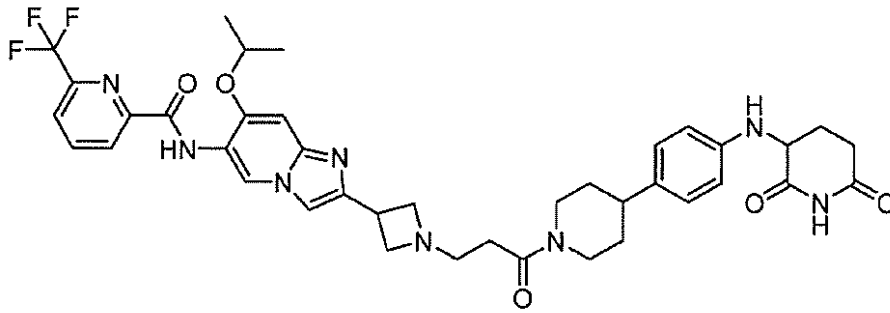
30

【0254】

実施例34 実施例34の化合物を、N-[2-(アゼチジン-3-イル)-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドから開始することを除いて、実施例30の合成に続いて実質的に調製した。

40

【化 1 0 6】



10

N-〔2-〔1-〔3-〔4-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕フェニル〕-1-ピペリジル〕-3-オキソ-プロピル〕アゼチジン-3-イル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 761.50 [M+H]⁺。¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.88 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.96 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.18 (s, 2H), 3.07 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.67 (m, 5H), 2.36 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (s, 4H), 1.73 (q, J = 10.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

20

【0255】

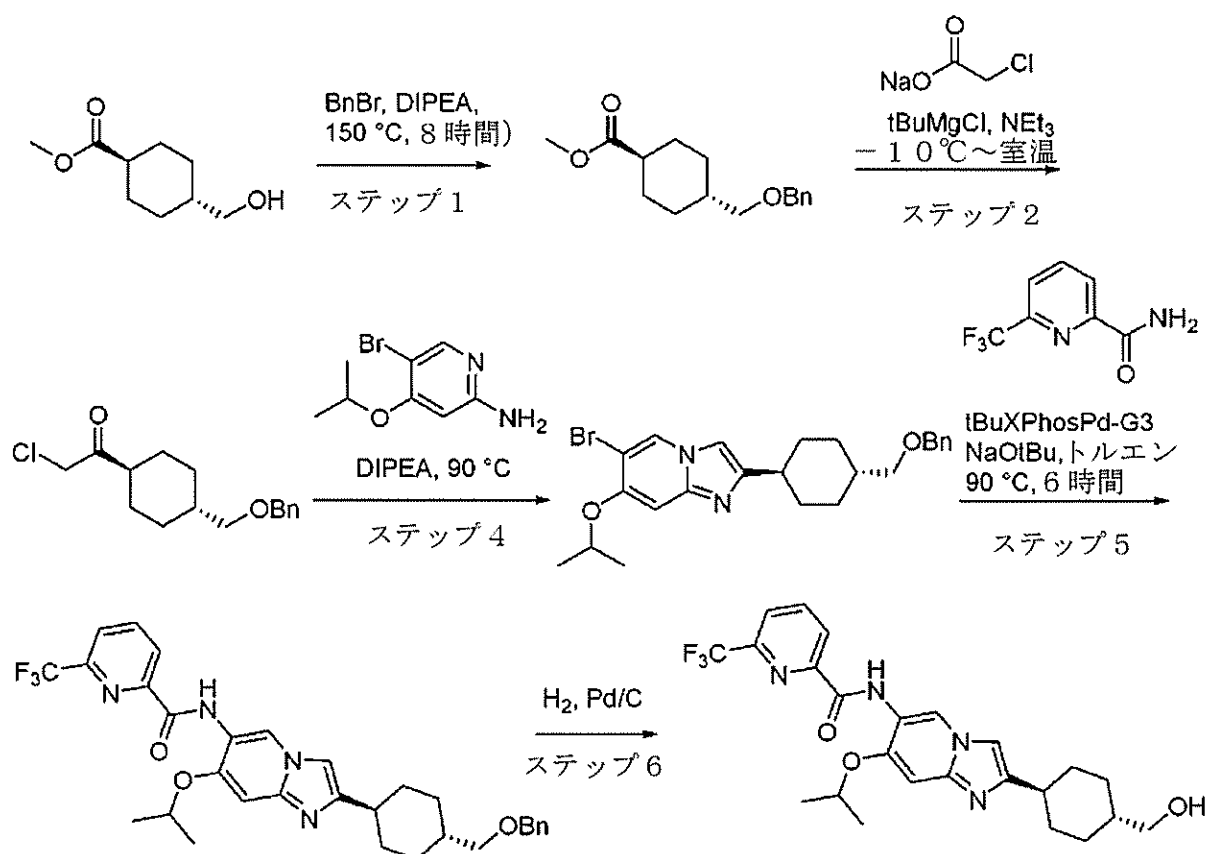
N-〔2-〔4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

30

40

50

【化 1 0 7】



ステップ 1 :

密封したチューブ内で、DIPEA (16.32 g、126.31 mmol、22 mL) 中の 4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル (10 g、58.06 mmol) 及びブロモメチルベンゼン (17.28 g、101.03 mmol、12 mL) の攪拌した溶液を、130 °C で 8 時間攪拌した。出発材料の完全に消費した後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、pet エーテル中の 0~10% EtOAc を溶出液として使用して、シリカ (100~200 メッシュ) 上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製された粗生成物を得、4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキサンカルボキシレート (11.5 g、43.84 mmol、収率 75.49%) を黄色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31-7.26 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.26 (d, J=6.4 Hz 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.01 (m, 2H).

ステップ 2 :

THF (170 mL) 中の 4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル (11.5 g、43.84 mmol) の攪拌した溶液に、クロロ酢酸ナトリウム (20.42 g、175.36 mmol) 及び TEA (17.74 g、175.36 mmol、24.44 mL) を添加した後、反応混合物を -10 °C まで冷却し、tert-ブチルマグネシウム塩化物溶液 (THF 中 2.0 M) (20.49 g、175.36 mmol、161 mL) をゆっくりと添加した。温度を 25 °C まで上昇させ、4 時間攪拌した。出発

材料の完全消費後、反応混合物を飽和した冷たい塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、1-[4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキシル]-2-クロロエタノン(11 g、39.18 mmol、収率89.36%)を黄色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.28 (d, J=6.4 Hz 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21-1.97 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)。

ステップ3:

密封したチューブ内で、エタノール(5 mL)及びDIPEA(15.58 g、120.57 mmol、21 mL)中の5-ブromo-4-イソプロポキシピリジン-2-アミン(6 g、25.96 mmol)及び1-[4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキシル]-2-クロロエタノン(9.75 g、34.72 mmol)の攪拌した溶液を添加し、次いで95℃まで16時間加熱した。出発材料の完全消費後、反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、DCM中の0~5% MeOHを溶出液として使用して、シリカ100~200メッシュ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-[4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキシル]-6-ブromo-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン(5 g、10.06 mmol、収率38.73%)を褐色液体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 457.30 [M + H]⁺

ステップ4:

密封したチューブ内で、トルエン(280 mL)及び2-メチルプロパン-2-オール(2.10 g、21.86 mmol)中の2-[4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキシル]-6-ブromo-7-

イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン(5 g、10.93 mmol)、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(3.25 g、17.09 mmol)をアルゴンで15分間脱気した。tBuXPhos Pd G3(1.74 g、2.19 mmol)を反応混合物に添加し、再び5分間脱気した。次いで、反応混合物を90℃で5時間加熱した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮し、粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メッシュ100~200)によって精製し、生成物をDCMカラムクロマトグラフィー中の10%メタノールで溶出して、N-[2-[4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(4 g、6.04 mmol、収率55.22%)を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 565.22 [M + H]⁺。

ステップ5:

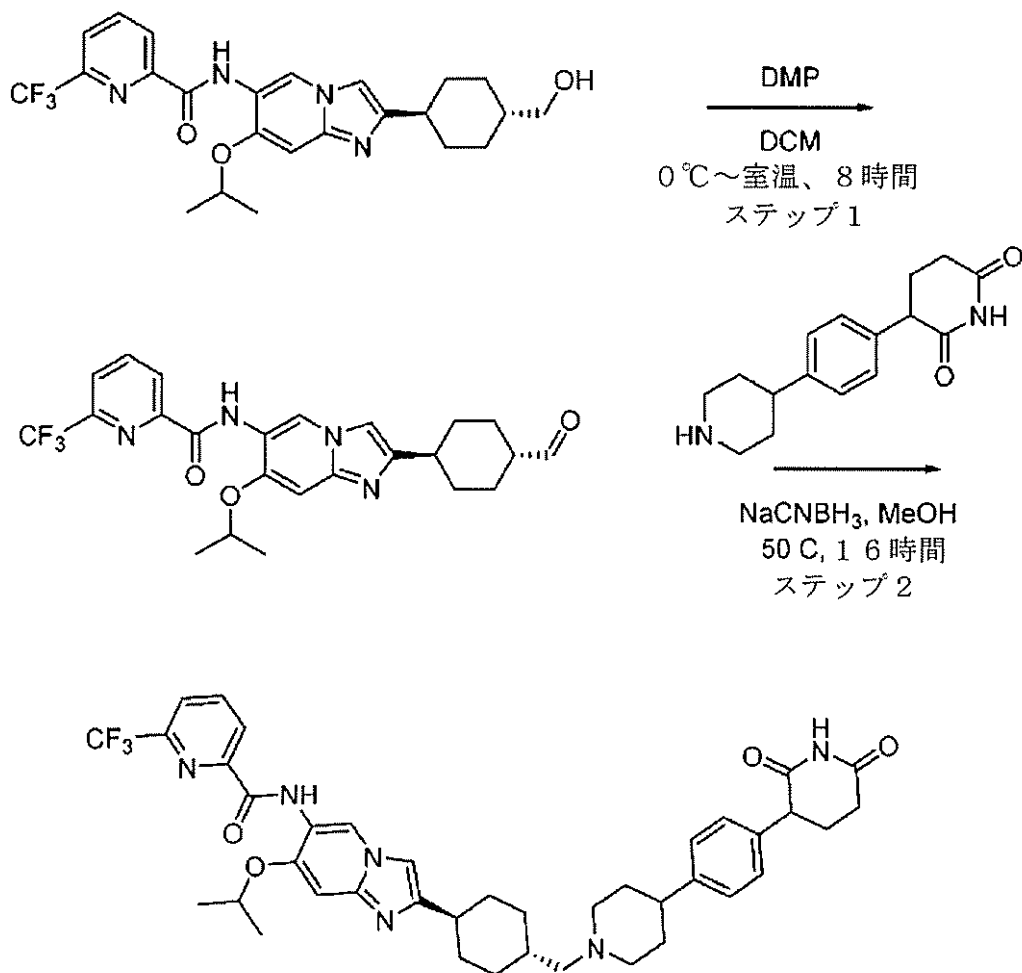
メタノール(50 mL)及びエタノール(50 mL)の混合物中のN-[2-[4-(ベンジルオキシメチル)シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(4 g、7.06 mmol)の攪拌した溶液に、水素ガスでパージした後、10%のパラジウム炭素(4 g、37.59 mmol)及び濃HCl(254.14 mg、7.06 mmol、2 mL)を添加し、反応混合物を水素雰囲気下(水素ガスで満たされた1気圧のゴムブラダー)で室温で5時間攪拌した。出発材料の完全消費後、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノール(50 mL×2)で洗浄した。濾液を濃縮して、N-[2-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(2.8 g、5.35 mmol、収率75.74%)を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 477.30 [M + H]⁺。

【 0 2 5 6 】

実施例 3 5

N- [2 - [4 - [[4 - [4 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) フェニル] - 1 - ピペリジル] メチル] シクロヘキシル] - 7 - イソプロポキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミドの合成

【 化 1 0 8 】



ステップ 1 :

DCM (2 5 m L) 中の N - [2 - [4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] - 7 - イソプロポキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (1 g 、 2 . 1 0 m m o l) の攪拌した溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (2 . 6 7 g 、 6 . 3 0 m m o l) を 0 ~ 5 ° C で添加し、反応温度を 2 5 ° C まで上げ、8 時間攪拌した。反応完了後、反応物を飽和した冷たい重炭酸ナトリウムでクエンチし、DCM で 2 回抽出し、DCM 層をブラインで洗浄し、無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、N - [2 - (4 - ホルミルシクロヘキシル) - 7 - イソプロポキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (0 . 7 g 、 8 1 1 . 4 2 μ m o l 、 収率 3 8 . 6 6 %) を黄色固体として得た。LC - MS (E S ⁺) : m / z 4 7 5 . 3 4 [M + H] ⁺。

ステップ 2 :

メタノール (5 m L) 中の N - [2 - (4 - ホルミルシクロヘキシル) - 7 - イソプロポキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド (0 . 1 g 、 2 1 0 . 7 6 μ m o l) 及び 3 - [4 - (4 -

10

20

30

40

50

ピペリジル) フェニル] ピペリジン-2, 6-ジオントリフルオロ酢酸塩 (52.93 mg、136.99 μmol) の攪拌した溶液に、反応混合物を 20℃まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (35 mg、556.95 μmol) を添加し、次いで 25℃で 16 時間攪拌した。反応完了後、メタノールを蒸発させ、残渣を HPLC によって精製して、N-[2-[4-[4-[4-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) フェニル]-1-ピペリジル] メチル] シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド酸塩 (18.3 mg、22.85 μmol 、収率 10.84%) を白色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 731.34 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 24.4$ Hz, 2H), 6.52 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.07 (m, 7H), 2.50 (m, 4H), 2.10 (t, $J = 11.4$ Hz, 3H), 1.94-1.71 (m, 9H), 1.42 (m, 8H), 1.15 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H).

分取 HPLC 条件:

カラム/寸法: X SELECT C18 (19*250、5 μm)

移動相 A: 水中の 0.05% TFA

移動相 B: 100% アセトニトリル

勾配 (時間/B (%)) 0/10、4/10、26/38.3、26.10/95、28/95、28.1/10、30。

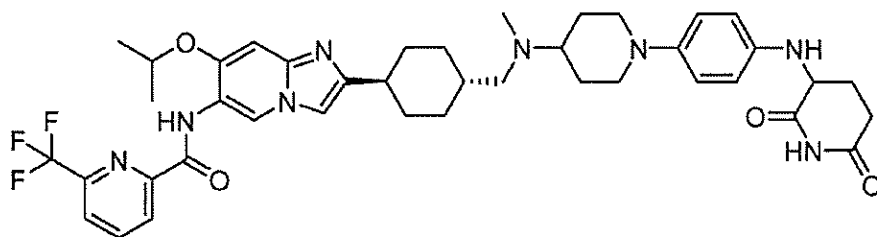
流量: 16 mL/分

溶解性: 水+ACN+THF

[0257]

実施例 36 実施例 36 の化合物を、実施例 35 の合成に続いて実質的に調製した。

[化109]



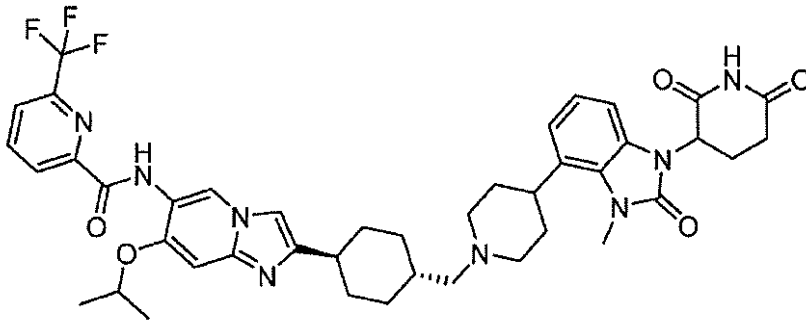
N-[2-[4-[4-[1-[4-[4-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル]-4-ピペリジル]-メチル-アミノ] メチル] シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES^+): m/z 775.16 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 29.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 6.76-6.53 (m, 9H), 5.36 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.58-2.38 (m, 3H), 2.23 (m, 5H), 2.08 (m, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.82 (m, 5H), 1.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 9H)

, 1.00 (t, J = 11.3 Hz, 2H).

【0258】

実施例 37 実施例 37 の化合物を、実施例 35 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 110】

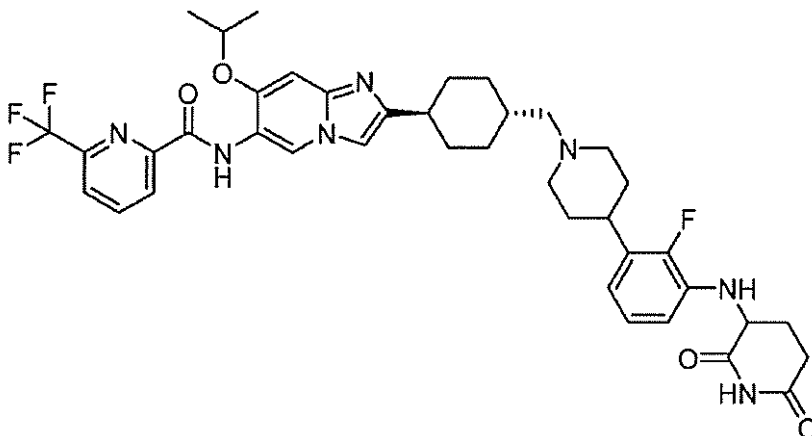


N-[2-[4-[4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-4-イル]-1-ピペリジル]メチル]シクロヘキシル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 801.45 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 14.0 Hz, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (m, 3H), 5.37 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.87 (m, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.64 (q, J = 10.9 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 2.19 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.40 (m, 8H), 1.05 (m, 2H)。

【0259】

実施例 38 実施例 38 の化合物を、実施例 35 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 111】



N-[2-[4-[4-[3-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]-2-フルオロ-フェニル]-1-ピペリジル]メチル]シクロヘキシル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリ

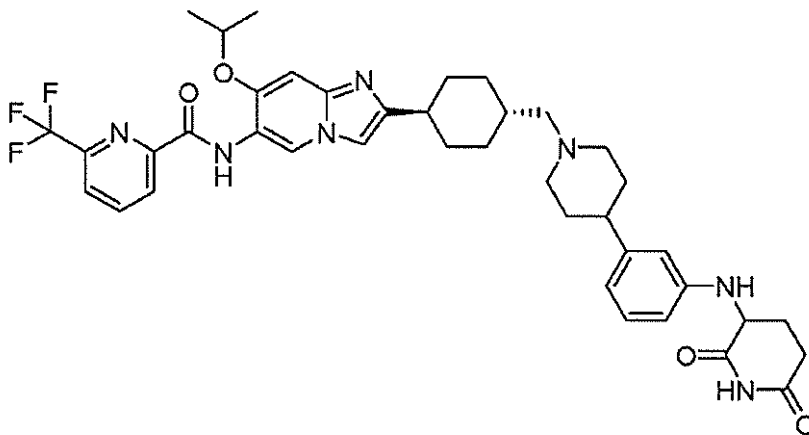
ジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 764.39 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 8.22-8.19 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 3H), 5.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.18 (m, 8H), 1.90 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.40 (m, 6H), 1.03 (q, J = 11.1 Hz, 2H)。

10

【0260】

実施例39 実施例39の化合物を、実施例35の合成に続いて実質的に調製した。

【化112】



20

N-[2-[4-[4-[3-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-メチル]シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 746.37 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.27-8.23 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.47 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 5.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.94 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.74 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 2.10-2.07 (m, 5H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.02 (d, J = 11.4 Hz, 2H)。

30

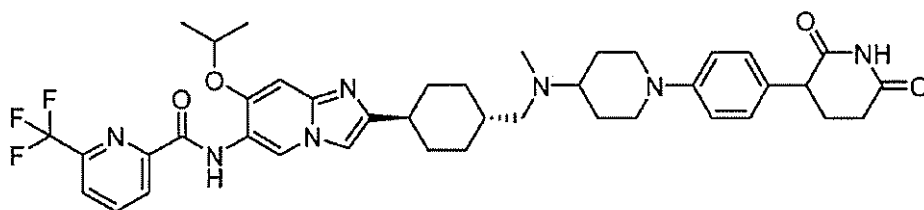
40

【0261】

実施例40 実施例40の化合物を、実施例35の合成に続いて実質的に調製した。

50

【化 1 1 3】



10

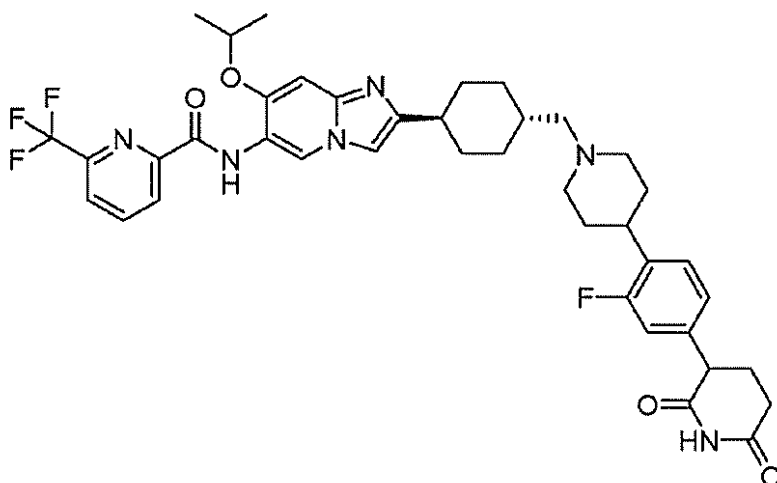
N-〔2-〔4-〔〔1-〔4-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-4-ピペリジル〕-メチル-アミノ〕メチル〕シクロヘキシル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS（ES⁺）：m/z 760.29 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.71（s，1H），10.77（d，J = 4.9 Hz，1H），10.45（s，1H），9.45（s，1H），8.43（q，J = 8.0 Hz，2H），8.25（t，J = 4.3 Hz，1H），8.13（s，2H），7.66（s，1H），7.08（m，3H），6.91（t，J = 8.8 Hz，2H），6.52（m，5H），4.89（m，1H），3.76（m，1H），2.89（m，3H），2.63（m，3H），2.02-1.72（m，9H），1.41（m，9H），1.16（m，2H）。

20

【0 2 6 2】

実施例 4 1 実施例 4 1 の化合物を、実施例 3 5 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 1 1 4】



30

40

N-〔2-〔4-〔〔4-〔4-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）-2-フルオロフェニル〕-1-ピペリジル〕メチル〕シクロヘキシル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS（ES⁺）：m/z 749.36 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 10.84（s，1H），10.44（s，1H），9.43（s，1H），8.43（m，2H），8.24（t，J = 4.2 Hz，2H），7.63（s，1H），7.31（t，J = 8.1 Hz，1H），7.11（s，1H），7.03（t，J = 8.2 Hz，2H），4.87（m，1H），3.86（q，J = 5.6 Hz，1H），2.9

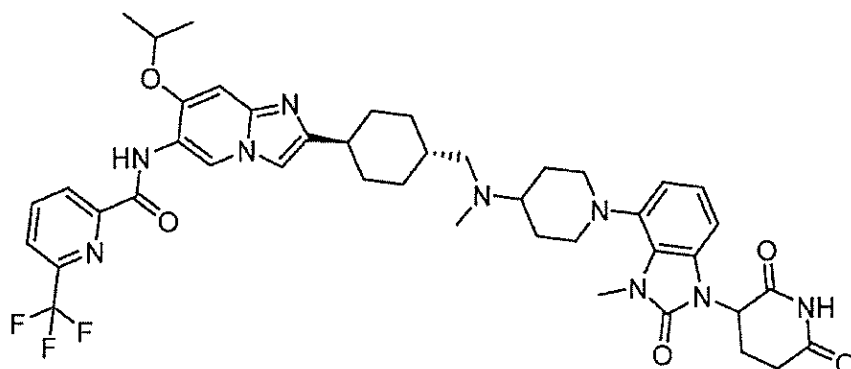
50

6 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.69 (m, 6H), 2.20 (m, 3H), 1.98 (m, 6H), 1.72 – 1.57 (m, 5H), 1.40 (m, 6H), 1.02 (m, 2H).

