

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5607032号
(P5607032)

(45) 発行日 平成26年10月15日 (2014. 10. 15)

(24) 登録日 平成26年9月5日 (2014. 9. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/82 (2006. 01)

C O 7 D 213/82 C S P

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 I O 8 A

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

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

C O 7 D 401/12

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 15 (全 236 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-511094 (P2011-511094)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月26日 (2009. 5. 26)
 (65) 公表番号 特表2011-521938 (P2011-521938A)
 (43) 公表日 平成23年7月28日 (2011. 7. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2009/050566
 (87) 国際公開番号 W02009/144494
 (87) 国際公開日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)
 審査請求日 平成24年3月28日 (2012. 3. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/128, 939
 (32) 優先日 平成20年5月27日 (2008. 5. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ
 ASTRAZENECA AKTIEBO
 LAG
 スウェーデン国エスエー ー 1 5 1 8 5 セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

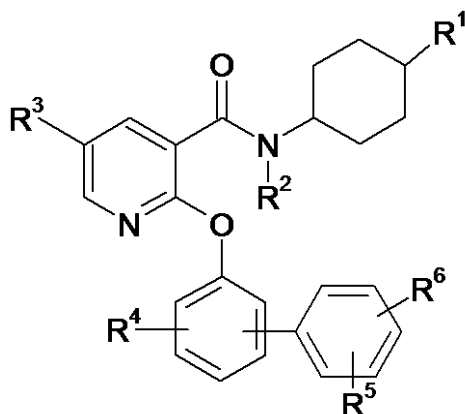
(54) 【発明の名称】 フェノキシピリジニルアミド誘導体および PDE 4 仲介疾患状態におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

〔式中、

R¹ は N R⁷ C (O) R⁸、N R⁷ S (O)₂ R⁸ または N R⁹ R¹⁰ であり；R² は水素または C₁ - 6 アルキルであり；R³ は水素、ハロゲン、C₁ - 4 アルキルまたは C₁ - 4 アルコキシであり；R⁴ は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、

20

CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H または $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル) であり；

R^5 は C_{1-6} アルキル ($\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)、 C_{1-6} アルコキシ ($\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)、 C_{3-6} シクロアルキル ($\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ またはヘテロシクリルで置換) またはヘテロシクリルである；ただし R^5 がヘテロシクリルを含むならば、該ヘテロシクリルは 1 個以上の環窒素原子を含む；そして該ヘテロシクリルが直接環窒素を介して： R^5 のアルキル、アルコキシまたはシクロアルキル、または R^5 が直接結合している式 (I) のフェニル環のいずれかに結合するならば、該ヘテロシクリルは少なくとも 2 個の環ヘテロ原子を有するか、または $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 置換基を有し；

10

R^6 は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 SH 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 C_{1-6} アルキルチオ、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル (場合によりハロゲン、 OH 、 CO_2H 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル) またはヘテロシクリルで置換されていてよい)、 C_{1-6} アルコキシ (場合によりハロゲン、 OH 、 CO_2H 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ またはヘテロシクリルで置換されていてよい)、 C_{3-6} シクロアルキル (場合によりハロゲン、 OH 、 CO_2H 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ またはヘテロシクリルで置換されていてよい) またはヘテロシクリルであり；

R^7 は水素または C_{1-6} アルキル (場合により $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ で置換されていてよい) であり；

20

R^8 は C_{1-6} アルキル {場合によりヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、ヘテロシクリル {場合によりオキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_{1-4} アルキル)、ヘテロシクリルまたは $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル) フェニルで置換されていてよい}、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル (C_{1-4} アルキル)、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、アリール (C_{1-4} アルコキシ)、アリール (C_{1-4} アルキルチオ)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})$ ヘテロアリールまたは $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ で置換されていてよい $\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})$ ヘテロアリールまたは $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ }、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル {場合によりヒドロキシル、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ または C_{1-6} アルキルで置換されていてよい}、ヘテロシクリル {場合によりオキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_{1-4} アルキル)、ヘテロアリール (C_{1-4} アルキル)、ヘテロシクリルまたは $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ アルキル) フェニルで置換されていてよい}、アリール (C_{1-4} アルキル) {アミノ (C_{1-4} アルキル) で置換されている}、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

R^9 は水素、 C_{1-6} アルキル (場合によりアリールまたはヘテロアリールで置換されていてよい)、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル (場合によりヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、フェニル (C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、 $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ アルキル) または $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ で置換されていてよい)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル (場合によりヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、フェニル、フェニル (C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール (C_{1-6} アルキル) で置換されていてよい)、ヘテロシクリル (場合により C_{1-6} アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ またはフェニル (C_{1-6} アルキル) で置換されていてよい)、アリールまたはヘテロアリールであり；