【0263】

実施例 42 実施例 42 の化合物を、実施例 35 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 115】



10

20

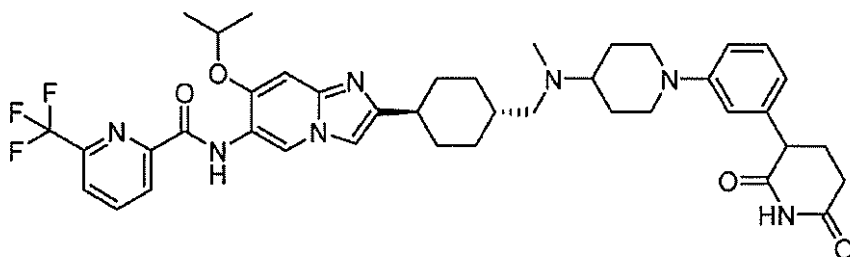
N – [2 – [4 – [[[1 – [1 – (2, 6 – ジオキソ – 3 – ピペリジル) – 3 – メチル – 2 – オキソ – ベンゾイミダゾール – 4 – イル] – 4 – ピペリジル] – メチル – アミノ] メチル] シクロヘキシル] – 7 – イソプロポキシ – イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 6 – イル] – 6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – カルボキサミド。LC – MS (ES⁺) : m/z 830.10 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 14.04 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.47 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06 (m, 4H), 5.37 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 2.84 (m, 8H), 2.50 (m, 2H), 2.13 – 1.90 (m, 8H), 1.47 (m, 6H), 1.25 (m, 3H).

30

【0264】

実施例 43 実施例 43 の化合物を、実施例 35 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 116】



40

N – [2 – [4 – [[[1 – [3 – (2, 6 – ジオキソ – 3 – ピペリジル) フェニル] – 4 – ピペリジル] – メチル – アミノ] メチル] シクロヘキシル] – 7 – イソプロポキシ – イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 6 – イル] – 6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 2 – カルボキサミド。LC – MS (ES⁺) : m/z 760.12 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ 10.78 (d, $J = 7.8$ Hz,

50

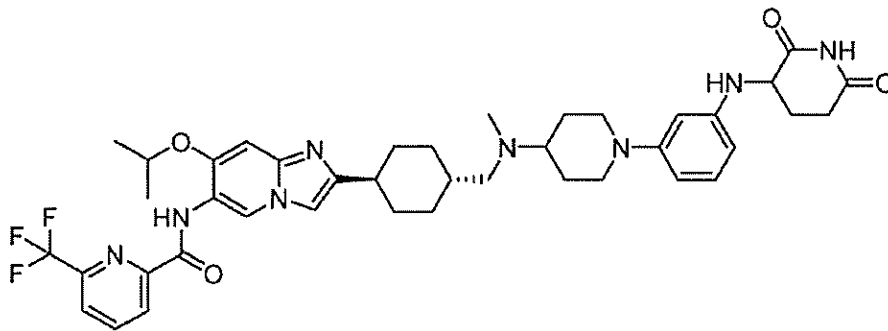
1 H), 10.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.42–8.24 (m, 4H), 7.66 (d, J = 27.9 Hz, 1H), 7.13 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 6.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.73 (q, J = 7.9 Hz, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 2.04 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.40 (m, 11H), 0.99 (m, 2H).

【0265】

実施例44 実施例44の化合物を、実施例35の合成に続いて実質的に調製した。

10

【化117】



20

N-[2-[4-[[[1-[3-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-4-ピペリジル]-メチル-アミノ]メチル]シクロヘキシル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 775.16 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.35–8.24 (m, 3H), 7.66 (d, J = 28.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.26–6.10 (m, 3H), 5.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.59 (q, J = 10.0 Hz, 3H), 2.37 (d, J = 34.5 Hz, 1H), 2.21 (m, 5H), 2.08 (t, J = 16.5 Hz, 3H), 1.87 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 1.76 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 1.40 (m, 10H), 0.99 (m, 1H)。

30

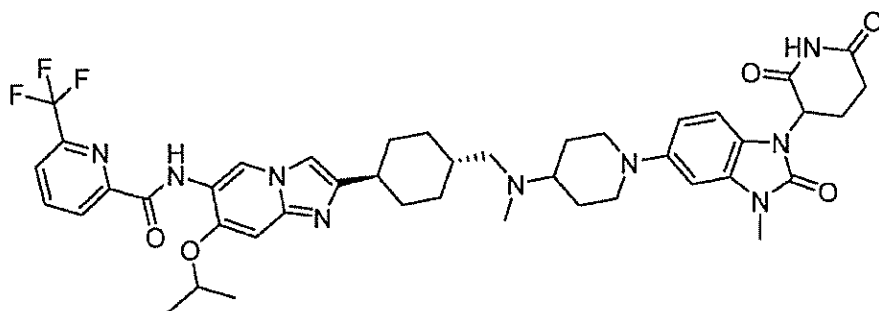
【0266】

40

実施例45 実施例45の化合物を、実施例35の合成に続いて実質的に調製した。

50

【化 1 1 8】



10

N- [2- [4- [[1- [1- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル] -4-ピペリジル] -メチル-アミノ] メチル] シクロヘキシル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 831.10 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.97 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.48 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21-6.96 (m, 9H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.79 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.35-3.17 (m, 5H), 2.07 (m, 7H), 1.87 (t, J = 13.6 Hz, 4H), 1.47 (m, 7H), 1.19 (t, J = 18.0 Hz, 2H)。

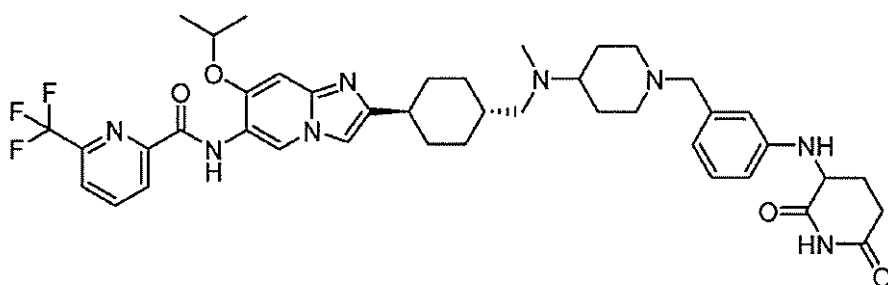
20

【0267】

実施例 46 実施例 46 の化合物を、実施例 35 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 1 1 9】

30



40

N- [2- [4- [[1- [[3- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル] メチル] -4-ピペリジル] -メチル-アミノ] メチル] シクロヘキシル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 787.49 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.12 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 6.52 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 4.93 (s, 1H),

50

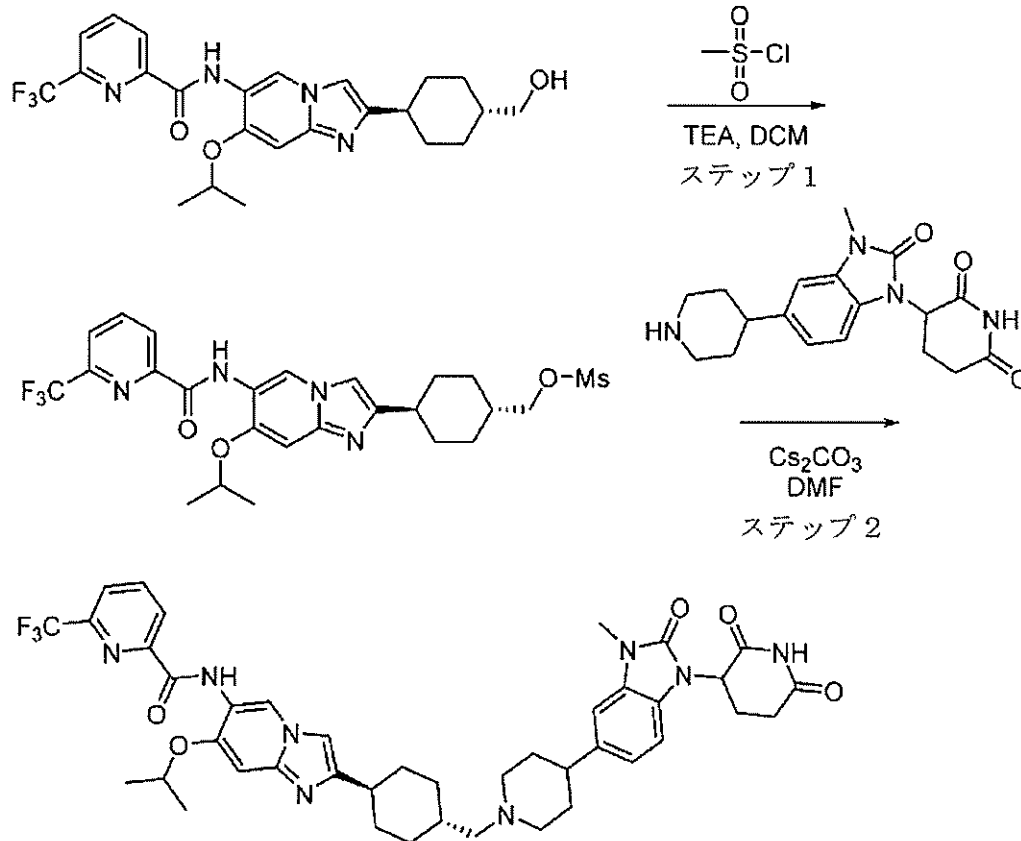
4.31 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.07 (m, 7H), 2.50 (m, 4H), 2.10 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 1.94 – 1.71 (m, 9H), 1.42 (m, 8H), 1.15 (t, J = 11.6 Hz, 2H).

【0268】

実施例47 N-[2-[4-[4-[1-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-ピペリジル]メチル]シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

【化120】

10



20

30

ステップ1：

DCM (70 mL) 中の N-[2-[4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (1 g, 2.10 mmol) の攪拌した溶液を、0～5℃まで冷却し、TEA (1.09 g, 10.76 mmol, 1.50 mL) を添加した。メタンスルホニルクロリド (2.04 g, 17.84 mmol, 1.38 mL) を滴加し、反応混合物を 0～5℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0～10% メタノール DCM) によって精製して、4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]シクロヘキシル]メチルメタンスルホネート (0.7 g, 1.19 mmol, 収率 56.53%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 555.63 [M + H]⁺

40

ステップ2：

DMF (5 mL) 中の 3-[3-メチル-2-オキソ-5-(4-ピペリジル)ベンゾ

50

イミダゾール-1-イル] ピペリジン-2, 6-ジオントリフルオロ酢酸塩 (123.45 mg、270.47 μmol) の25℃で攪拌した溶液に、炭酸セシウム (88.13 mg、270.47 μmol) を添加し、混合物を15分間攪拌した後、DMF (0.5 mL) 中の [4- [7-イソプロポキシ-6- [[6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボニル] アミノ] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] シクロヘキシル] メチルメタンスルホネート (0.1 g、180.32 μmol) の溶液を滴加し、反応混合物を90℃で4時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣をHPLCによって精製して、N- [2- [4- [[4- [1- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -3-メチル-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1-ピペリジル] メチル] シクロヘキシル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (18.8 mg、21.19 μmol 、収率11.75%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 801.42 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.37 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.19 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (m, 5H), 1.91 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.79-1.57 (m, 5H), 1.40 (m, 8H), 1.23-1.07 (m, 3H)。

分取HPLC条件:

移動相 (A) : H₂O中の0.1% TFA

移動相 (B) : 100%アセトニトリル

流量: 16 mL/分

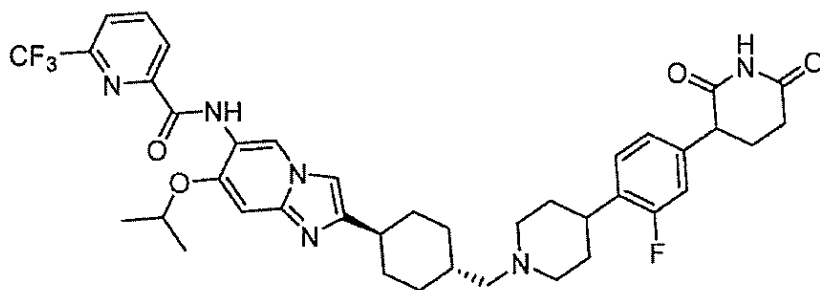
カラム: SUNFIRE C18 5 μm (19×150 mm)

勾配時間Bの割合 (%) : 0/15、2/15、10/35、16/35、16.1/100

[0269]

実施例48 実施例48の化合物を、実施例47の合成に続いて実質的に調製した。

[化121]



40

N- [2- [4- [[4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] -2-フルオロ-フェニル] -1-ピペリジル] メチル] シクロヘキシル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 764.12 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz

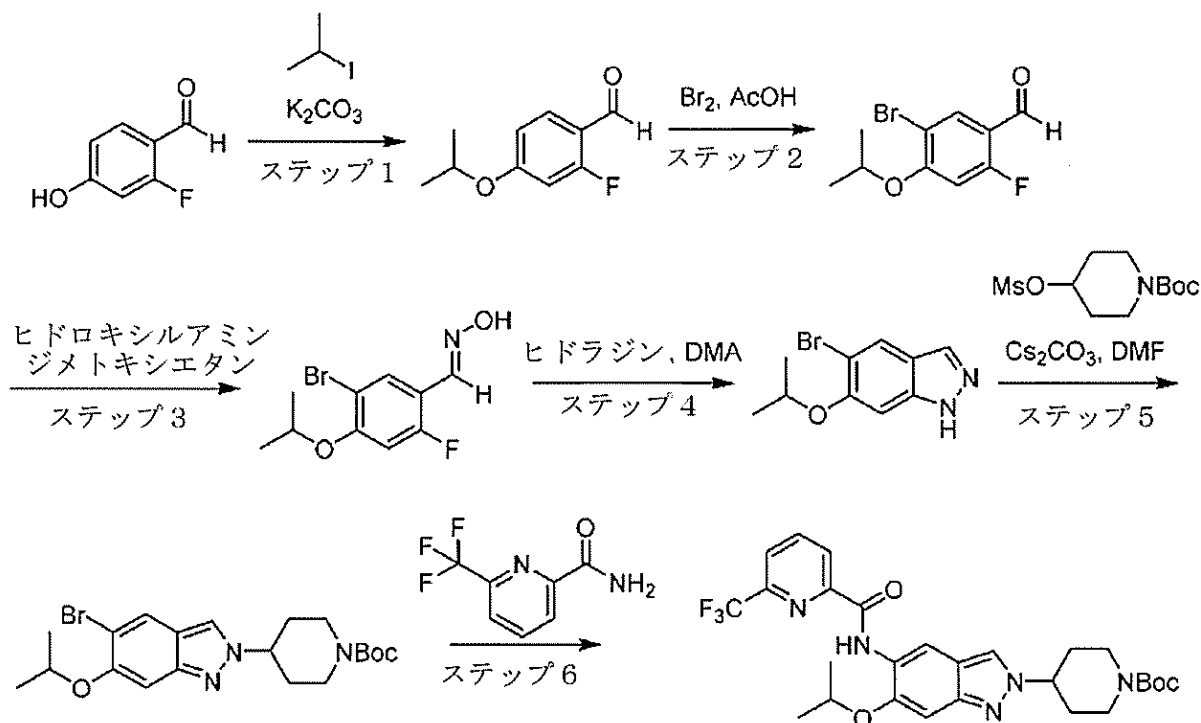
50

z, 1H), 6.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.29 – 2.07 (m, 7H), 1.88 (q, J = 9.3 Hz, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 5H), 1.40 (m, 8H), 1.35 – 1.04 (m, 2H).

【0270】

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-6-イソプロポキシ-インダゾール-5-カルボン酸メチルの合成

【化122】



ステップ1：

DMF (200 mL) 中の2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (20.00 g、142.74 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (39.46 g、285.49 mmol) 及び2-ヨードプロパン (26.69 g、157.02 mmol、15.70 mL) を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (2000 mL) で希釈し、酢酸エチル (500 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=20／1～5／1) によって精製して、2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (22 g、120.62 mmol、収率84.50%) を無色油として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 183.1 [M+H]⁺。

ステップ2：

酢酸 (800 mL) 中の2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (40 g、219.55 mmol) の溶液に、酢酸 (40 mL) 中の分子臭素 (38.59 g、241.50 mmol) の溶液を20℃で滴加した。反応混合物を50℃で16時間攪拌した。TLC及びLC-MSによって示された反応体の消費後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、5-プロモ-2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (50 g、147.46 mmol、収率67.16%) を黄色油として得、これを精製することなく次のステップで使用した。LC-MS (ES⁺): m/z 260.9 [M+

H]⁺。

ステップ 3 :

エタノール (500 mL) 中の 5-ブロモ-2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒド (50 g、124.48 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (8.65 g、124.48 mmol、5.18 mL) 及び炭酸カリウム (18.92 g、136.93 mmol) を添加した。反応混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。LC-MS によって示された反応体の消費後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、(E)-5-ブロモ-2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒドオキシム (50 g、139.44 mmol) を黄色油として得た。さらに精製することなく使用した。LC-MS (ES⁺): m/z 276.0 [M+H]⁺。

10

ステップ 4 :

DMA (500 mL) 中の (E)-5-ブロモ-2-フルオロ-4-イソプロポキシベンズアルデヒドオキシム (50 g、181.09 mmol) の溶液に、ヒドラジン水和物 (96.97 g、1.94 mol、94.15 mL) を添加した。反応混合物を 140 °C で 16 時間攪拌した。LC-MS によって確認された反応体の消費後、反応混合物を水 (1000 mL) で希釈し、酢酸エチル (1000 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を NaCl 水溶液 (1000 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 3/1) によって精製して、5-ブロモ-6-イソプロポキシ-1H-インダゾール (17 g、48.65 mmol、収率 26.86%) を黄色油として得た。LC-MS (ES⁺): 254.9 m/z [M+H]⁺。

20

ステップ 5 :

DMF (150 mL) 中の 5-ブロモ-6-イソプロポキシ-1H-インダゾール (14 g、54.88 mmol) の溶液に、炭酸ジセシウム (35.76 g、109.76 mmol) 及び tert-ブチル 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (19.93 g、71.34 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮乾固させた。残留物を分取 HPLC によって精製した (Biotage Isolera One, 1. D. 95 mm × H 365 mm Welch Ultimate XB-C18 20 ~ 40 μm; 120 Å; 移動相、MeCN/H₂O、勾配 B%、30 ~ 80% 30 分; 80% 25 分)。化合物 tert-ブチル 4-((5-ブロモ-6-イソプロポキシ-2H-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2.1 g、4.75 mmol、収率 8.66%) を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 438.2 [M+H]⁺。

30

ステップ 6 :

バイアルに、tert-ブチル 4-((5-ブロモ-6-イソプロポキシ-2H-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.15 g、3.42 mmol)、ジアセトキシパラジウム (153.65 mg、684.37 μmol)、キサントホス (791.98 mg、1.37 mmol) 及び炭酸ジセシウム (2.23 g、6.84 mmol) を充填した。バイアルを真空し、N₂ で充填し、セプタ付きスクリュキャップで密閉した。6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド (715.63 mg、3.76 mmol) のジオキサン (45 mL) 溶液を、20 °C でシリンジを介して添加した。バイアルを密封し、100 °C で 16 時間加熱した。LC-MS は、反応体を完全に消費し、所望の質量を検出したことを確認した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (120 g シリカ、0 ~ 70% 酢酸エチル/石油エーテルの勾配の溶出液) によって精製して、tert-ブチル 4-((6-イソプロポキシ-5-(6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)-2H-インダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (762.98 mg、1.34 mmol、収率 39.09%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 548.1 [

40

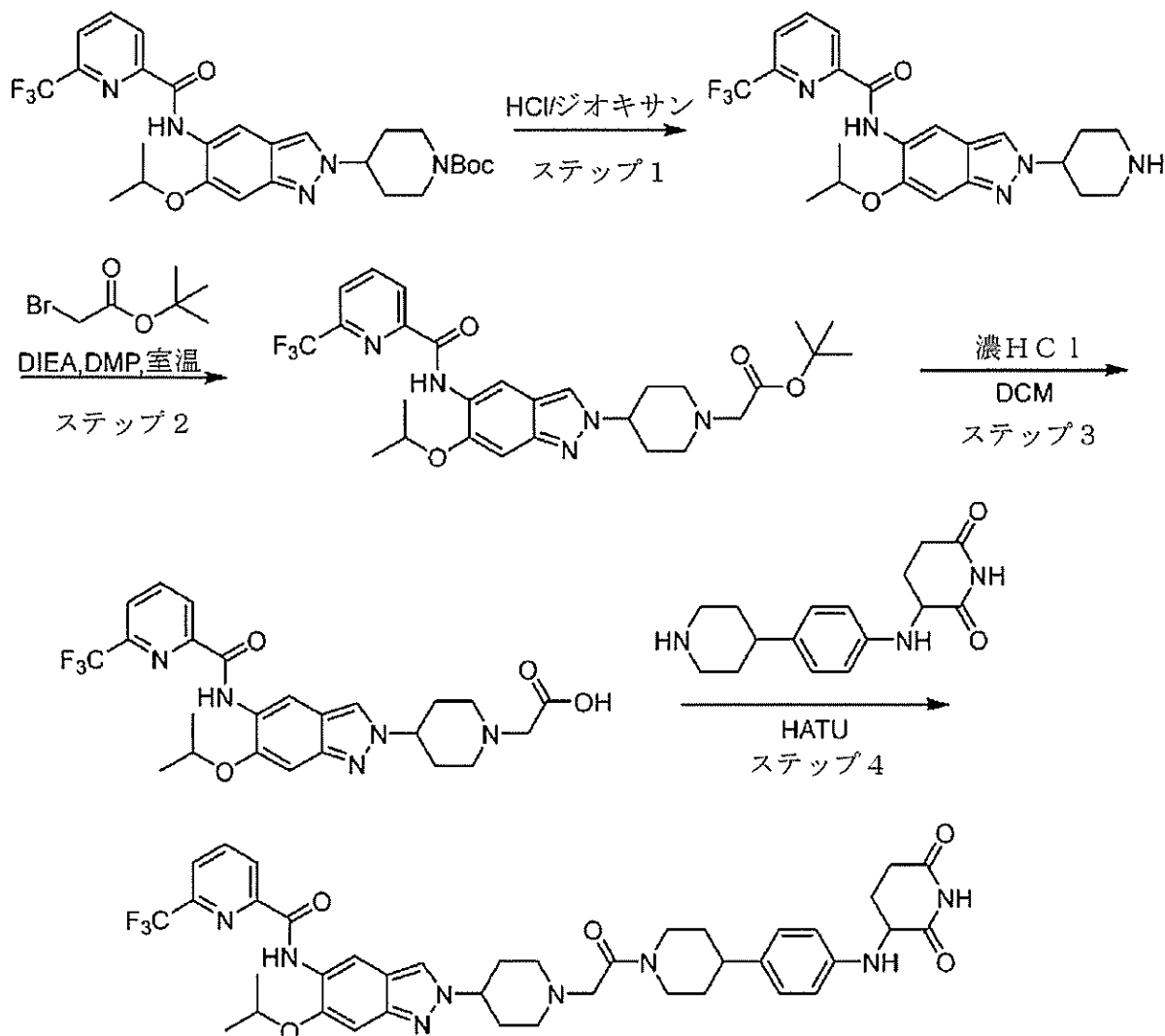
50

M + H]⁺

【0271】

実施例49 N-(2-(1-(2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロポキシ-2H-インダゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

【化123】



ステップ 1:

HCl/ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[6-イソプロポキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]インダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (650 mg、1.19 mmol) の溶液を、20℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗生成物の N-[6-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (580 mg、1.11 mmol、収率 93.90%) を、さらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS (ES⁺):

448.0 [M + H]⁺

ステップ 2:

DMF (3 mL) 中の N-[6-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (1

80 mg、371.97 μmol) の溶液に、TEA (112.92 mg、1.12 mmol、155.53 μL) 及び tert-ブチル 2-ブロモアセテート (72.55 mg、371.97 μmol 、54.55 μL) を添加した。混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物の tert-ブチル 2-[4-[6-イソプロポキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]インダゾール-2-イル]-1-ピペリジル]アセテート (3,200 mg、327.64 μmol 、収率 88.08%) を、さらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS (ES⁺): 562.1 [M + H]⁺

ステップ 3:

DCM (3.5 mL) 中の tert-ブチル 2-[4-[6-イソプロポキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]インダゾール-2-イル]-1-ピペリジル]アセテート (170 mg、302.71 μmol) の溶液に、HCl (12 M、252.26 μL) を添加した。この混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮することで、残渣が得られた。粗生成物 2-[4-[6-イソプロポキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]インダゾール-2-イル]-1-ピペリジル]酢酸塩酸塩 (120 mg、205.92 μmol 、収率 68.03%) を、さらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS (ES⁺): 506.0 [M + H]⁺

ステップ 4:

DMF (500 μL) 中の 2-[4-[6-イソプロポキシ-5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]インダゾール-2-イル]-1-ピペリジル]酢酸塩酸塩 (50 mg、92.26 μmol) 及び 3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (29.88 mg、92.26 μmol) の溶液に、HATU (52.62 mg、138.39 μmol) 及び DIPEA (71.54 mg、553.56 μmol 、96.42 μL) を添加した。反応混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を分取 HPLC (FA 条件) によって直接精製した。化合物 N-(2-(1-(2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロポキシ-2H-インダゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドギ酸塩 (48.41 mg、54.26 μmol 、収率 58.81%) を白色固体として得た。

「FA 条件」の方法

機器: Gilson-281

カラム: Shim-pack C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm

移動相: H₂O の場合は A (0.225% FA v/v)、アセトニトリルの場合は B

勾配: B 13 分で直線的に 24% ~ 64%

流量: 25 mL/分

カラム温度: 室温

波長: 220 nm / 254 nm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.87 – 9.56 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 – 8.37 (m, 3H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.71 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.96 – 4.65 (m, 2H), 4.60 – 4.24 (m, 4H), 3.88 – 3.66 (m, 2H), 3.63 – 3.39 (m, 3H), 3.26 – 3.05 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 3H), 1.67 – 1.53 (

10

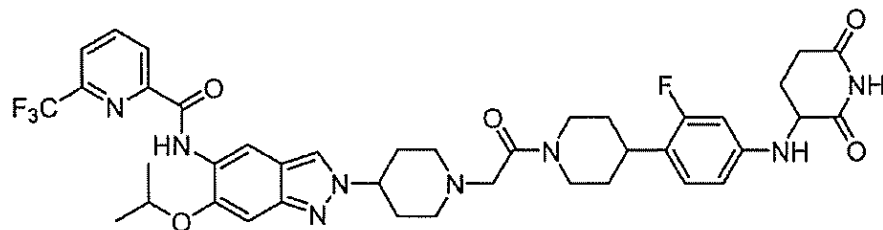
20

30

40

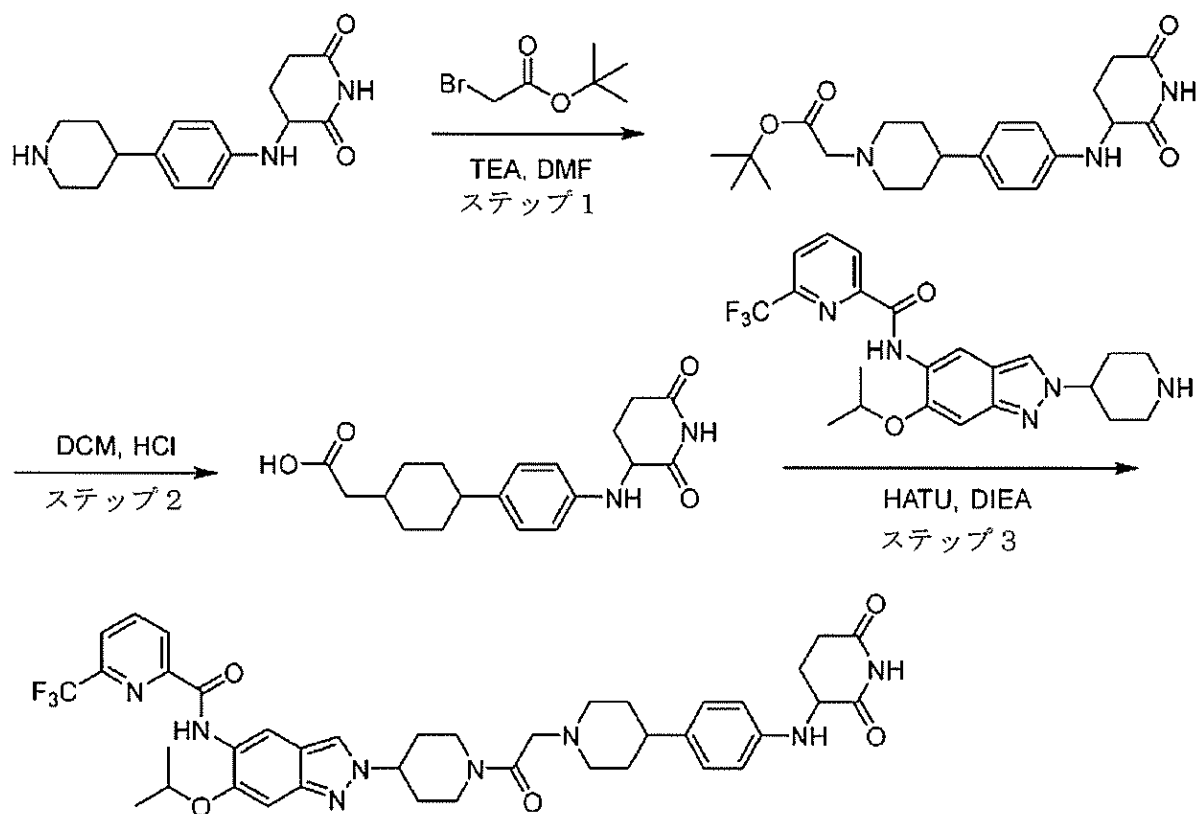
50

実施例 50 実施例 50 の化合物を、実施例 49 の合成に続いて実質的に調製した。
化 124]



実施例 5 1 N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔(2, 6-ジオキソ-3-ピペリル)アミノ〕フェニル〕-1-ピペリジル〕アセチル〕-4-ピペリジル〕-6-イソロポキシ-インドazol-5-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カボキサミドの合成

【化 1 2 5】



ステップ 1 :

DMF (1.5 mL) 中の 3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン (100 mg、348.00 μmol)、tert-ブチル 2-ブロモアセテート (67.88 mg、348.00 μmol 、51.04 μL) の溶液に、TEA (35.21 mg、348.00 μmol 、48.50 μL) を添加した。混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセテート (90 mg、211.14 μmol 、収率 60.67%) を白色固体として得た。LC-MS (ESI) m/z 402.3 (M+H)⁺

ステップ 2 :

DCM (1 mL) 中の tert-ブチル 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセテート (100 mg、249.07 μmol) の溶液に、濃 HCl の 37% 水溶液 (90.81 mg、2.49 mmol、113.52 μL) を添加した。混合物を 25℃で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を H₂O (1 mL) 及び MeCN (2 mL) で溶解し、得られた溶液を減圧下で再度濃縮して、2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]酢酸 HCl 塩 (2.50 mg、115.19 μmol 、収率 46.25%) を緑色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LC-MS (ESI) : m/z 297.0 (M+H)⁺

ステップ 3 :

DMF (1 mL) 中の N-[6-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)インダゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (90 mg、201.14 μmol) 及び 2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)

）アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]酢酸(76.81mg、201.14 μ mol、HCl塩)の溶液に、HATU(114.72mg、301.71 μ mol)及びジイソプロピルエチルアミン(155.97mg、1.21mmol、210.21 μ L)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、次いで分取HPLC(FA条件)によって精製して、N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]-6-イソプロポキシ-インドゾール-5-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドギ酸塩(6.53mg、7.73 μ mol、収率3.84%)を白色固体として得た。

「FA条件」の方法

機器：Gilson-281

カラム：Shim-pack C18 150mm×25mm×10 μ m

移動相：H₂Oの場合はA(0.225% FA v/v)、アセトニトリルの場合はB

勾配：B 13分で直線的に24%~64%

流量：25mL/分

カラム温度：室温

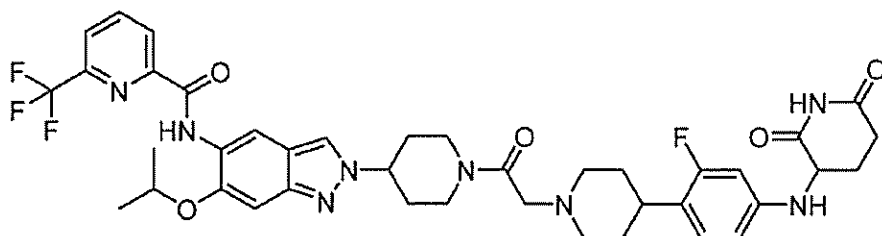
波長：220nm/254nm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.85 – 10.69 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.48 – 8.36 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 0.9, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 1H), 4.49 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 2H), 2.92 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.23 – 2.02 (m, 6H), 1.98 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.52 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H) LC-MS (ESI): m/z 775.2 (M+H)⁺

[0274]

実施例52 実施例52の化合物を、実施例41の合成に続いて実質的に調製した。

[化126]



N-(2-(1-(2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロポキシ-2H-インドゾール-5-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.79 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 – 8.38 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.52 – 6.43 (m, 2H), 6.08 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.75 (br t, J = 1

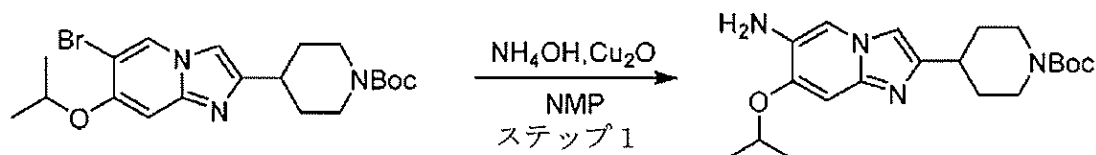
0.8 Hz, 1H), 4.51 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.06 – 3.80 (m, 1H), 3.62 – 3.41 (m, 2H), 3.26 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.80 (m, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.29 – 2.03 (m, 5H), 2.02 – 1.64 (m, 6H), 1.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H). LC-MS (ES^+): m/z 793.4.

【0275】

tert-ブチル 4- (6-アミノ-7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【化127】



ステップ 1 :

20

NMP (60 mL) 中の tert-ブチル 4- (6-ブロモ-7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (6 g、13.69 mmol) の溶液に、30%水酸化アンモニウム (39.97 g、342.19 mmol、44.42 m) 及び酸化銅 (391.71 mg、2.74 mmol) を添加した。混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。LC-MS によって確認された反応体の完全消費後、反応混合物を H₂O (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 1) によって精製した。化合物 tert-ブチル 4- (6-アミノ-7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3.5 g、8.60 mmol、収率 62.82%) を黄色油として得た。LC-MS (ES^+): m/z 375.2 [M+H]⁺.

30

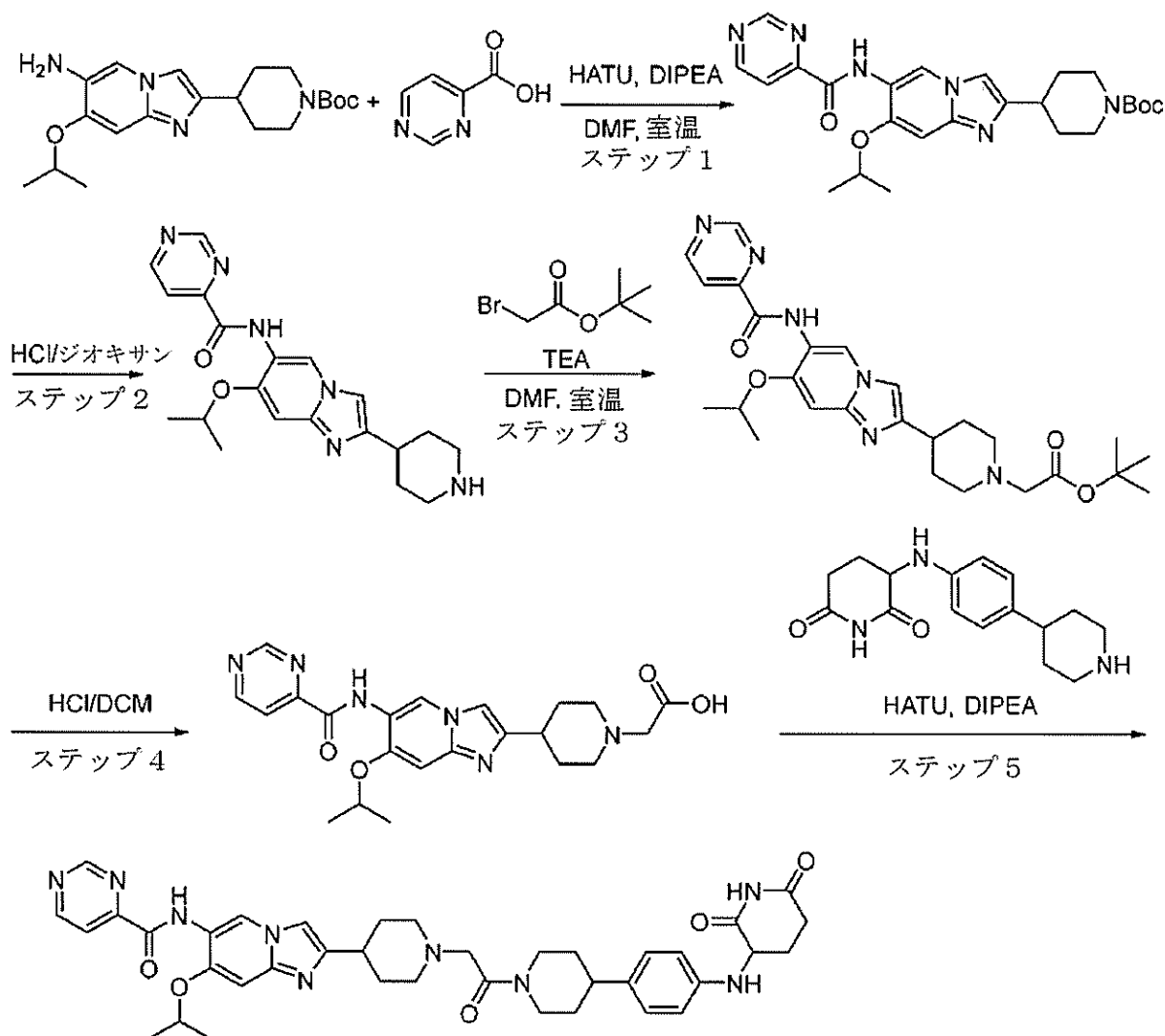
【0276】

実施例 53 N- [2- [1- [2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル] -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

40

50

【化 1 2 8】



ステップ 1 :

DMF (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(6-アミノ-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、267.04 μ mol) 及びピリミジン-4-カルボン酸 (49.71 mg、400.56 μ mol) の溶液に、HATU (152.30 mg、400.56 μ mol) 及びジイソプロピルエチルアミン (345.13 mg、2.67 mmol、465.14 μ L) を添加した。この混合物を 25℃で3時間攪拌した。LC-MSによって示された反応体の消費後、反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (20 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油を得、これを分取 TLC (Pet エーテル：酢酸エチル = 0 : 1) によって精製して、*tert*-ブチル 4-[7-イソプロポキシ-6-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (70 mg、121.34 μ mol、収率 45.44%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : *m/z* 481.3 [M+H]⁺。

ステップ 2 :

ジオキサン/HCl (4 M、1 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[7-イソプロポキシ-6-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (70 mg、121.34 μ mol) を黄色固体として得た。LC-MS (ES⁺) : *m/z* 481.3 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

ル] ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、124.85 μmol) の溶液を、25℃で16時間攪拌した。LC-MSによって示された反応体の完全消費後、反応混合物を減圧下で濃縮して、N-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ピリミジン-4-カルボキサミドHCl塩 (50 mg、119.93 μmol 、収率96.06%)を黄色固体として得、これを精製することなく次のステップで使用した。LC-MS (ES⁺): m/z 381.3 [M+H]⁺

ステップ3:

DMF (1 mL) 中のN-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド (52 mg、124.73 μmol 、HCl塩) 及びtert-ブチル2-ブromoアセテート (24.33 mg、124.73 μmol 、18.29 μL) の溶液に、TEA (100.97 mg、997.83 μmol 、139.08 μL) を添加し、混合物を25℃で3時間攪拌した。LC-MSによって示された反応体の完全消費後、反応混合物を水 (15 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (20 mL $\times$ 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル2-[4-[7-イソプロポキシ-6-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]アセテート (60 mg、108.21 μmol 、収率86.76%)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。LC-MS (ES⁺): m/z 495.3 [M+H]⁺

ステップ4:

DCM (1 mL) 中のtert-ブチル2-[4-[7-イソプロポキシ-6-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]アセテート (45 mg、90.99 μmol) の溶液に、HCl (80.00 mg、2.19 mmol、0.1 mL) を添加した。混合物を16時間攪拌した。LC-MSによって示された反応体の完全消費後、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取HPLCによって精製して、2-[4-[7-イソプロポキシ-6-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]酢酸 (25 mg、56.21 μmol 、収率61.78%)を白色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 439.3 [M+H]⁺

ステップ5:

DMF (0.5 mL) 中の2-[4-[7-イソプロポキシ-6-(ピリミジン-4-カルボニルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル]酢酸 (20 mg、45.61 μmol) の溶液に、HATU (26.01 mg、68.42 μmol)、ジイソプロピルエチルアミン (47.16 mg、364.90 μmol 、63.56 μL)、及び3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン (15.73 mg、54.73 μmol) を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。LC-MSによって示された反応体の完全消費後、反応混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (TFA条件) によって精製して、N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソエチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ピリミジン-4-カルボキサミドTFA塩 (6.8 mg、7.97 μmol 、収率17.48%)を緑色固体として得た。

「TFA条件」の方法

機器: Gilson-281

カラム: Phenomenex Synergi C18 150 mm $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm

移動相: H₂Oの場合はA (0.075% TFA v/v)、アセトニトリルの場合はB

勾配: B 10分で直線的に10%~40%

流量: 25 mL/分

10

20

30

40

50

カラム温度：室温

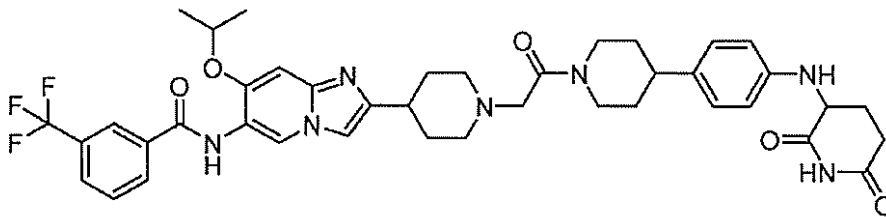
波長：220 nm / 254 nm

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.72 (s, 2H), 9.49 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 – 8.12 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.08 (td, J = 6.0, 11.9 Hz, 1H), 4.60 – 4.17 (m, 4H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.23 (br s, 3H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS (ES^+): m/z 708.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