40

R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフェニル (C_{1-4} アルキル) であり；

R^{23} は C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり；

R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{23} 、 R^{21} および R^{22} の前記フェニル、アリールおよ

50

びヘテロアリーール部分は、独立して、場合により：ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、ヒドロキシ、 $S(O)_q R^{26}$ 、 $OC(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $NR^{29}R^{30}$ 、 $NR^{31}C(O)R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)NR^{34}R^{35}$ 、 $S(O)_2 NR^{36}R^{37}$ 、 $NR^{38}S(O)_2 R^{39}$ 、 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 、 $C(O)R^{42}$ 、 $CO_2 R^{43}$ 、 $NR^{44}CO_2 R^{45}$ 、 $OC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、アミノ(C_{1-4} アルキル)、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロシクリル(C_{1-6} アルコキシ)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルコキシ、アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-4} アルキルアミノ(C_{1-4} アルコキシ)(それ自体場合によりフェニルで置換されていてよい)、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル(それ自体場合により C_{1-4} アルキルまたはオキソで置換されていてよい)、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C_{1-4} アルキル)、フェニル、フェニル(C_{1-4})アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C_{1-4})アルコキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール(C_{1-4})アルキル、ヘテロアリーールオキシまたはヘテロアリーール(C_{1-4})アルコキシで置換されていてよく；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリーール部分のいずれも場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよく；

q および r は、独立して、0、1 または 2 であり；

特にことわらない限りヘテロシクリルは場合によりOH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NR^{46}R^{47}$ 、(C_{1-6} アルキル)OH または (C_{1-6} アルキル) $NR^{48}R^{49}$ 、 $NR^{50}CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、(C_{1-6} アルキル) $C(O)NR^{51}R^{52}$ 、(C_{1-6} アルキル) $C(O)NR^{53}R^{54}$ 、(C_{1-6} アルキル) $C(O)$ ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルで置換されていてよく；

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{45} は、独立して、 C_{1-6} アルキル{場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよい}、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、フェニル{それ自体場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよい}またはヘテロアリーール{それ自体場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよい}であり；

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{45} はまた水素であってもよく；

10

20

30

40

50

R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{47} および R^{49} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-7} シクロアルキル(場合によりヒドロキシで置換されていてよい)または $NR^{55}R^{56}$ で置換されていてよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(場合によりヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)またはヘテロシクリル(場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい)であり；

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{24} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{56} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである。}の化合物、またはそのN-オキッド；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ または NR^9R^{10} であり；

R^2 が水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 が水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり；

R^4 が水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H または $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)であり；

R^5 が C_{1-6} アルキル($NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)、 C_{1-6} アルコキシ($NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)、 C_{3-6} シクロアルキル($NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)またはヘテロシクリルである；ただし R^5 がヘテロシクリルを含むならば、該ヘテロシクリルは1個以上の環窒素原子を含む；そして該ヘテロシクリルが直接環窒素を介して： R^5 のアルキル、アルコキシまたはシクロアルキル、または R^5 が直接結合している式(I)のフェニル環のいずれかに結合するならば、該ヘテロシクリルは少なくとも2個の環ヘテロ原子を有するか、または $NR^{46}R^{47}$ 置換基を有し；

R^6 が水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、SH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)H$ 、 C_{1-6} アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NR^{13}R^{14}$ 、 C_{1-6} アルキル(場合によりハロゲン、OH、 CO_2H 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NHC(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $OS(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)またはヘテロシクリルで置換されていてよい)、 C_{1-6} アルコキシ(場合によりハロゲン、OH、 CO_2H 、 $NR^{15}R^{16}$ またはヘテロシクリルで置換されていてよい)、 C_{3-6} シクロアルキル(場合によりハロゲン、OH、 CO_2H 、 $NR^{15}R^{16}$ またはヘテロシクリルで置換されていてよい)またはヘテロシクリルであり；