【0277】

実施例54 実施例54の化合物を、実施例53の合成に続いて実質的に調製した。

【化129】



N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソエチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

LC-MS (ES^+): m/z 774.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.79 – 9.58 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.35 – 8.17 (m, 2H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.97 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 – 4.88 (m, 1H), 4.61 – 4.22 (m, 4H), 3.46 – 3.29 (m, 3H), 3.18 (br t, J = 12.0 Hz, 4H), 2.87 – 2.56 (m, 4H), 2.39 – 2.17 (m, 3H), 2.16 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.77 (m, 3H), 1.66 – 1.53 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【0278】

実施例55 実施例55の化合物を、実施例53の合成に続いて実質的に調製した。

10

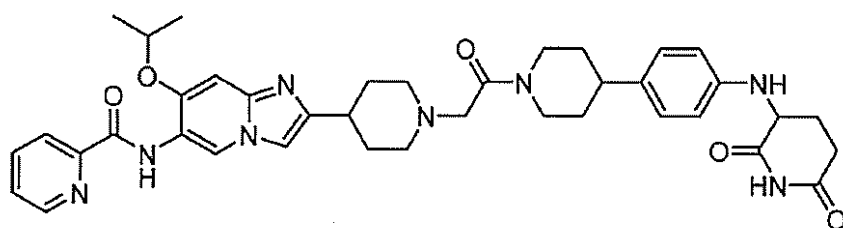
20

30

40

50

【化 1 3 0】



10

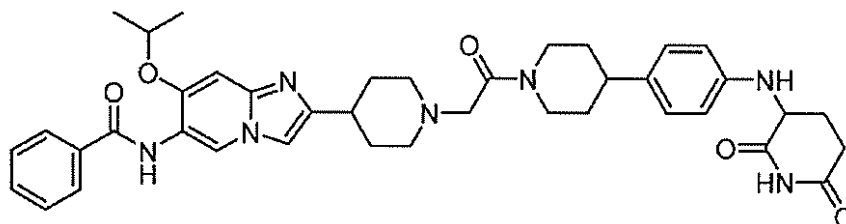
N- [2- [1- [2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル] -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] ピリジン-2-カルボキサミド
LC-MS (ES⁺): m/z 707.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.77 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.73 - 9.59 (m, 1H), 8.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.27 - 8.09 (m, 3H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (qd, J = 6.0, 11.8 Hz, 1H), 4.59 - 4.22 (m, 4H), 3.79 - 3.60 (m, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 2.81 - 2.54 (m, 4H), 2.36 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.73 (m, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

20

【0 2 7 9】

実施例 56 実施例 56 の化合物を、実施例 53 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 1 3 1】



30

N- [2- [1- [2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル] -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] -4-ピペリジル] -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] ベンズアミド。LC-MS (ES⁺): m/z 706.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.77 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.75 - 9.60 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.71 - 7.55 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.98 (quin, J = 5.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.21 (m, 4H), 3.48 - 3.28 (m, 3H), 3.27 - 3.09 (m, 4H), 2.84 - 2.55 (m, 4H), 2.37 - 2.17 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

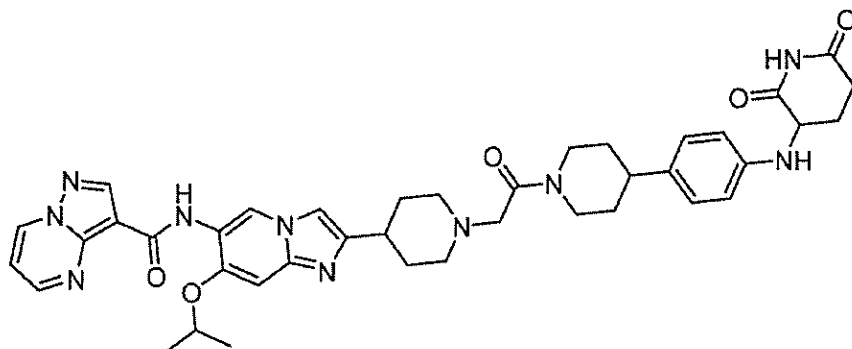
40

50

【0280】

実施例57 実施例57の化合物を、実施例53の合成に続いて実質的に調製した。

【化132】



10

N-((2-((1-((2-((4-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)amino)phenyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)-7-isopropoxyimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)pirazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)carboxamide). LC-MS (ES⁺): 747.86; [M+H]⁺: 747.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.81 (s, 1H) 10.72 (s, 1H) 9.82 (s, 1H) 9.61-9.78 (m, 1H) 9.46 (dd, J=7.2, 1.51 Hz, 1H) 8.94 (dd, J=4.0, 1.51 Hz, 1H) 8.80 (s, 1H) 8.17-8.26 (m, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.37-7.44 (m, 1H) 6.97 (br d, J=8.4 Hz, 2H) 6.63 (br d, J=8.4 Hz, 2H) 5.04-5.16 (m, 1H) 4.24-4.56 (m, 4H) 3.76-3.88 (m, 2H) 3.38-3.47 (m, 2H) 3.14-3.25 (m, 3H) 2.64-2.83 (m, 3H) 2.56-2.63 (m, 1H) 2.16-2.37 (m, 3H) 1.95-2.15 (m, 3H) 1.74-1.92 (m, 3H) 1.56 (d, J=5.6 Hz, 6H) 1.36-1.47 (m, 1H).

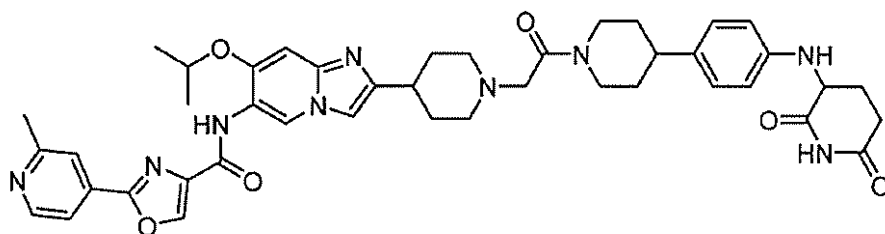
20

30

【0281】

実施例58 実施例58の化合物を、実施例53の合成に続いて実質的に調製した。

【化133】



40

N-((2-((1-((2-((4-((4-((2,6-dioxopiperidin-3-yl)amino)phenyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl)piperidin-4-yl)-7-isopropoxyimidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-2-(2-methylpiperidin-4-yl)oxazole-4-yl)carboxamide). LC-MS (ESI): m/z 787.90; 788.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.81-10.74 (m, 1H), 9.68 (s, 1H), 9

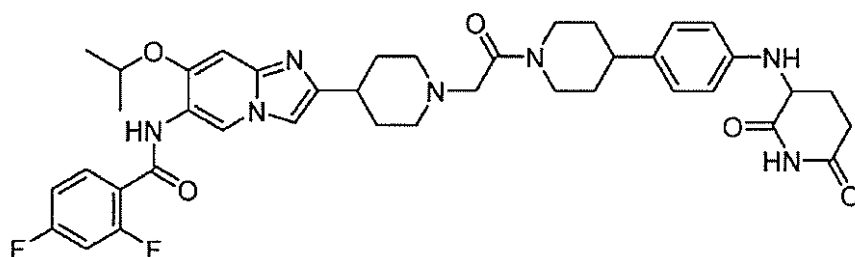
50

10

20

30

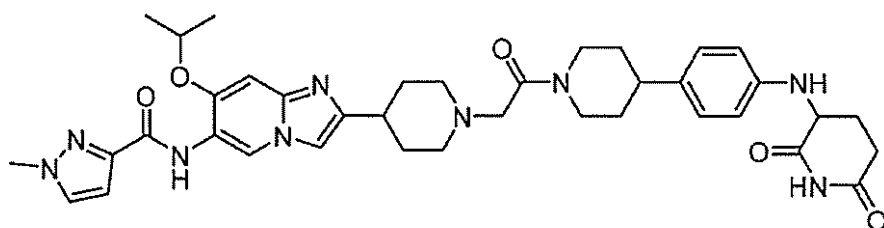
40



50

実施例 60 実施例 60 の化合物を、実施例 53 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 1 3 5】



10

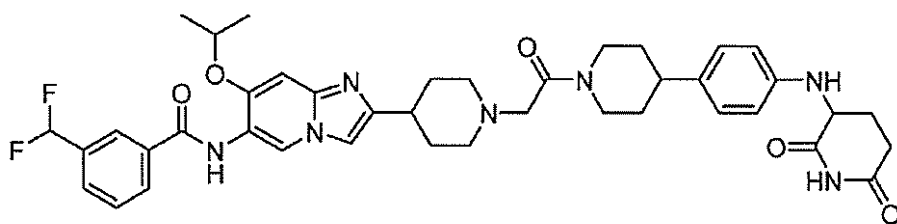
N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕フェニル〕-1-ピペリジル〕-2-オキソ-エチル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-1-メチル-ピラゾール-3-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 710.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.78 (s, 1H), 9.75 - 9.56 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.28 - 8.06 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (br d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (td, J = 6.0, 11.9 Hz, 1H), 4.60 - 4.19 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.71 (br s, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 4H), 2.86 - 2.54 (m, 4H), 2.38 - 2.16 (m, 3H), 2.14 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.65 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

20

【0284】

実施例 61 実施例 61 の化合物を、実施例 53 の合成に続いて実質的に調製した。

【化 1 3 6】



30

3-(ジフルオロメチル)-N-(2-(1-(2-(4-(4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-7-イソプロポキシイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル)-ベンズアミド。LC-MS (ES⁺): 755.85; [M+H]⁺: 756。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.78 (s, 1H) 10.07 (s, 1H) 9.49 - 9.89 (m, 1H) 9.25 (s, 1H) 8.10 - 8.18 (m, 2H) 8.04 (br s, 1H) 7.86 (br d, J = 7.6 Hz, 1H) 7.69 - 7.79 (m, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.04 - 7.32 (m, 1H) 6.96 (br d, J = 8.4 Hz, 2H) 6.63 (br d, J = 8.4 Hz, 2H) 4.89 - 5.02 (m, 1H) 4.52 (br d, J = 12.96 Hz, 1H) 4.24 - 4.46 (m, 3H) 3.62 - 3.81 (m, 4H) 3.17 - 3.25 (m

40

50

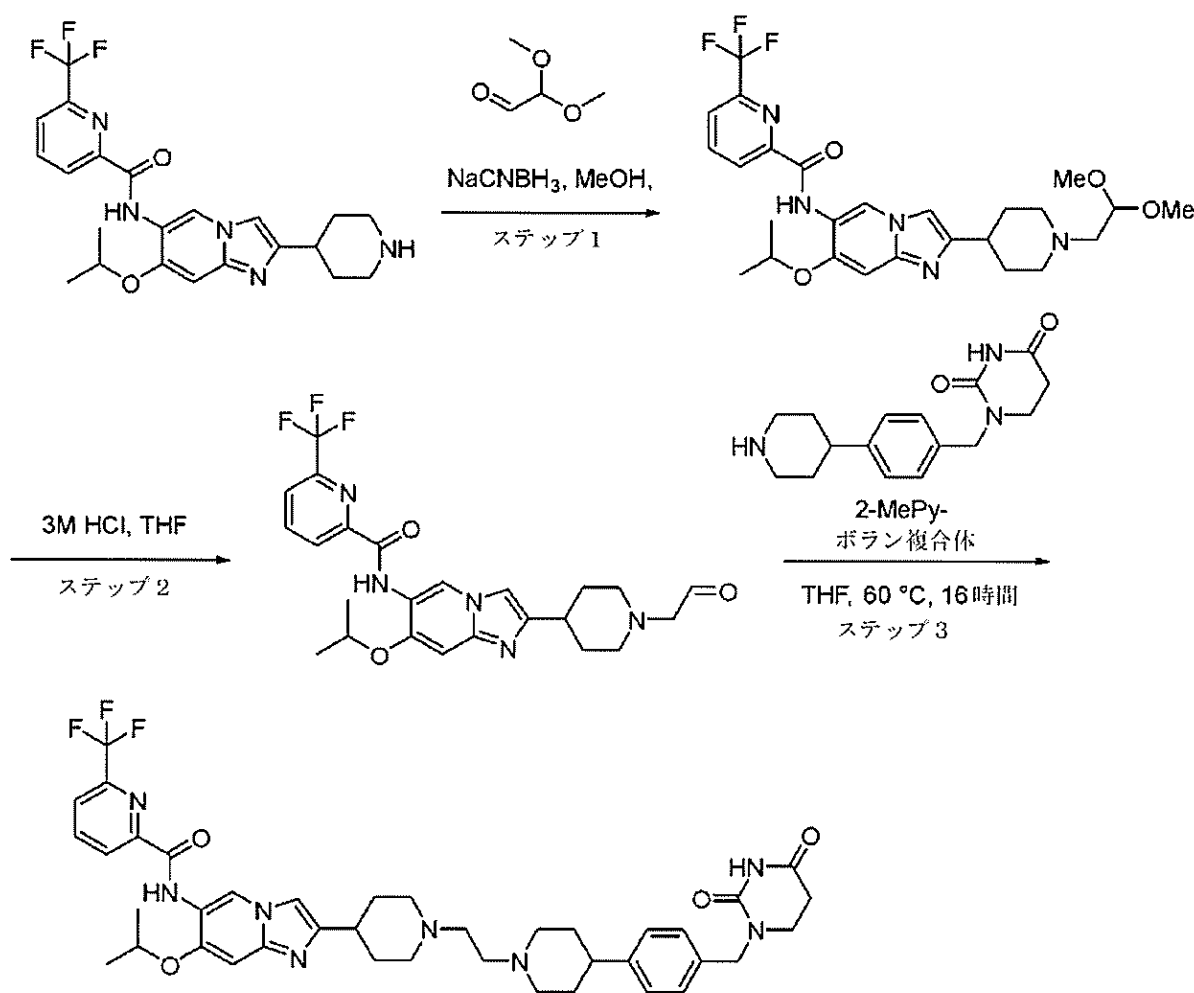
, 3 H) 2.66 – 2.81 (m, 3 H) 2.55 – 2.62 (m, 1 H) 2.16 – 2.40 (m, 3 H) 1.98 – 2.15 (m, 3 H) 1.75 – 1.93 (m, 3 H) 1.52 – 1.65 (m, 1 H) 1.42 – 1.50 (m, 1 H) 1.40 (d, $J=5.99$ Hz, 6 H).

【0285】

実施例62 N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)メチル]フェニル]-1-ピペリジル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

【化137】

10



20

30

ステップ1：

エタノール中のN-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(1.0 g、2.23 mmol)の攪拌した溶液に、2,2-ジメトキシアセトアルデヒド(232.66 mg、2.23 mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(210.67 mg、3.35 mmol)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させて、粗製のN-[2-[1-(2,2-ジメトキシエチル)-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(1.0 g、1.38 mmol、収率61.83%)を得た。LC-MS(ES⁺)

40

50

: m/z 536.30 $[M+H]^+$.

ステップ2:

THF中のN-[2-[1-(2,2-ジメトキシエチル)-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(1.0g、1.87mmol)の攪拌した溶液に、3MのHCl(68.08mg、1.87mmol、3mL)を0℃で添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させて、粗製のN-[7-イソプロポキシ-2-[1-(2-オキソエチル)-4-ピペリジル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドHCl塩(0.8g、1.03mmol、収率55.14%)を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 488.28 $[M-H]^-$.

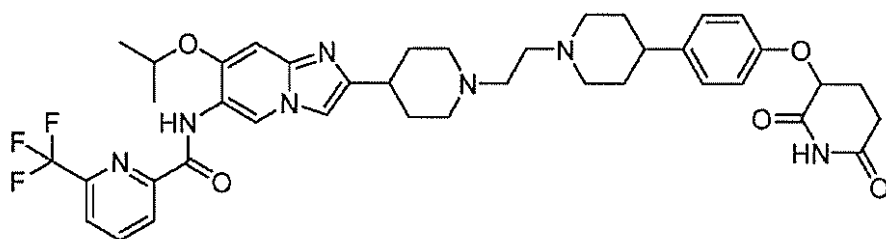
ステップ3:

メタノール中のN-[7-イソプロポキシ-2-[1-(2-オキソエチル)-4-ピペリジル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(0.05g、102.15 μ mol)及び1-[4-(4-ピペリジル)フェニル]メチル]ヘキサヒドロピリミジン-2,4-ジオンTFA塩(29.35mg、73.13 μ mol)の攪拌した溶液に、0℃で塩基化するためにTEAを添加し、30分間攪拌した。次いで、2-ピコリンボラン複合体(60mg、102.15 μ mol)を0℃で添加し、得られた混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで分取HPLCによって精製して、N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,4-ジオキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)メチル]フェニル]-1-ピペリジル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドギン酸塩(11mg、12.77 μ mol、収率12.50%)を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 761.18 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 8.25 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.23 (d, J = 37.7 Hz, 4H), 7.12 (s, 1H), 4.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.98 (m, 8H), 2.67 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 2.07 (m, 4H), 1.95 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 6H).

[0286]

実施例63 実施例63の化合物を、実施例62の合成に続いて実質的に調製した。

[化138]



40

N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ]フェニル]-1-ピペリジル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 762.11 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 10.54 (

50

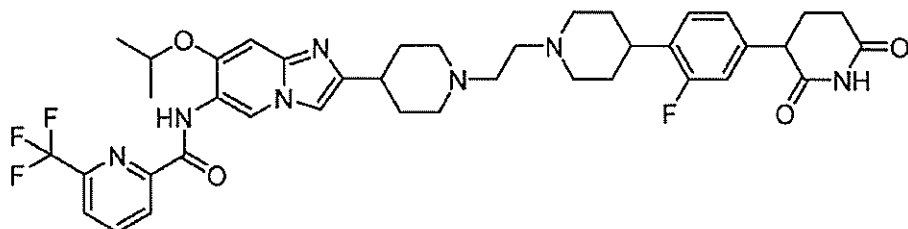
s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.00 (m, 4H), 3.0 (m, 8H), 2.73–2.5 (m, 4H), 2.13 (m, 4H), 1.91 (m, 6H), 1.46 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 1.14 (m, 1H).

【0287】

実施例64 実施例64の化合物を、実施例62の合成に続いて実質的に調製した。

【化139】

10



20

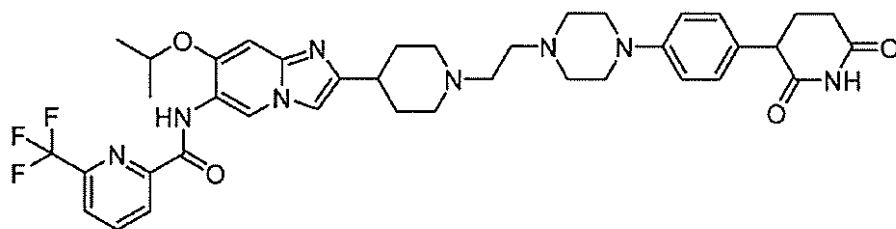
N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-2-フルオロフェニル]-1-ピペリジル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 764.70 [M+H]⁺。H NMR (401 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.86 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.66 (m, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.22 (q, J = 5.4 Hz, 3H), 2.05 (m, 5H), 1.89 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

30

【0288】

実施例65 実施例65の化合物を、実施例62の合成に続いて実質的に調製した。

【化140】



40

N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]ピペラジン-1-イル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 747.56 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1

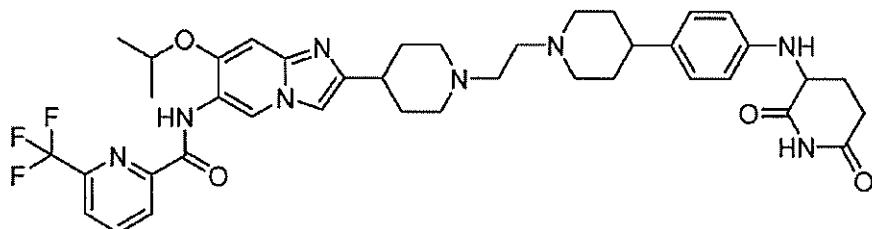
50

H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 16.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.72 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 32.7 Hz, 2H), 2.58 (m, 9H), 2.01 (m, 10H), 1.62 (s, 6H), 1.40 (m, 3H), 1.24 (s, 1H).

【0289】

実施例66 実施例66の化合物を、実施例62の合成に続いて実質的に調製した。

【化141】



10

20

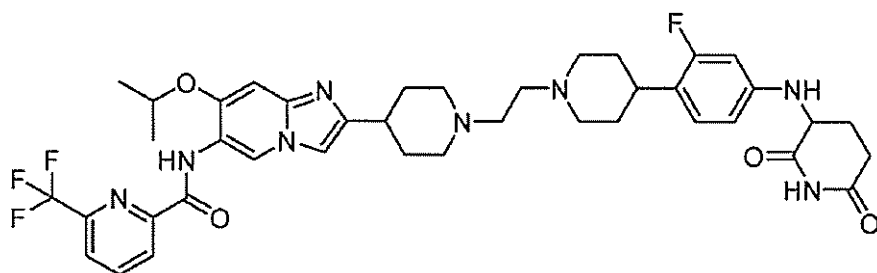
N-[2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 761.59 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.59 (m, 6H), 2.45 (m, 4H), 2.30 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.96 (m, 7H), 1.62 (d, J = 19.0 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.33 (m, 3H).

30

【0290】

実施例67 実施例67の化合物を、実施例62の合成に続いて実質的に調製した。

【化142】



40

N-[2-[1-[2-[4-[4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ-2-フルオロフェニル]-1-ピペリジル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピ

50

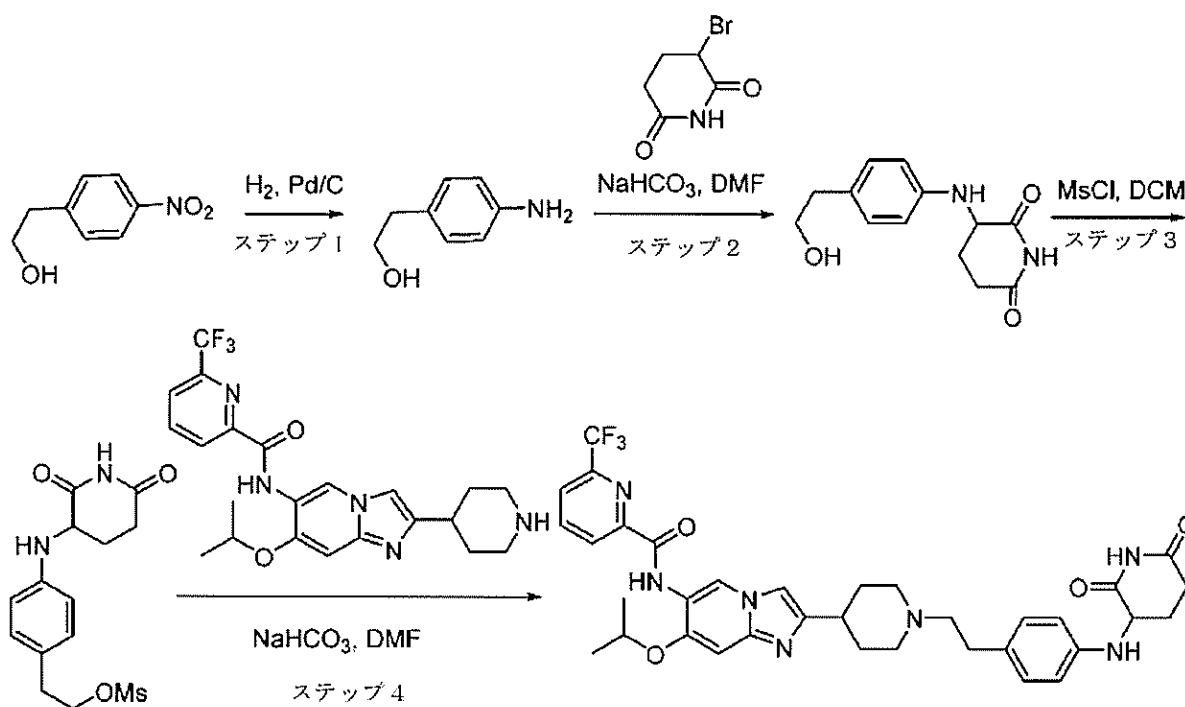
リジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺) : m/z 777.53 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.30 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.96 (m, 7H), 2.67 (s, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.00 (m, 6H), 1.65 (m, 6H), 1.40 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

10

【0291】

実施例 68 N-[2-[1-[2-[4-[5-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

【化143】



20

30

ステップ 1 :

25 mL の丸底フラスコに入れたエタノール (30 mL) 中の 2-(4-ニトロフェニル)エタノール (3.00 g、17.95 mmol) の攪拌した溶液に、パラジウム炭 (572.97 mg、5.38 mmol) を添加した。この得られた反応混合物を、水素ブラダー雰囲気下で、室温で 16 時間攪拌した。完了次第、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。収集した濾液を減圧下で濃縮して、2-(4-アミノフェニル)エタノール (2.3 g、16.53 mmol、収率 92.13%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 137.99 [M+H]⁺。

40

ステップ 2 :

50 mL の丸底フラスコに入れた DMF (15 mL) 中の 2-(4-アミノフェニル)エタノール (1.5 g、10.93 mmol) の攪拌した溶液に、炭酸水素ナトリウム (2.30 g、27.34 mmol、1.06 mL) 及び 3-ブロモピペリジン-2,6-

50

ジオン (2.73 g、14.22 mmol) を添加した。この得られた反応混合物を、70℃で16時間攪拌した。完了次第、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで、水及びブライン溶液で洗浄した。収集した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗製物を、petエーテル中の50~60% EtOAcで溶出した100~200シリカゲルを使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン (1 g、3.42 mmol、収率31.29%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 249.35 [M + H]⁺

ステップ3:

25 mLの丸底フラスコに入れたDCM (10 mL) 中の3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン (0.4 g、1.61 mmol) の攪拌した溶液に、0℃で、N,N-ジエチルエタンアミン (326.06 mg、3.22 mmol、449.11 µL) 及びメタンスルホニルクロリド (239.92 mg、2.09 mmol、162.11 µL) を添加した。この得られた反応混合物を70℃で16時間攪拌した。完了次第、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水及びブライン溶液で洗浄した。収集した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物を、石油エーテル中の50~60% EtOAcで溶出した、中性アルミナを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]エチルメタンスルホネート (0.17 g、365.09 µmol、収率22.66%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 327.12 [M + H]⁺。

ステップ4:

25 mLの丸底フラスコに入れたDMF (4 mL) 中のN-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (274.20 mg、612.81 µmol) の攪拌した溶液に、重炭酸ナトリウム (128.70 mg、1.53 mmol、59.58 µL) 及び2-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]エチルメタンスルホネート (0.2 g、612.81 µmol) を添加し、次いで75℃で16時間攪拌した。完了次第、混合物をGenevac下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を分取HPLCによって精製し、画分を凍結乾燥させて、N-[2-[1-[2-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドギ酸塩 (22 mg、28.93 µmol、収率4.72%) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 678.38 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 2.99 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 1.66 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 1.41 (m, 6H), 1.26 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 1H)。

分取HPLC方法:

カラム/寸法: SUNFIRE C8 (19*250*5 µm)

移動相A: 水 (aq) 中の0.1% FA

移動相B: 100% アセトニトリル

勾配 (時間/B (%)): 0/10、2/10、2.5/15、17/43、18/9

5、21／95、21．1／10、23／10

流量：17ml／分

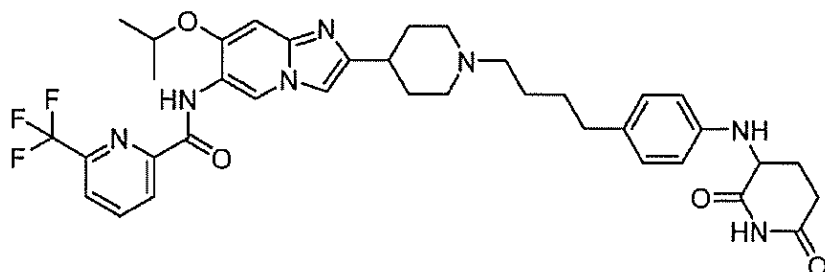
溶解性：ACN＋水＋THF

TLCパターン：DCM中の10％メタノール R_f 値：0．3

【0292】

実施例69 実施例69の化合物を、実施例68の合成に続いて実質的に調製した。

【化144】



10

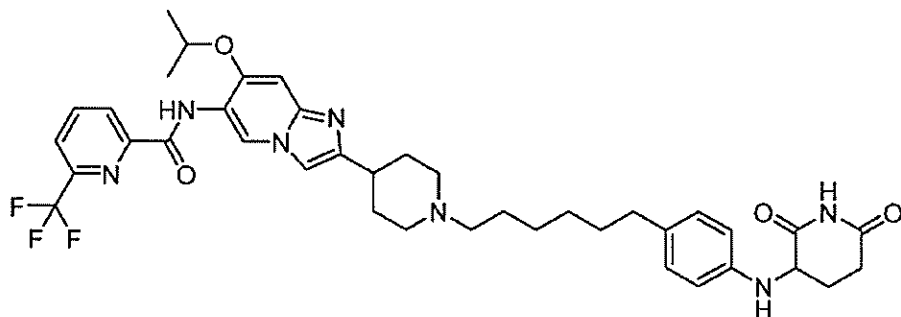
N-〔2-〔1-〔4-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕フェニル〕ブチル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 706.18 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.43 - 8.24 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 2.82 - 2.59 (m, 5H), 2.44 (m, 2H), 2.30 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.11 (m, 5H), 1.92 (m, 11H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

20

【0293】

実施例70 実施例70の化合物を、実施例68の合成に続いて実質的に調製した。

【化145】



40

N-〔2-〔1-〔6-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕フェニル〕ヘキシル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。LC-MS (ES⁺): m/z 734.16 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 (m, 8H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.

50

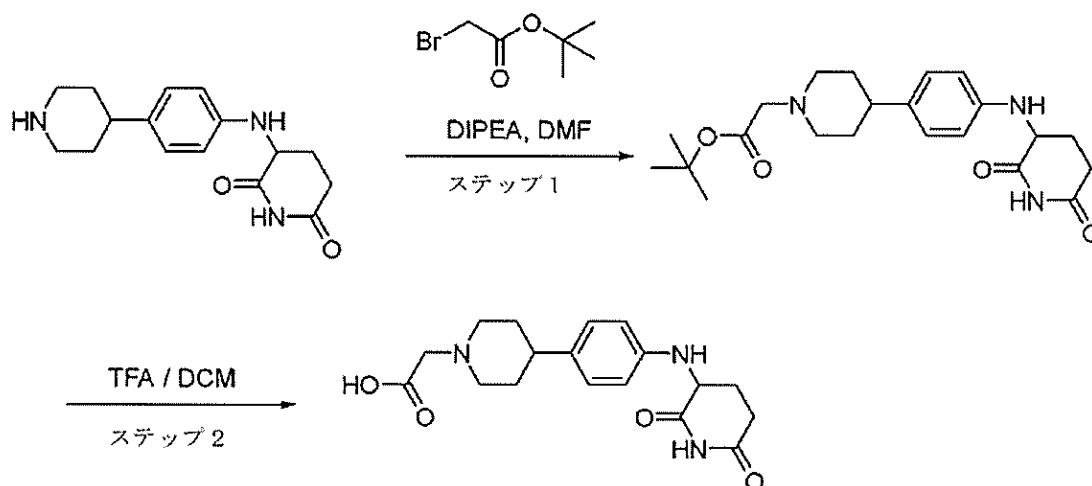
1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.59 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.92 (m, 5H), 1.63 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.40 (m, 5H), 1.26 (m, 5H).

【0294】

2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]酢酸の合成

10

【化146】



20

ステップ1:

ACN (10 mL) 中の 3-[4-(4-ピペリジル)アニリノ]ピペリジン-2,6-ジオン (0.15 g、522.00 μmol) 及び tert-ブチル 2-ブロモアセテート (101.82 mg、522.00 μmol 、76.56 μL) の攪拌した溶液に、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン (404.79 mg、3.13 mmol、545.54 μL) を添加し、反応混合物を窒素により室温で5分間パージし、反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカを使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセテート (0.15 g、261.52 μmol 、収率50.10%) を薄緑色固体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 402.28 [M+H]⁺.

30

ステップ2:

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセテート (0.25 g、622.67 mmol) の攪拌した溶液に、0℃で、2,2,2-トリフルオロ酢酸 (851.98 mg、7.47 mmol、575.66 μL) を滴加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル (10 mL) で粉砕して、2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]酢酸トリフルオロ酢酸塩 (0.2 g、326.50 μmol 、収率52.44%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 346.42 [M+H]⁺.

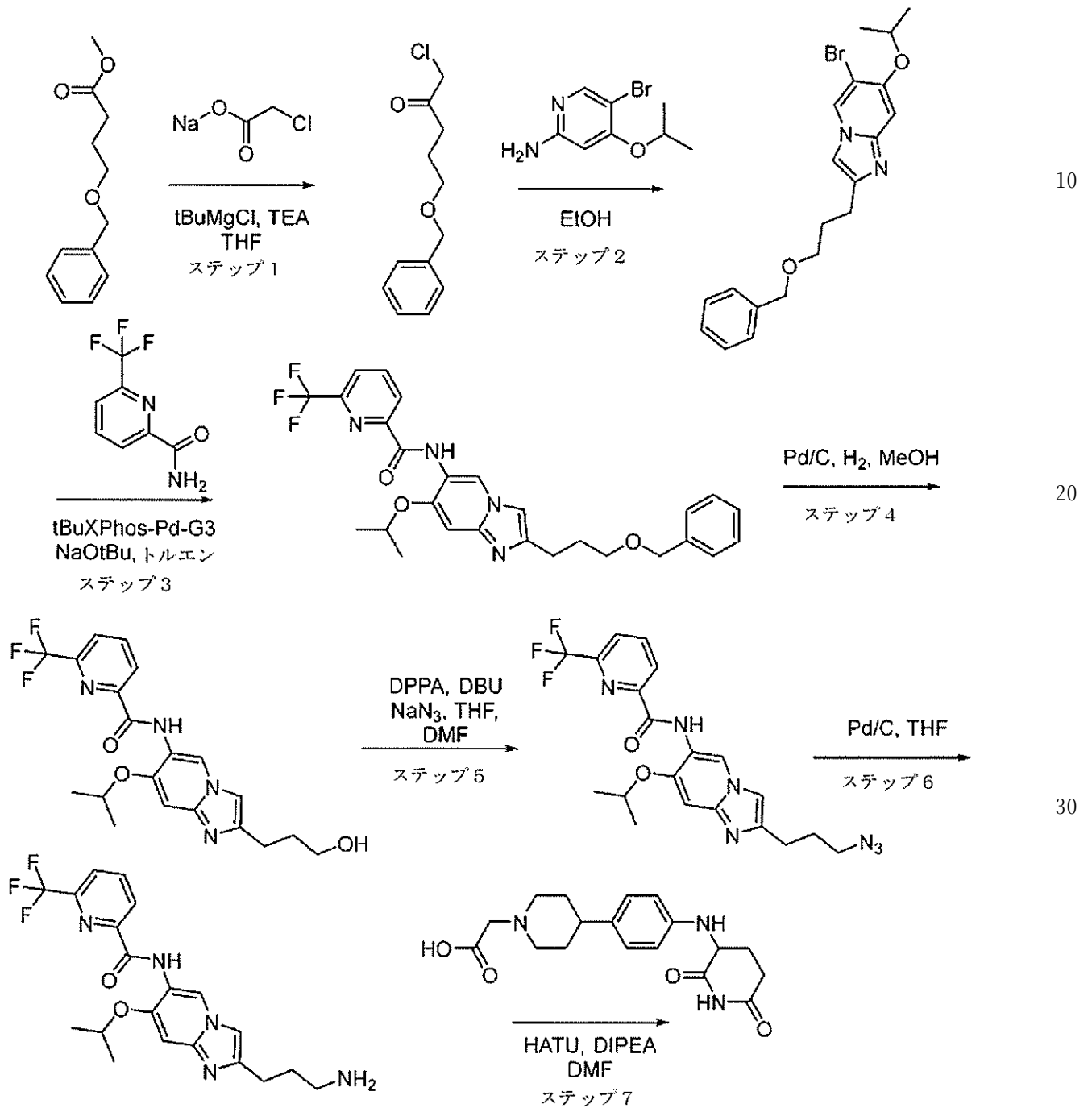
40

【0295】

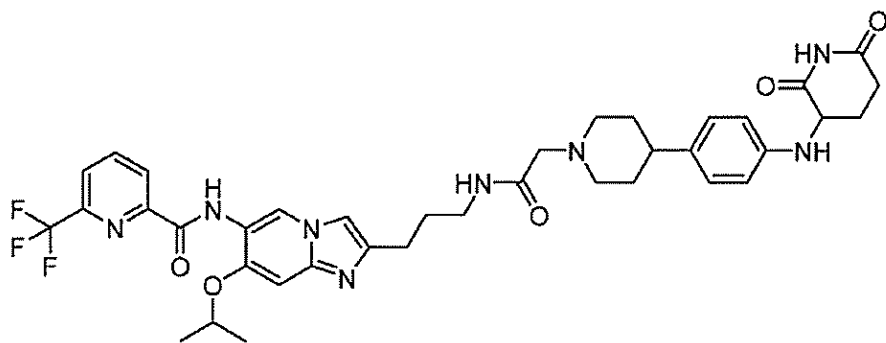
実施例71 N-[2-[3-[[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]アミノ]プロピル]-7-イ

50

ソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成
 【化147-1】



【化 1 4 7 - 2】



10

ステップ 1 :

THF (200 mL) 中の 4-ベンジルオキシブタノエート (27 g、129.65 mmol)、ナトリウム; 2-クロロアセテート (22.65 g、194.47 mmol) 及びトリエチルアミン (19.68 g、194.47 mmol、27.11 mL) の攪拌した溶液に、tert-ブチル (クロロ) マグネシウム (30.30 g、259.30 mmol) を 0℃ でゆっくりと添加した。反応物を 25℃ まで加熱し、4 時間攪拌した。反応物を冷たい飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。このようにして得られた粗化合物を、酢酸エチル及び pet エーテルを溶出液として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-ベンジルオキシ-1-クロロ-ペンタン-2-オン (10 g、43.19 mmol、収率 33.31%) を淡黄色液体として得た。LC-MS (ES⁺): m/z 132.06 [M + H]⁺。

20

ステップ 2 :

5-ブロモ-4-イソプロポキシ-ピリジン-2-アミン (8 g、34.62 mmol) 及び 5-ベンジルオキシ-1-クロロ-ペンタン-2-オン (8.24 g、36.35 mmol) をエタノール (70 mL) 中に溶解し、密封したチューブ内で 100℃ で 48 時間加熱した。エタノールを蒸発させ、粗化合物を、水及びアセトニトリル中のギ酸中の 0.1% を溶出液として使用した逆相カラムクロマトグラフィーに供して、2-(3-ベンジルオキシプロピル)-6-ブロモ-7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (6 g、13.35 mmol、収率 42.11%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 404.81 [M + H]⁺。

30

ステップ 3 :

2-(3-ベンジルオキシプロピル)-6-ブロモ-7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンギ酸塩 (6 g、13.35 mmol)、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (3.81 g、20.03 mmol) 及びナトリウムの攪拌した溶液に、2-メチルプロパン-2-オレート (2.57 g、26.71 mmol) をアルゴンで 15 分間脱気し、tBuXPhos Pd G3 (1.06 g、1.34 mmol) を反応混合物に添加し、再び 5 分間脱気した。次いでこの反応混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。反応物を濃縮することによってワークアップしてトルエンを除去し、水を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗固体を得た。粗化合物の精製は、水及びアセトニトリル中の 10 mM 酢酸アンモニウムを溶出液として使用した逆相カラムクロマトグラフィーによって行われて、N-[2-(3-ベンジルオキシプロピル)-7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (1.9 g、3.63 mmol、収率 27.21%) を得た。LC-MS (ES⁺): m/z 513.87 [M + H]⁺。

40

50

ステップ 4 :

メタノール (25 mL) 中の N- [2- (3-ベンジルオキシプロピル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (1.9 g、3.71 mmol) の攪拌した溶液に、10 % のパラジウム炭素、乾燥 (394.52 mg、3.71 mmol) 及び 2 滴の濃 HCl を添加した。次いで、反応混合物を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトベッドに通し、メタノールで洗浄し、真空下で濃縮して残渣を得、次いで、これを飽和 NaHCO₃ を使用して中和し、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、N- [2- (3-ヒドロキシプロピル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (1.1 g、2.43 mmol、収率 65.54 %) を得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 423.70 [M + H]⁺。

10

ステップ 5 :

THF (15 mL) 中の N- [2- (3-ヒドロキシプロピル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.8 g、1.89 mmol) の攪拌した溶液を、窒素下の氷浴中で冷却し、[アジド (フェノキシ) ホスホリル] オキシベンゼン (1.04 g、3.79 mmol、820.81 µL) 及び 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミド [1, 2-a] アゼピン (576.67 mg、3.79 mmol、565.36 µL) で一度に処理した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を TLC 及び LC-MS によってモニタリングしたところ、出発材料の消費を示し、m/z 654 で中間体を生成し、この中間体 (1.2 g) を、水で反応混合物をクエンチすること、EtOAc で抽出すること、及び蒸発によって単離して残渣を得た。得られた残渣を DMF (15 mL) に溶解し、アジ化ナトリウムを添加し (492.50 mg、7.58 mmol、266.22 µL)、反応混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。反応物を、酢酸エチル及び水を使用してワークアップした。酢酸エチル層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、酢酸エチル pet エーテルを溶出液として使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N- [2- (3-アジドプロピル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.34 g、734.85 µmol、収率 38.80 %) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 448.28 [M + H]⁺。

20

30

ステップ 6 :

THF (15 mL) 中の N- [2- (3-アジドプロピル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.34 g、759.92 µmol) の溶液に、10 % のパラジウム炭素、乾燥 (80.87 mg、759.92 µmol) を添加し、反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通し、濾液を蒸発させた。得られた残渣を 0 °C まで冷却し、1, 4-ジオキサン中の 4 M HCl を、pH が 3 になるまでゆっくりと添加し、反応混合物を蒸発させ、得られた残渣を、n-ペンタン及びジエチルエーテルでの粉碎によって精製して、N- [2- (3-アミノプロピル) -7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (0.220 g、412.20 µmol、収率 54.24 %) をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES⁺) : m/z 422.26 [M + H]⁺。

40

ステップ 7 :

DMF (1 mL) 中の 2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ] フェニル] -1-ピペリジル] 酢酸ギ酸塩 (18.86 mg、41.05 µmol)、DIPEA (42.34 mg、327.60 µmol、57.06 µL) 及び HATU (20.76 mg、54.60 µmol) の攪拌した溶液に、25 °C で、20 分間攪拌し

50

、続いてN-[2-(3-アミノプロピル)-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(0.025 g、54.60 μmol)を添加した。次いで、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させてDMFを除去し、精製のために分取HPLCに供して、N-[2-[3-[2-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]アミノ]プロピル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(15.2 mg、16.43 μmol 、収率30.09%)を黄色固体として得た。LC-MS(ES⁺):m/z 749.46 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.05 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08 (q, J = 37.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.12 (m, 1H), 4.28 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.54 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.89 (m, 6H), 1.47 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

10

20

【0296】

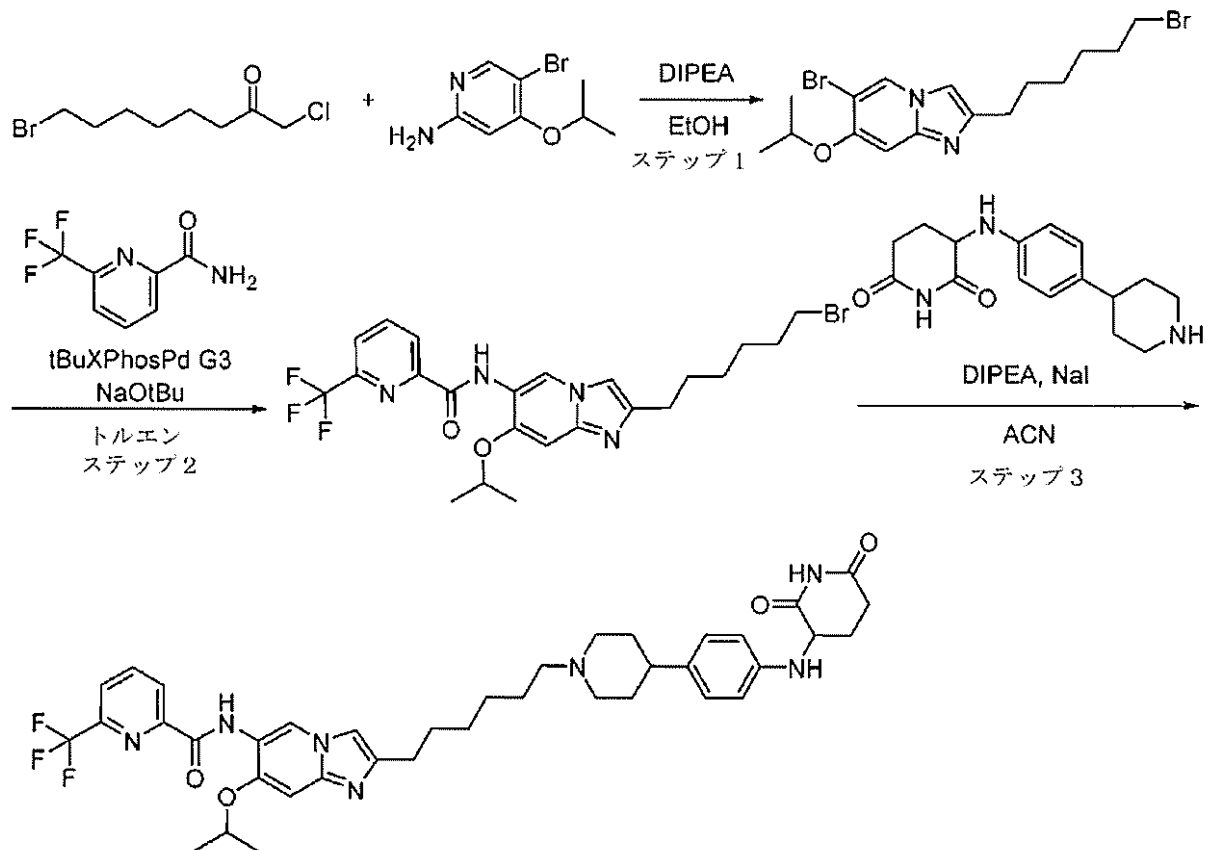
実施例72 N-[2-[6-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]ヘキシル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

30

40

50

【化 1 4 8】



ステップ 1 :

密封したチューブ内のエタノール（30 mL）中の 8-ブロモ-1-クロロオクタン-2-オン（4.1 g、16.97 mmol）及び 5-ブロモ-4-イソプロポキシピリジン-2-アミン（3.92 g、16.97 mmol）の攪拌した溶液を、90℃で 16 時間加熱した。エタノールを減圧下で濃縮し、粗化合物を、（0～30%）pet エーテル／EtOAc を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-2-（6-ブロモヘキシル）-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン（4.1 g、9.80 mmol、収率 57.76%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（s, 1H）, 7.27（s, 1H）, 6.80（s, 1H）, 4.58（m, 1H）, 4.11（m, 1H）, 3.54–3.38（m, 2H）, 2.72（m, 2H）, 2.04（m, 2H）, 1.86–1.73（m, 2H）, 1.47–1.25（m, 9H）。

ステップ 2 :

密封したチューブ内で、トルエン（5 mL）中の 6-ブロモ-2-（6-ブロモヘキシル）-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン（0.050 g、119.57 μmol）、6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド（27.28 mg、143.48 μmol）の攪拌した溶液を、tert-ブトキシドナトリウム（34.47 mg、358.71 μmol）を添加し、アルゴンで 15 分間脱気した。次いで、tBuXPhosPd G3（9.50 mg、11.96 μmol）を反応混合物に添加し、再び 5 分間脱気した。次いで、この反応混合物を 100℃で 16 時間加熱した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、N-〔2-（6-ブロモヘキシル）-7-イソプロポキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド（0.043 g、4.08 μmol）を得た。

l、収率3.41%)を得た。LC-MS (ES⁺): 525.4 [M+H]⁺
ステップ3:

アセトニトリル(20 mL)中のN-[2-(6-ブロモヘキシル)-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド(0.2 g、379.24 μmol)及び3-((4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピペリジン-2,6-ジオン(130.77 mg、455.08 μmol)の攪拌した溶液に、N-エチル-N-イソプロピル-プロパン-2-アミン(147.04 mg、1.14 mmol、198.17 μL)及びヨウ化ナトリウム(28.42 mg、189.62 μmol、7.74 μL)を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下、50℃で濃縮し、分取HPLCによって精製し、続いて凍結乾燥させて、N-[2-[6-[4-[4-[(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ]フェニル]-1-ピペリジル]ヘキシル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドギ酸塩(39.7 mg、50.67 μmol、収率13.36%)を得た。LC-MS (ES⁺): 734.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.74 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.45 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.66 (m, 5H), 2.49-2.07 (m, 4H), 1.90 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.73-1.51 (m, 8H), 1.42 (m, 10H)。

分取HPLC精製方法:

カラム/寸法: X SELECT C18 (19*250*5 μm)

移動相A: 水中の0.05% FA (水相)

移動相B: アセトニトリル (org)

勾配 (時間/B (%)): 0/10、3/15、17.5/31、17.6/98、20/98、20.1/10、22/10

流量: 17 mL/分

溶解性: ACN+THF+水

【0297】

実施例73~79の一般手順1

10

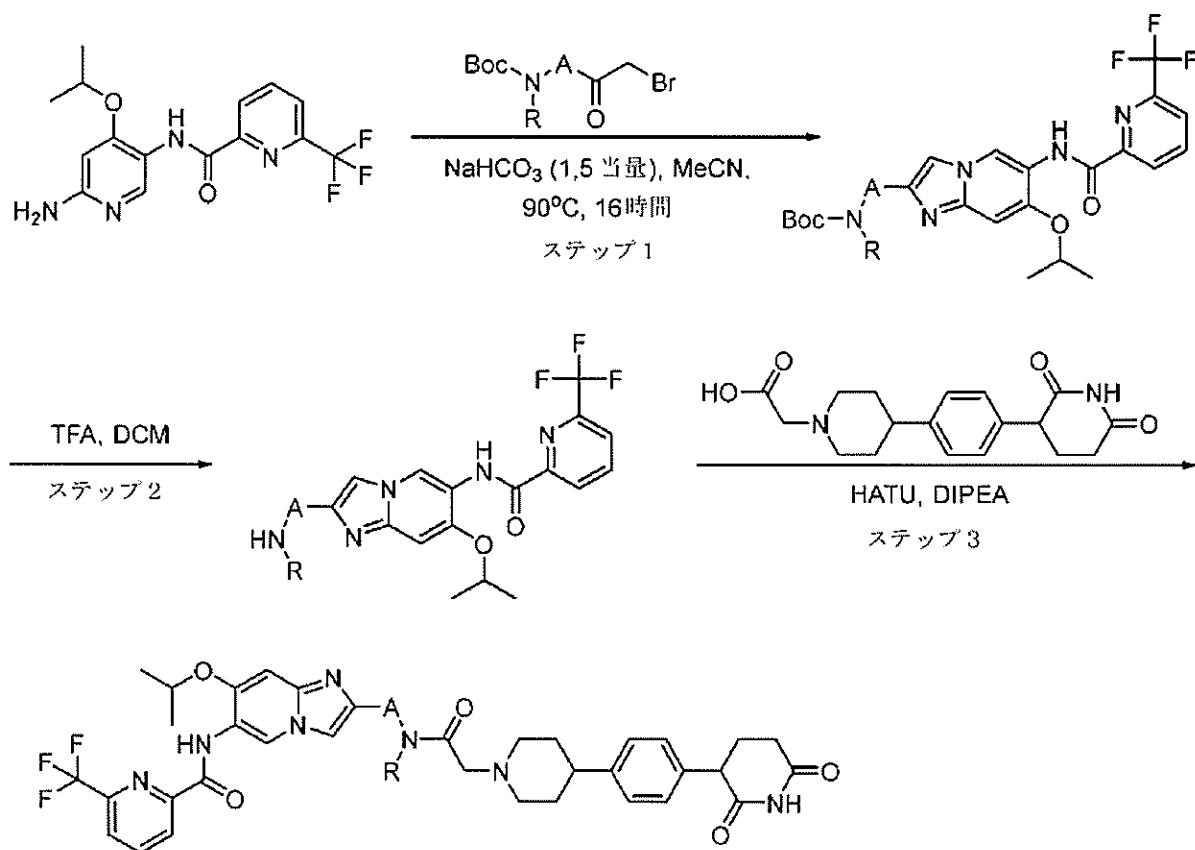
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

20

30

40

50

N-(6-アミノ-4-イソプロポキシピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドを、WO2020/150626 A1の実施例266の手順に従って調製した。

ステップ 1:

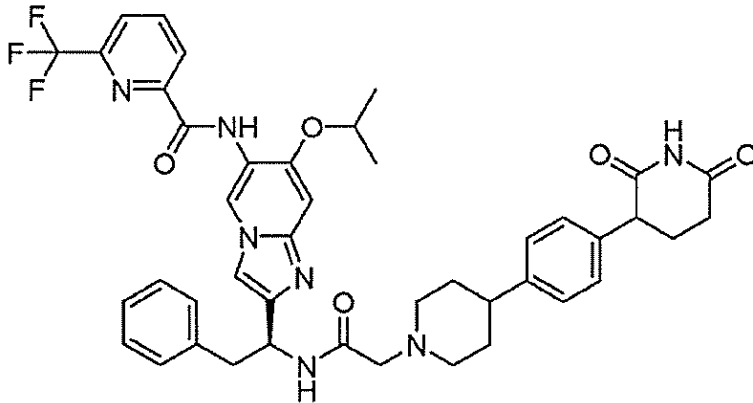
N-(6-アミノ-4-イソプロポキシピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド (1.0 当量)、それぞれの臭化メチレンビルディングブロック (1.3 当量) 及び NaHCO₃ (1.5 当量) を乾燥 AcCN (200 mg の生成物当たりおよそ 2.5 mL) 中で混合した。反応混合物を 90 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過し、分取 HPLC (Waters SunFire C18 19 × 100 5 mm k m カラム; 移動相としての勾配混合物 H₂O-MeOH) に供して、所望の中間体ビルディングブロックを得た。

ステップ 2 及びステップ 3:

それぞれの中間体ビルディングブロック (1.0 当量) を乾燥 CH₂Cl₂ (0.5 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) を一度に添加した。反応物を周囲温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を DMSO (0.6 mL) 中に溶解した。2-{4-[4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}酢酸塩酸塩 (1.0 当量)、DIPEA (6.0 当量)、及び HATU (1.1 当量) を一度に添加し、反応混合物を密封し、周囲温度で 16 時間放置した。LCMS が完全な変換を示した後、反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を DMSO (0.2 mL) 中に溶解し、濾過し、分取 HPLC (Waters SunFire C18 19 × 100 5 mm k m カラム; 移動相としての勾配混合物 H₂O-CAN-0.1% TFA) に供して、所望の生成物を得た。

【0298】

実施例 7 3
【化 1 5 0】



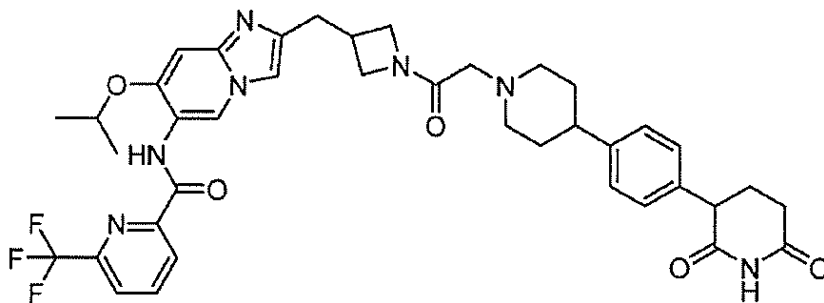
10

N - [2 - [(1 S) - 1 - [[2 - [4 - [4 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) フェニル] - 1 - ピペリジル] アセチル] アミノ] - 2 - フェニル - エチル] - 7 - イソプロポキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド。実施例 7 3 の化合物を、tert - ブチル (S) - (4 - ブロモ - 3 - オキソ - 1 - フェニルブタン - 2 - イル) カルバメートをメチレンプロミドビルディングブロックとして使用して、一般手順 1 に従って調製した。LC - MS (ES⁻) : m / z 794 . 0 [M - H]⁻。

20

【 0 2 9 9 】

実施例 7 4
【化 1 5 1】



30

N - [2 - [[1 - [2 - [4 - [4 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) フェニル] - 1 - ピペリジル] アセチル] アゼチジン - 3 - ピペリジル] - 7 - イソプロポキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド。実施例 7 4 の化合物を、tert - ブチル 3 - (3 - ブロモ - 2 - オキソプロピル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート臭化メチレンビルディングブロックとして使用して、一般手順 1 に従って調製した。LC - MS (ES⁻) : m / z 794 . 0 [M - H]⁻。

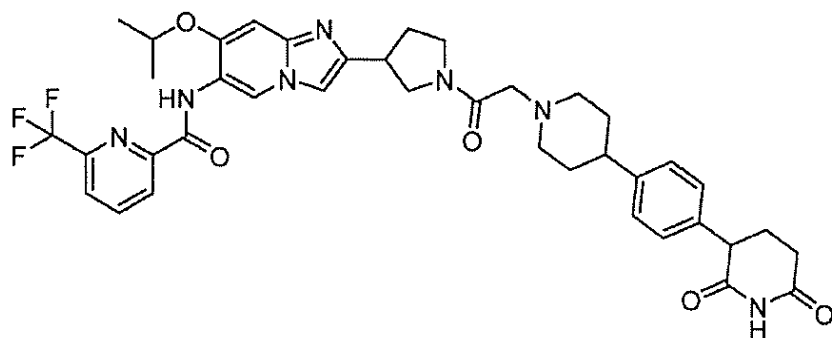
40

【 0 3 0 0 】

実施例 7 5

50

【化 1 5 2】



10

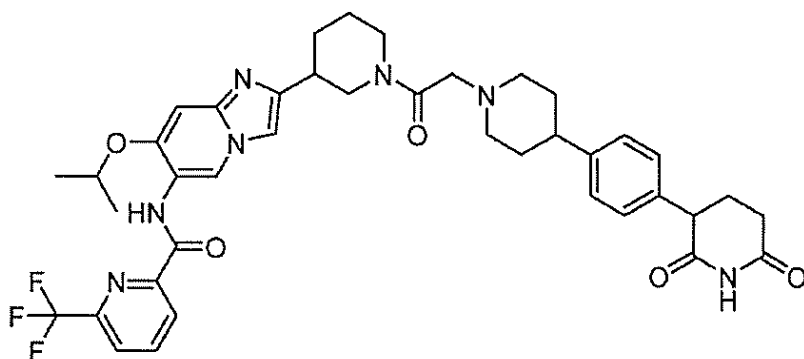
N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-1-ピペリジル〕アセチル〕ピロリジン-3-イル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 75 の化合物を、tert-ブチル 3-（2-ブロモアセチル）ピロリジン-1-カルボキシレート臭化メチレンビルディングブロックとして使用して、一般手順 1 に従って調製した。LC-MS（ES⁻）：m/z 744.2〔M-H〕⁻。

【0301】

実施例 76

20

【化 1 5 3】



30

N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-（2，6-ジオキソ-3-ピペリジル）フェニル〕-1-ピペリジル〕アセチル〕-3-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 76 の化合物を、tert-ブチル 3-（2-ブロモアセチル）ピペリジン-1-カルボキシレート臭化メチレンビルディングブロックとして使用して、一般手順 1 に従って調製した。LC-MS（ES⁻）：m/z 758.2〔M-H〕⁻。

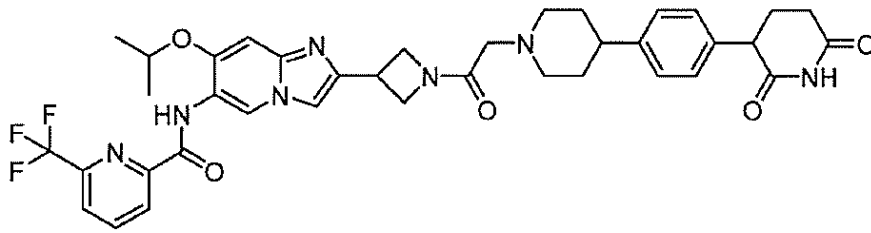
【0302】

実施例 77

40

50

【化 1 5 4】



10

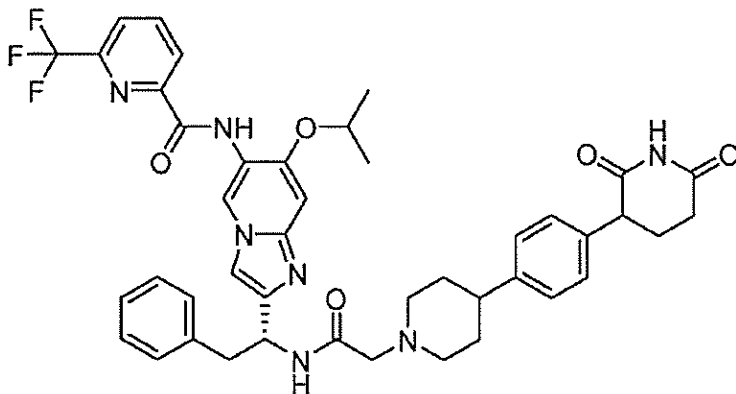
N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔2,6-ジオキソ-3-ピペリジル〕フェニル〕-1-ピペリジル〕アセチル〕アゼチジン-3-イル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 77 の化合物を、tert-ブチル 3-(2-ブロモアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート臭化メチレンビルディングブロックとして使用して、一般手順 1 に従って調製した。LC-MS (ES⁻): m/z 730.4 [M-H]⁻。

【0303】

実施例 78

【化 1 5 5】

20



30

N-〔2-〔(1R)-1-〔〔2-〔4-〔4-〔2,6-ジオキソ-3-ピペリジル〕フェニル〕-1-ピペリジル〕アセチル〕アミノ〕-2-フェニル-エチル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 78 の化合物を、tert-ブチル (R)-(4-ブロモ-3-オキソ-1-フェニルブタン-2-イル)カルバメートをメチレンプロミドビルディングブロックとして使用して、一般手順 1 に従って調製した。LC-MS (ES⁻): m/z 794.0 [M-H]⁻。

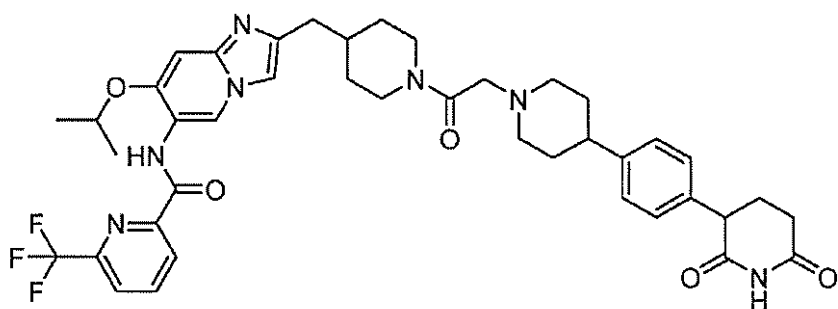
40

【0304】

実施例 79

50

【化 1 5 6】



10

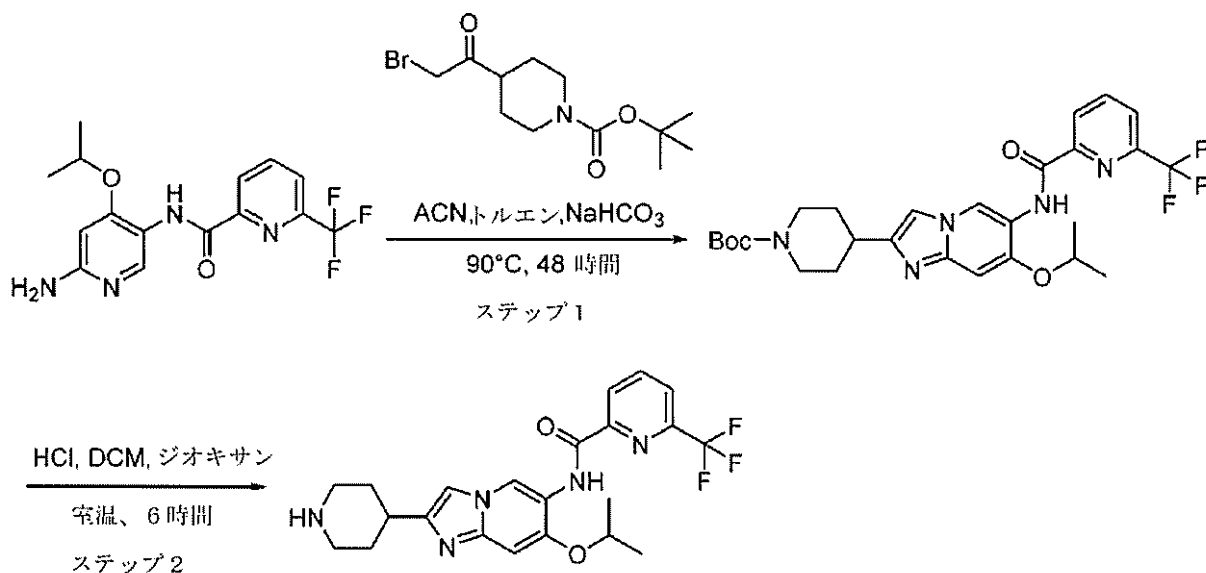
N-〔2-〔〔1-〔2-〔4-〔4-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)フェニル]-1-ピペリジル]アセチル]-4-ピペリジル]メチル]-7-イソプロポキシイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例79の化合物を、tert-ブチル4-(3-ブロモ-2-オキソプロピル)アゼチジン-1-カルボキシレート臭化メチレンビルディングブロックとして使用して、一般手順1に従って調製した。LC-MS (ES⁻): m/z 772.0 [M-H]⁻。

20

【0305】

N-(7-イソプロポキシ-2-(ピペリジン-4-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアミドの合成

【化 1 5 7】



30

40

ステップ1:

密封したチューブ内で、ACN (250 mL) 及びトルエン (250 mL) 中のN-(6-アミノ-4-イソプロポキシ-3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (10 g、29.39 mmol)、tert-ブチル4-(2-ブロモアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (11.70 g、38.20 mmol) 及びNaHCO₃ (3.21 g、38.20 mmol、1.49 mL) の混合物を、90℃で48時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、H₂O (100 mL) で希釈し、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂S

50

O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（Interchim、SiO₂（60 g）、DCM-MeOH（50-50%））によって精製して、tert-ブチル 4-〔7-イソプロポキシ-6-〔〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボニル〕アミノ〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（2.5 g、4.15 mmol、収率14.14%）を黄色固体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 548.2 [M+H]⁺。

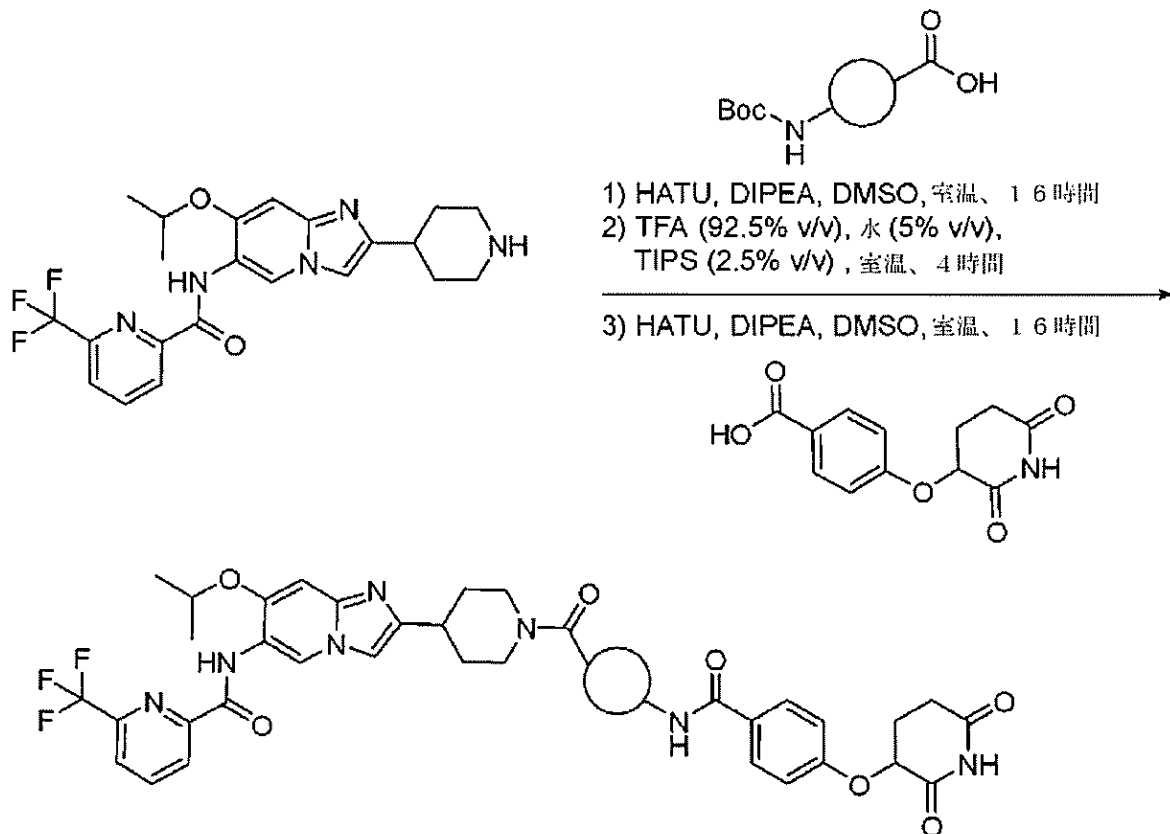
ステップ 2：

DCM（50 mL）中の tert-ブチル 4-〔7-イソプロポキシ-6-〔〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボニル〕アミノ〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート（2.5 g、4.57 mmol）の溶液に、ジオキサン（10 mL）中の HCl（1.66 g、45.66 mmol）を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、飽和 NaHCO₃で pH=8~9 に塩基性化し、次いで、DCM（50 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を H₂O（50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（Interchim、SiO₂（30 g）、DCM-MeOH（30~70%））によって精製して、N-〔7-イソプロポキシ-2-（4-ピペリジル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミド（1.5 g、3.35 mmol、収率73.42%）を黄色固体として得た。LC-MS（ES⁺）： m/z 448.0 [M+H]⁺。

【0306】

実施例 80~85 の合成のための一般手順 2

【化158】



すべての反応を30~50 mgのスケールで行った。

乾燥 DMSO（0.7 mL）中の N-（7-イソプロポキシ-2-（ピペリジン-4-

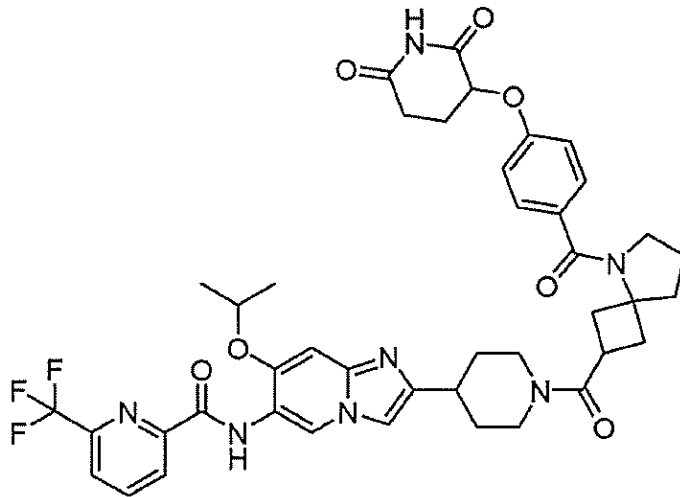
イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -6-(トリフルオロメチル) ピコリンアミド (1 当量)、それぞれの酸ビルディングブロック (1.1 当量)、HATU (1.1 当量) 及び DIPEA (2.5 当量) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 mL) で洗浄し、得られた溶液を減圧下濃縮した。次いで、TFA (92.5 % v/v)、水 (5 % v/v)、及び TIPS (2.5 % v/v) の溶液を、一度に添加し、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を乾燥 DMSO (0.7 mL) 中に溶解し、続いて 4-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) オキシ安息香酸 (1.1 当量)、DIPEA (5.2 当量)、及び HATU (1.1 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DMSO (1 mL) 中に溶解した。溶液を濾過し、LCMS によって分析し、次いで分取 HPLC (Waters SunFire C18 19*100 5 mm カラム; 移動相としての勾配混合物 H₂O-MeCN-0.1 % TFA) に供して、対応する生成物を得た。

10

【0307】

実施例 80

【化159】



20

30

N-[2-[1-[5-[4-[(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) オキシ] ベンゾイル]-5-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 80 の化合物を、5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボン酸を酸ビルディングブロックとして使用して、一般手順 2 に従って調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 816.2 [M+H]⁺。

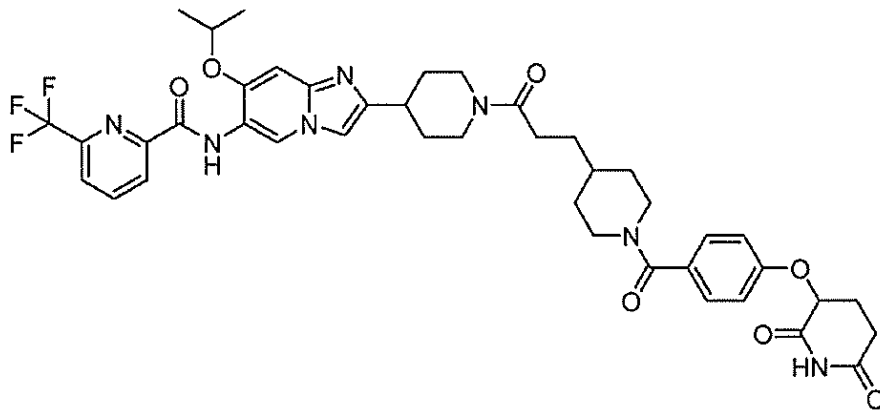
【0308】

実施例 81

40

50

【化 1 6 0】



10

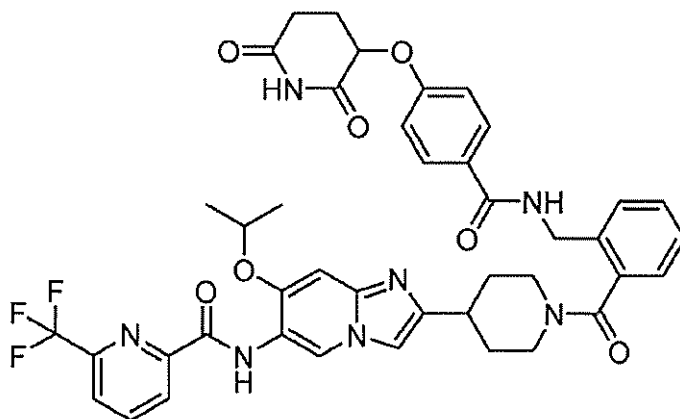
N-〔2-〔1-〔3-〔1-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ〕ベンゾイル〕-4-ピペリジル〕プロパノイル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 81 の化合物を、3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸を酸ビルディングブロックとして使用して、一般手順 2 に従って調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 818.4 [M+H]⁺。

20

【0309】

実施例 82

【化 1 6 1】



30

N-〔2-〔1-〔2-〔〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ〕ベンゾイル〕アミノ〕メチル〕ベンゾイル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 82 の化合物を、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)安息香酸を酸ビルディングブロックとして使用して、一般手順 2 に従って調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 812.2 [M+H]⁺。

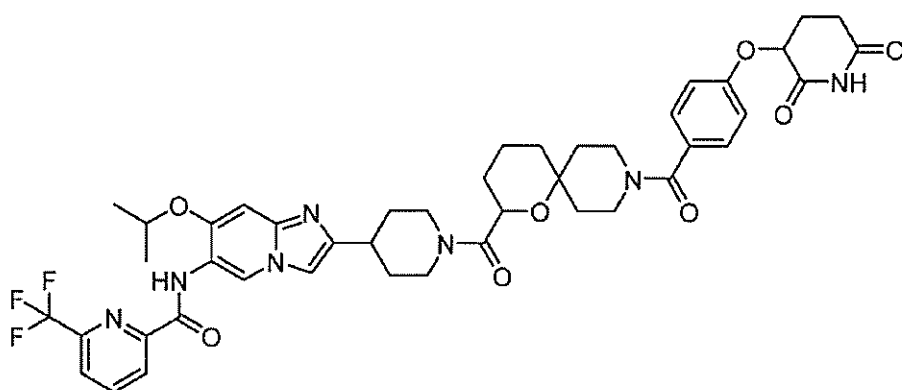
40

【0310】

実施例 83

50

【化 1 6 2】



10

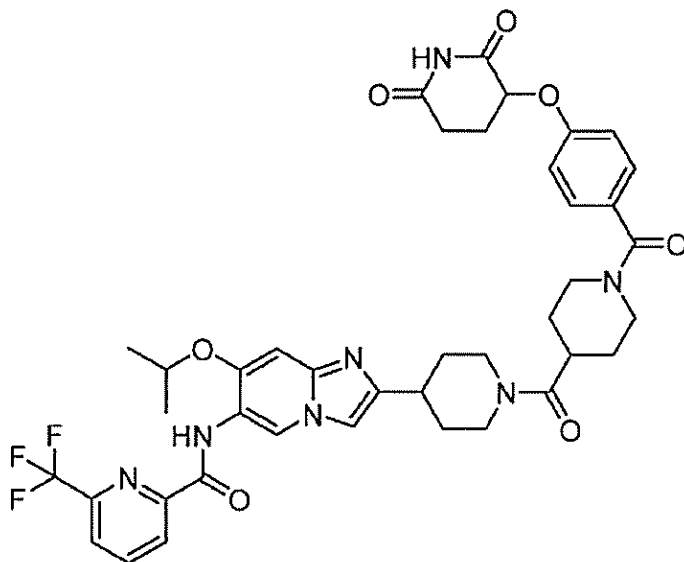
N-〔2-〔1-〔9-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ〕ベンゾイル〕-1-オキサ-9-アザスピロ〔5.5〕ウンデカン-2-カルボニル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 83 の化合物を、9-(tert-ブトキシカルボニル)-1-オキサ-9-アザスピロ〔5.5〕ウンデカン-2-カルボン酸を酸ビルディングブロックとして使用して、一般手順 2 に従って調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 860.2 [M+H]⁺。

20

【0311】

実施例 84

【化 1 6 3】



30

40

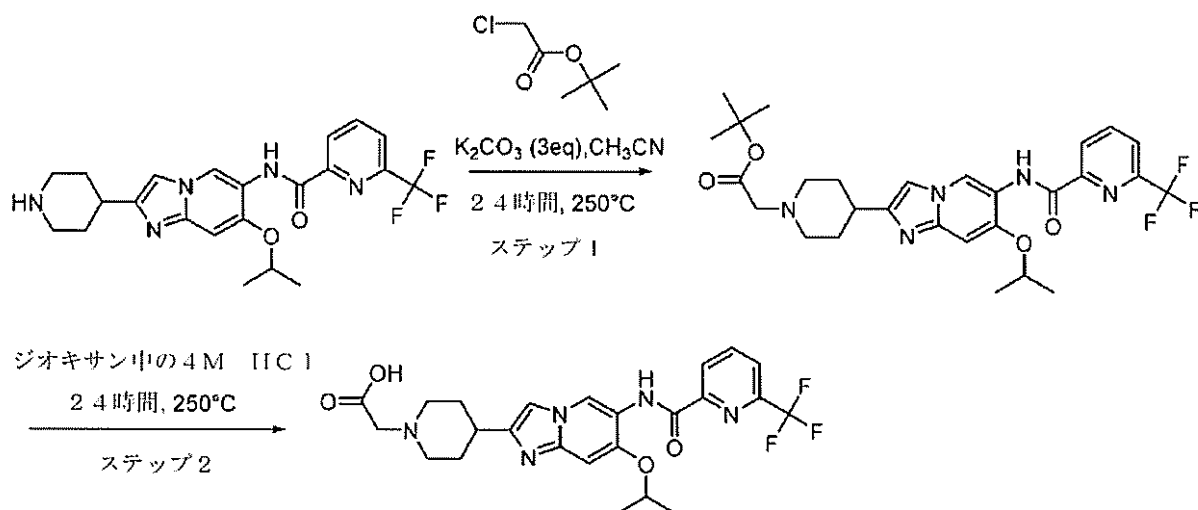
N-〔2-〔1-〔1-〔4-〔(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)オキシ〕ベンゾイル〕ピペリジン-4-カルボニル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシ-イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 84 の化合物を、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸を酸ビルディングブロックとして使用して、一般手順 2 に従って調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 790.2 [M+H]⁺。

【0312】

2-〔4-〔7-イソプロポキシ-6-〔〔6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2

50

ーカルボニル] アミノ] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル] -1-ピペリジル
] 酢酸の合成
【化164】



10

20

ステップ1:

アセトニトリル (50 mL) 中の N-[7-イソプロポキシ-2-(4-ピペリジル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド (2.7 g、6.03 mmol) の溶液に、tert-ブチル 2-クロロ酢酸 (908.76 mg、6.03 mmol、863.02 μ L)、 K_2CO_3 (2.50 g、18.10 mmol) を不活性雰囲気下で添加した。混合物を 25°C で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、蒸発させた。粗物質をヘキサン (25 mL) で粉砕して、tert-ブチル 2-[4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル] アセテート (2.95 g、4.99 mmol、収率 83%) を黄色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 562.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 10.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 – 8.34 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.88 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.48 – 1.33 (m, 15H).

30

ステップ2:

tert-ブチル 2-[4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル] アセテート (2.95 g、5.25 mmol) を、4M HCl (50 mL) の溶液に、不活性雰囲気下で添加した。混合物を 20°C で 24 時間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、真空下で乾燥させて、2-[4-[7-イソプロポキシ-6-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニル]アミノ]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル]-1-ピペリジル] 酢酸 (2.7 g、4.73 mmol、HCl 塩) を黄色固体として得た。LC-MS (ES^+): m/z 506.2 $[M+H]^+$.

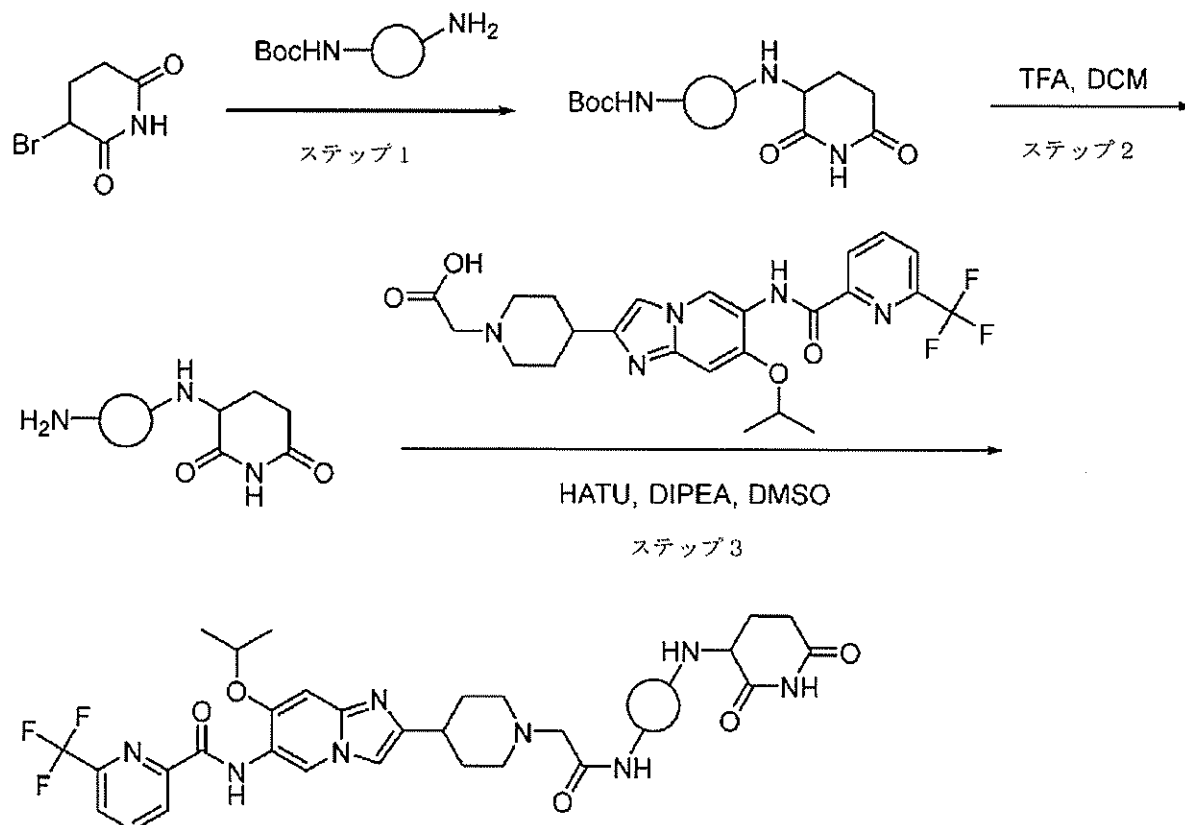
40

【0313】

実施例 85 ~ 87 の合成のための一般手順 3

50

【化 1 6 5】



ステップ 1 :

1, 4-ジオキササン中の 3-ブロモピペリジン-2, 6-ジオン (1 当量)、それぞれのアミノビルディングブロック (1 当量)、及び DIPEA (3 当量) の溶液を、不活性雰囲気下で、100℃で 24 時間攪拌した。第 2 の分量の 3-ブロモピペリジン-2, 6-ジオン (1 当量) を添加し、反応混合物を、100℃でさらに 24 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を分取 HPLC (Waters SunFire C18 19×100 5mm カラム; 移動相としての勾配混合物 H₂O-MeCN) に供して、所望の中間体ビルディングブロックを得た。

ステップ 2 及びステップ 3 :

合成を約 40mg のスケールで行った。

それぞれの中間体ビルディングブロック (1.0 当量) を、乾燥 DCM (0.5 mL) 及び TFA (0.5 mL) 中で室温で 4 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を乾燥 DMSO (0.3 mL) 中に溶解し、続いて 4-(4-(4-(5-(tert-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-methylphenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yl)nicotinic acid (1.0 当量)、DIPEA (6.0 当量)、及び HATU (1.1 当量) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を DMSO (0.15 mL) 中に溶解した。溶液を濾過し、LC-MS によって分析し、次いで分取 HPLC (Waters SunFire C18 19×100 5mm カラム; 移動相としての勾配混合物 H₂O-MeCN-0.1% TFA) に供して、対応する生成物を得た。

【0314】

実施例 85

10

20

30

40

50

CC1=CN2C(=N1)C(=CN2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N5C(=O)NCC(=O)N6CCN(C6)C(=O)N7C(=O)NCC(=O)N7C8=CC=C(C=C8)N9C(=O)NCC(=O)N9C10=CC=C(C=C10)N11C(=O)NCC(=O)N11C12=CC=C(C=C12)N13C(=O)NCC(=O)N13C14=CC=C(C=C14)N15C(=O)NCC(=O)N15C16=CC=C(C=C16)N17C(=O)NCC(=O)N17C18=CC=C(C=C18)N19C(=O)NCC(=O)N19C20=CC=C(C=C20)N21C(=O)NCC(=O)N21C22=CC=C(C=C22)N23C(=O)NCC(=O)N23C24=CC=C(C=C24)N25C(=O)NCC(=O)N25C26=CC=C(C=C26)N27C(=O)NCC(=O)N27C28=CC=C(C=C28)N29C(=O)NCC(=O)N29C30=CC=C(C=C30)N31C(=O)NCC(=O)N31C32=CC=C(C=C32)N33C(=O)NCC(=O)N33C34=CC=C(C=C34)N35C(=O)NCC(=O)N35C36=CC=C(C=C36)N37C(=O)NCC(=O)N37C38=CC=C(C=C38)N39C(=O)NCC(=O)N39C40=CC=C(C=C40)N41C(=O)NCC(=O)N41C42=CC=C(C=C42)N43C(=O)NCC(=O)N43C44=CC=C(C=C44)N45C(=O)NCC(=O)N45C46=CC=C(C=C46)N47C(=O)NCC(=O)N47C48=CC=C(C=C48)N49C(=O)NCC(=O)N49C50=CC=C(C=C50)N51C(=O)NCC(=O)N51C52=CC=C(C=C52)N53C(=O)NCC(=O)N53C54=CC=C(C=C54)N55C(=O)NCC(=O)N55C56=CC=C(C=C56)N57C(=O)NCC(=O)N57C58=CC=C(C=C58)N59C(=O)NCC(=O)N59C60=CC=C(C=C60)N61C(=O)NCC(=O)N61C62=CC=C(C=C62)N63C(=O)NCC(=O)N63C64=CC=C(C=C64)N65C(=O)NCC(=O)N65C66=CC=C(C=C66)N67C(=O)NCC(=O)N67C68=CC=C(C=C68)N69C(=O)NCC(=O)N69C70=CC=C(C=C70)N71C(=O)NCC(=O)N71C72=CC=C(C=C72)N73C(=O)NCC(=O)N73C74=CC=C(C=C74)N75C(=O)NCC(=O)N75C76=CC=C(C=C76)N77C(=O)NCC(=O)N77C78=CC=C(C=C78)N79C(=O)NCC(=O)N79C80=CC=C(C=C80)N81C(=O)NCC(=O)N81C82=CC=C(C=C82)N83C(=O)NCC(=O)N83C84=CC=C(C=C84)N85C(=O)NCC(=O)N85C86=CC=C(C=C86)N87C(=O)NCC(=O)N87C88=CC=C(C=C88)N89C(=O)NCC(=O)N89C90=CC=C(C=C90)N91C(=O)NCC(=O)N91C92=CC=C(C=C92)N93C(=O)NCC(=O)N93C94=CC=C(C=C94)N95C(=O)NCC(=O)N95C96=CC=C(C=C96)N97C(=O)NCC(=O)N97C98=CC=C(C=C98)N99C(=O)NCC(=O)N99C100=CC=C(C=C100)N101C(=O)NCC(=O)N101C102=CC=C(C=C102)N103C(=O)NCC(=O)N103C104=CC=C(C=C104)N105C(=O)NCC(=O)N105C106=CC=C(C=C106)N107C(=O)NCC(=O)N107C108=CC=C(C=C108)N109C(=O)NCC(=O)N109C110=CC=C(C=C110)N111C(=O)NCC(=O)N111C112=CC=C(C=C112)N113C(=O)NCC(=O)N113C114=CC=C(C=C114)N115C(=O)NCC(=O)N115C116=CC=C(C=C116)N117C(=O)NCC(=O)N117C118=CC=C(C=C118)N119C(=O)NCC(=O)N119C120=CC=C(C=C120)N121C(=O)NCC(=O)N121C122=CC=C(C=C122)N123C(=O)NCC(=O)N123C124=CC=C(C=C124)N125C(=O)NCC(=O)N125C126=CC=C(C=C126)N127C(=O)NCC(=O)N127C128=CC=C(C=C128)N129C(=O)NCC(=O)N129C130=CC=C(C=C130)N131C(=O)NCC(=O)N131C132=CC=C(C=C132)N133C(=O)NCC(=O)N133C134=CC=C(C=C134)N135C(=O)NCC(=O)N135C136=CC=C(C=C136)N137C(=O)NCC(=O)N137C138=CC=C(C=C138)N139C(=O)NCC(=O)N139C140=CC=C(C=C140)N141C(=O)NCC(=O)N141C142=CC=C(C=C142)N143C(=O)NCC(=O)N143C144=CC=C(C=C144)N145C(=O)NCC(=O)N145C146=CC=C(C=C146)N147C(=O)NCC(=O)N147C148=CC=C(C=C148)N149C(=O)NCC(=O)N149C150=CC=C(C=C150)N151C(=O)NCC(=O)N151C152=CC=C(C=C152)N153C(=O)NCC(=O)N153C154=CC=C(C=C154)N155C(=O)NCC(=O)N155C156=CC=C(C=C156)N157C(=O)NCC(=O)N157C158=CC=C(C=C158)N159C(=O)NCC(=O)N159C160=CC=C(C=C160)N161C(=O)NCC(=O)N161C162=CC=C(C=C162)N163C(=O)NCC(=O)N163C164=CC=C(C=C164)N165C(=O)NCC(=O)N165C166=CC=C(C=C166)N167C(=O)NCC(=O)N167C168=CC=C(C=C168)N169C(=O)NCC(=O)N169C170=CC=C(C=C170)N171C(=O)NCC(=O)N171C172=CC=C(C=C172)N173C(=O)NCC(=O)N173C174=CC=C(C=C174)N175C(=O)NCC(=O)N175C176=CC=C(C=C176)N177C(=O)NCC(=O)N177C178=CC=C(C=C178)N179C(=O)NCC(=O)N179C180=CC=C(C=C180)N181C(=O)NCC(=O)N181C182=CC=C(C=C182)N183C(=O)NCC(=O)N183C184=CC=C(C=C184)N185C(=O)NCC(=O)N185C186=CC=C(C=C186)N187C(=O)NCC(=O)N187C188=CC=C(C=C188)N189C(=O)NCC(=O)N189C190=CC=C(C=C190)N191C(=O)NCC(=O)N191C192=CC=C(C=C192)N193C(=O)NCC(=O)N193C194=CC=C(C=C194)N195C(=O)NCC(=O)N195C196=CC=C(C=C196)N197C(=O)NCC(=O)N197C198=CC=C(C=C198)N199C(=O)NCC(=O)N199C200=CC=C(C=C200)N201C(=O)NCC(=O)N201C202=CC=C(C=C202)N203C(=O)NCC(=O)N203C204=CC=C(C=C204)N205C(=O)NCC(=O)N205C206=CC=C(C=C206)N207C(=O)NCC(=O)N207C208=CC=C(C=C208)N209C(=O)NCC(=O)N209C210=CC=C(C=C210)N211C(=O)NCC(=O)N211C212=CC=C(C=C212)N213C(=O)NCC(=O)N213C214=CC=C(C=C214)N215C(=O)NCC(=O)N215C216=CC=C(C=C216)N217C(=O)NCC(=O)N217C218=CC=C(C=C218)N219C(=O)NCC(=O)N219C220=CC=C(C=C220)N221C(=O)NCC(=O)N221C222=CC=C(C=C222)N223C(=O)NCC(=O)N223C224=CC=C(C=C224)N225C(=O)NCC(=O)N225C226=CC=C(C=C226)N227C(=O)NCC(=O)N227C228=CC=C(C=C228)N229C(=O)NCC(=O)N229C230=CC=C(C=C230)N231C(=O)NCC(=O)N231C232=CC=C(C=C232)N233C(=O)NCC(=O)N233C234=CC=C(C=C234)N235C(=O)NCC(=O)N235C236=CC=C(C=C236)N237C(=O)NCC(=O)N237C238=CC=C(C=C238)N239C(=O)NCC(=O)N239C240=CC=C(C=C240)N241C(=O)NCC(=O)N241C242=CC=C(C=C242)N243C(=O)NCC(=O)N243C244=CC=C(C=C244)N245C(=O)NCC(=O)N245C246=CC=C(C=C246)N247C(=O)NCC(=O)N247C248=CC=C(C=C248)N249C(=O)NCC(=O)N249C250=CC=C(C=C250)N251C(=O)NCC(=O)N251C252=CC=C(C=C252)N253C(=O)NCC(=O)N253C254=CC=C(C=C254)N255C(=O)NCC(=O)N255C256=CC=C(C=C256)N257C(=O)NCC(=O)N257C258=CC=C(C=C258)N259C(=O)NCC(=O)N259C260=CC=C(C=C260)N261C(=O)NCC(=O)N261C262=CC=C(C=C262)N263C(=O)NCC(=O)N263C264=CC=C(C=C264)N265C(=O)NCC(=O)N265C266=CC=C(C=C266)N267C(=O)NCC(=O)N267C268=CC=C(C=C268)N269C(=O)NCC(=O)N269C270=CC=C(C=C270)

10

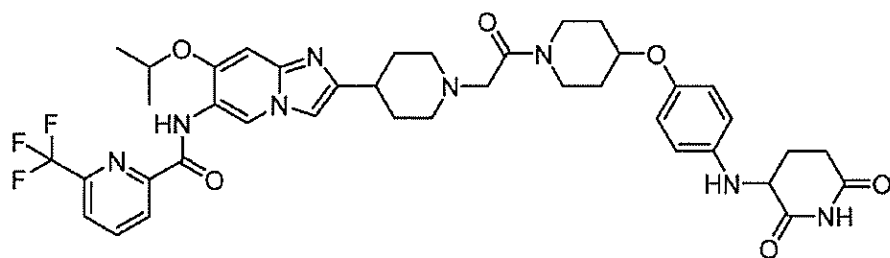
N-〔2-〔1-〔2-〔4-〔4-〔(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)アミノ〕-3-メチルフェニル〕ピペラジン-1-イル〕-2-オキソエチル〕-4-ピペリジル〕-7-イソプロポキシイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル〕-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド。実施例85の化合物を、tert-ブチル 4-(4-アミノ-3-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートのアミンビルディングブロックとして使用して、一般手順3に従って調製した。LC-MS (ES⁻): m/z 788.2 [M-H]⁻。

【 0 3 1 5 】

实施例 86

20

【化 1 6 7】



30

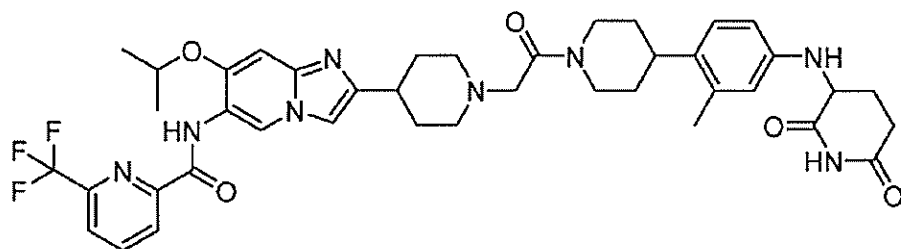
N - [2 - [1 - [2 - [4 - [4 - [(2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) アミノ] フェニル] - 1 - ピペリジル] - 2 - オキソ - エチル] - 4 - ピペリジル] - 7 - イソブ ロボキシ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド。実施例 86 の化合物を、tert - ブチル 4 - (4 - アミノフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート をアミンビルディングブロックとして使用して、一般手順 3 に従って調製した。LC - MS (ES⁺) : m / z 791 . 2 [M + H]⁺。

【 0 3 1 6 】

实施例 87

40

【化 1 6 8】



50

N- [2- [1- [2- [4- [4- [(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) アミノ]-2-メチル-フェニル]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-4-ピペリジル]-7-イソプロポキシ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド。実施例 87 の化合物を、tert-ブチル 4-(4-アミノ-2-メチルフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレートのアミンビルディングブロックとして使用して、一般手順 3 に従って調製した。LC-MS (ES⁺): m/z 789.2 [M+H]⁺。

【0317】

V. 生物学的活性

選択された化合物を、HiBiT法を使用したIRAK4分解アッセイにおいて試験した。DC₅₀値を表1に示す。

10

【0318】

材料

フェノールレッド不含のダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 及びウシ胎仔血清 (FBS) は、Gibco (Grand Island, NY, USA) から購入した。Nano-Glo (登録商標) HiBiT Lytic アッセイシステムは、Promega (Madison, WI, USA) から購入した。細胞培養フラスコ及び384ウェルマイクロプレートは、VWR (Radnor, PA, USA) から入手した。293T細胞株を、293T細胞 (Synthego, Redwood City, CA, USA) のIRAK4遺伝子のC末端にHiBiT融合タグをノックインすることによって操作した。

20

【0319】

IRAK4分解分析

IRAK4分解を、Nano-Glo (登録商標) HiBiT溶解アッセイキットを使用した発光シグナルの定量化によって測定した。試験化合物を、11ポイントハーフログ希釈シリーズを使用して、384ウェルプレートに二重に添加し、最高用量を10mMに設定した。次いで、HiBiTタグ付きIRAK4を発現する293T細胞を、ウェル当たり10,000個の細胞の細胞密度で、384ウェルプレートに添加した。プレートを、37℃で、5%CO₂で6時間保持した。DMSOでのみ処理した細胞を陰性対照として使用し、アッセイ培地のみを含むウェルをバックグラウンド対照として使用した。6時間のインキュベーション後、Nano-Glo (登録商標) HiBiT Lytic アッセイ試薬を細胞に添加した。発光を、EnVision (登録商標) Multilabel Reader (PerkinElmer, Santa Clara, CA, USA) を使用して取得した。

30

【0320】

表1は、インビトロIRAKアッセイにおける本発明の選択された化合物の活性を示し、各化合物番号は、本明細書に記載される実施例1~87に示される化合物番号付けに対応する。

「+++++」は、10nM未満のDC₅₀値を表す。

「++++」は、10~100nMのDC₅₀値を表す。

40

「+++」は、100nM~500nM超のDC₅₀値を表す。

「++」は、500nM~1000nM超のDC₅₀値を表す。

「+」は、1000nM超のDC₅₀値を表す。

【表 1 - 1】

表 1

実施例	DC50 (nM)
1	+++
2	++++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	++++
9	++++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++++
15	++++
16	+++
17	++++
18	++++
19	++++
20	+++
21	++++
22	++++
23	++++

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

24	++++
25	+++
26	+++
27	+++
28	++++
29	++++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	++++
37	++++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	++
46	+
47	+++
48	+
49	++++

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

50	++++
51	++++
52	++++
53	+++
54	+++
55	++++
56	+++
57	+++++
58	++++
59	++++
60	++++
61	++++
62	+++
63	+++
64	+++
65	++++
66	+++
67	+++
68	++++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	++++

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

76	+++
77	+++
78	++
79	++++
80	+++
81	+++
82	+++
83	+++
84	++
85	+++
86	+++
87	++++

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036409

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P35/00 C07D401/14 C07D487/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61K31/519 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 2020/264499 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 30 December 2020 (2020-12-30) Compounds of formula 1 and Examples; claims 1,5,8,19 -----	2-58		
A	WO 2020/150626 A1 (BIOGEN MA INC [US]) 23 July 2020 (2020-07-23) cited in the application abstract Relevant for the present left hand side, formula (IA) of IRAK4 Examples and potency data Table ----- -/--	2-58		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 14 November 2022		Date of mailing of the international search report 30/11/2022		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, Ilaria		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036409

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/259626 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 30 December 2020 (2020-12-30) Relevant for the present left hand side, formula (IA) of IRAK4 Reference to Bay compounds relevant for the right hand side, formula (IB) of IRAK4 Examples and activity data Tables	2-58
E	& US 2022/227758 A1 (WANG JIANFEI [CN] ET AL) 21 July 2022 (2022-07-21) En family member of WO2020259626 (published in time)	2-58
A	WO 2020/035020 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARM CO LTD [CN]) 20 February 2020 (2020-02-20) Relevant for the present left hand side, formula (IA) of IRAK4 Examples and data Table; claims 1-10	2-58
A	WO 2016/083433 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 2 June 2016 (2016-06-02) Relevant for the present left hand side, formula (IB) of IRAK4 Examples and data Table	2-58
A	WO 2015/197503 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 30 December 2015 (2015-12-30) abstract Relevant for the present left hand side, formula (IA) (with only two N atoms) of IRAK4 Examples	2-58

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/036409**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **1 (completely) ; 2-58 (partially)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US2022/036409

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1(completely); 2-58(partially)

1 The present application contains 58 claims, of which one is the main independent compound's claim. There is no clear definition for the single "building blocks" defining the compound of Formula (A) as IRAK-L-DSM.

-
IRAK is an IRAK4 building moiety which is structurally defined in claim 1, however

- L is just stated to be a generic linker that covalently attaches IRAK to DSM and

- the latter is defined as a degradation signaling moiety that is covalently attached to the linker L.

The examples provided show specific structural features as well as common features as to the single definition of L, IRAK and DSM. Furthermore with regard to the DSM definition given in claim 1 and reported above, the claim does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not defined. The claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved. Such a definition is only allowable under specific conditions. In this instance, however, such a formulation is not allowable because it appears possible to define the subject-matter in more concrete structural terms, viz. in terms of how the effect "degradation signaling" is to be achieved.

The same applies for the very vague term "linker" which is structurally better defined in the dependent claims.

2 There are so many dependent claims, and they are further drafted in such a broad way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search will be performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25).

In particular, claim 1 is simply defined by the IRAK4 generic structure and document WO2020150626 already anticipates the whole present left hand side of the molecule, a linker is present or absent in the general formula (I') and the substituent R 1 is anticipating the subject-matter claimed in view of the lack of clarity referred to above for the group DSM in claim 1. The present claim must be interpreted in the broadest possible way and this permits to several disclosures to fall under the general, unclear definition of claim 1.

3 The search has been proposed to be based on the subject-matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be unitarily claimed later in the procedure, can be expected to overcome the novelty objection re the documents founded so far (the WO document is only an example) and could be based on an inventive step when considering the generalized definition of the examples provided and tested as being

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US2022 /036409

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

reasonable.

Claim 2 better reflects the IRAK4 moiety in terms of plausible disclosure of the IRAK building block. All compounds provided in the application show R 3 as defined in claim 18, this appears to be a relevant structural element.

Claim 42 is considered exactly reflecting what has been exemplified as DSM group.

Claim 53 is the better basis for the definition of the linker.

These claims and the corresponding dependent claims, represent the matter for which protection is sought is reasonable defined and the matter plausible disclosed.

3.1 The applicant commented on that and suggested another reasonable, unitary and concise combination of claims on which the search has been based, namely claims 2 combined with claim 30 and claim 43.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/036409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020264499 A1	30-12-2020	AU 2020302118 A1	24-02-2022
		BR 112021026517 A2	10-05-2022
		CA 3144805 A1	30-12-2020
		CN 114502158 A	13-05-2022
		CO 2021017893 A2	17-01-2022
		EP 3989966 A1	04-05-2022
		IL 289267 A	01-02-2022
		JP 2022538192 A	31-08-2022
		KR 20220032063 A	15-03-2022
		WO 2020264499 A1	30-12-2020
WO 2020150626 A1	23-07-2020	EP 3911652 A1	24-11-2021
		JP 2022517410 A	08-03-2022
		MA 54755 A	24-11-2021
		US 2022089592 A1	24-03-2022
		WO 2020150626 A1	23-07-2020
WO 2020259626 A1	30-12-2020	CN 113825755 A	21-12-2021
		US 2022227758 A1	21-07-2022
		WO 2020259626 A1	30-12-2020
WO 2020035020 A1	20-02-2020	CN 110835338 A	25-02-2020
		WO 2020035020 A1	20-02-2020
WO 2016083433 A1	02-06-2016	AR 102827 A1	29-03-2017
		AU 2015352603 A1	01-06-2017
		AU 2020200979 A1	27-02-2020
		BR 112017011005 A2	14-05-2019
		CA 2968614 A1	02-06-2016
		CL 2017001364 A1	15-12-2017
		CN 107406416 A	28-11-2017
		CN 110305109 A	08-10-2019
		CO 2017005374 A2	31-08-2017
		CR 20170220 A	31-10-2017
		CU 20170073 A7	05-10-2017
		DK 3224254 T3	13-07-2020
		DO P2017000127 A	31-07-2017
		EA 201791137 A1	30-11-2017
		EC SP17032530 A	30-06-2017
		EP 3224254 A1	04-10-2017
		EP 3674298 A1	01-07-2020
		ES 2796285 T3	26-11-2020
		HR P20200974 T1	02-10-2020
		HU E049341 T2	28-09-2020
		IL 267537 A	29-08-2019
		IL 269444 A	28-11-2019
		JO 3705 B1	31-01-2021
		JP 6496823 B2	10-04-2019
		JP 2017535585 A	30-11-2017
		KR 20170085590 A	24-07-2017
		LT 3224254 T	10-06-2020
		MA 41011 B1	31-08-2020
		ME 03745 B	20-04-2021
		NI 201700063 A	17-07-2017
		NZ 732126 A	28-09-2018
		PE 20171376 A1	15-09-2017
		PH 12017500972 A1	18-12-2017
		PL 3224254 T3	21-09-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/036409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PT 3224254 T	17-06-2020
		SG 10201903474P A	30-05-2019
		SG 10201903475T A	30-05-2019
		SG 11201704092Y A	29-06-2017
		SI 3224254 T1	31-07-2020
		TN 2017000226 A1	19-10-2018
		TW 201629037 A	16-08-2016
		TW 202002973 A	16-01-2020
		UA 120948 C2	10-03-2020
		UA 123813 C2	02-06-2021
		US 2017349570 A1	07-12-2017
		US 2019233395 A1	01-08-2019
		US 2021053941 A1	25-02-2021
		UY 36411 A	30-06-2016
		WO 2016083433 A1	02-06-2016

WO 2015197503 A1	30-12-2015	BR 112016026951 A2	15-08-2017
		CA 2952895 A1	30-12-2015
		CN 106459067 A	22-02-2017
		EP 3160967 A1	03-05-2017
		JP 6675334 B2	01-04-2020
		JP 2017520570 A	27-07-2017
		KR 20170018076 A	15-02-2017
		US 2017197969 A1	13-07-2017
		WO 2015197503 A1	30-12-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	47/54	(2017.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/54	
			A 6 1 P	35/00	

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

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100196243

弁理士 運 敬太

(72)発明者 ガッキアン, ケビン・エム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ
イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ピーターソン, エミリー・アン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ
イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ガオ, ファン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ
イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 エバンス, ライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ
イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

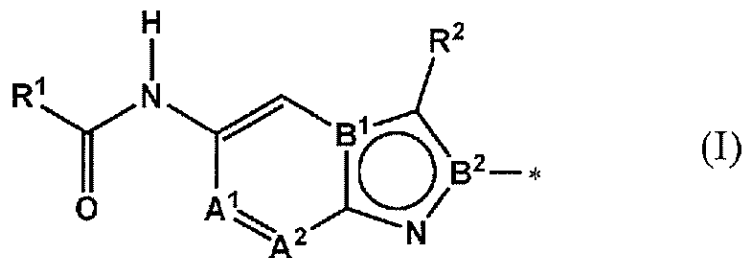
(72)発明者 ステファン, エリック

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ
イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ヤップ, ジェレミー・エル

- アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 7 6 , サドバリー, パインウッド・アベニュー 8
 (72)発明者 アンダーソン, コーリー・ドン
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 3 5 , ブライトン, ノース・クレセント・サーキット 2 4
 (72)発明者 オシェイ, モーガン・ウェルゼル
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1 , ウォルサム, ブルースター・ロード 9 1
 (72)発明者 アーン, ジェ・ヤング
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 4 , サマービル, ベイ・ステート・アベニュー 1 2 , ナンバー 2
 (72)発明者 ナスベスチャク, クリストファー・ジー
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 8 0 , ストーンハム, フィリップス・ロード 1 5
 (72)発明者 ヘンダーソン, ジェームズ・エイ
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 9 3 , ウェストン, トレイルサイド・ロード 4 1
 F ターム (参考) 4C076 AA95 CC01 CC11 CC14 CC21 CC27 CC41 DD60 EE59 FF70
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 MA01 MA04 NA13 NA14 ZA02
 ZA16 ZA36 ZA45 ZA51 ZA61 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07
 ZB13 ZB15 ZB26 ZB35 ZC21

【要約の続き】



IRAK—L—DSM (A)

【選択図】 なし