R^7 が水素または C_{1-6} アルキル(場合により $NR^{26}R^{27}$ で置換されていてよい)であり；

R^8 が C_{1-6} アルキル{場合によりヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $NR^{21}R^{22}$ 、ヘテロシクリル{場合によりオキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロシクリルまたは $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)フェニルで置換されていてよい}、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-4} アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、アリール(C_{1-4} アルコキシ)、アリール(C_{1-4} アルキルチオ)、 $S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NHC(O)$ ヘテロアリールまたは $NHC(O)R^{23}$ で置換されていてよい} $O_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NHC(O)$ ヘテロアリールまたは $NHC(O)R^{23}$ }、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル{場合によりヒドロキシル、 $NR^{24}R^{25}$ または C_{1-6} アルキルで置換されていてよい}、ヘテロシクリル{場合によりオキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、アリール、ヘテロアリール、アリール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロアリール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロシクリルまたは $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)フェニルで置換されていてよい}、アリール(C_{1-4} アルキル){アミノ(C_{1-4} アルキル)で置換されている}、アリールまたはヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^9 が水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりアリールまたはヘテロアリールで置換されていてよい)、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{10} が水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、フェニル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NHC(O)O(C_{1-6}$ アルキル)または $NHC(O)R^{23}$ で置換されていてよい)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル(場合によりヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、フェニル、フェニル(C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)、ヘテロシクリル(場合により C_{1-6} アルキル、 $C(O)NH_2$ またはフェニル(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{21} および R^{22} が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフェニル(C_{1-4} アルキル)であり；

R^{23} が C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{23} 、 R^{21} および R^{22} の前記フェニル、アリールおよびヘテロアリール部分が、独立して、場合により：ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $S(O)_q R^{26}$ 、 $OC(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $NR^{29}R^{30}$ 、 $NR^{31}C(O)R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)NR^{34}R^{35}$ 、 $S(O)_2 NR^{36}R^{37}$ 、 $NR^{38}S(O)_2 R^{39}$ 、 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 、 $C(O)R^{42}$ 、 $CO_2 R^{43}$ 、 $NR^{44}CO_2 R^{45}$ 、 $OC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアリール、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、アミノ(C_{1-4} アルキル)、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロシクリル(C_{1-6} アルコキシ)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルコキシ、アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-4} アルキルアミノ(C_{1-4} アルコキシ)(それ自体場合によりフェニルで置換されていてよい)、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル(それ自体場合により C_{1-4} アルキルまたはオキソで置換されていてよい)、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C_{1-4} アルキル)、フェニル、フェニル(C_{1-4})アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C_{1-4})アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-4})アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール(C_{1-4})アルコキシで置換されていてよく；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分のいずれも場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよく；

q および r が、独立して、0、1または2であり；

特にことわらない限りヘテロシクリルが場合によりOH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NR^{46}R^{47}$ 、(C_{1-6} アルキル)OHまたは(C_{1-6} アルキル) $NR^{48}R^{49}$ 、 $NR^{50}CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C_{1-6} アルキル) $C(O)NR^{51}R^{52}$ 、(C_{1-6} アルキル) $C(O)NR^{53}R^{54}$ 、(C_{1-6} アルキル) $C(O)$ ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルで置換されていてよく；

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{45} が、独立して、 C_{1-6} アルキル{場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよい}、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、フェニル{それ自体場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2 NH_2$ 、 $S(O)_2 NH(C_{1-4}$ ア

10

20

30

40

50

ルキル)、 $S(O)_2 N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NH(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよい} またはヘテロアリール{それ自体場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NH(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよい} であり；

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{45} はまた水素であってもよくであり；

R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{47} および R^{49} が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-7} シクロアルキル(場合によりヒドロキシで置換されていてよい)または $NR^{55}R^{56}$ で置換されていてよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(場合によりヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)またはヘテロシクリル(場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい)であり；

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{56} が、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである；

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその N - オキシド；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 が $NR^7C(O)R^8$ である、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

R^8 が場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $S(O)_qR^{26}$ 、 $OC(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $NR^{29}R^{30}$ 、 $NR^{31}C(O)R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)NR^{34}R^{35}$ 、 $S(O)_2NR^{36}R^{37}$ 、 $NR^{38}S(O)_2R^{39}$ 、 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 、 $C(O)R^{42}$ 、 CO_2R^{43} 、 $NR^{44}CO_2R^{45}$ 、 $OC(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルキル)、アミノ(C_{1-4} アルキル)、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ(C_{1-6} アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロシクリル(C_{1-6} アルコキシ)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6} アルコキシ)、アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-4} アルキルアミノ(C_{1-4} アルコキシ)(それ自体場合によりフェニルで置換されていてよい)、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル(それ自体場合により C_{1-4} アルキルまたはオキソで置換されていてよい)、メチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C_{1-4} アルキル)、フェニル、フェニル(C_{1-4} アルキル)、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C_{1-4} アルコキシ)、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール(C_{1-4} アルコキシ)で置換されていてよいアリールまたはヘテロアリールであり；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分のいずれも場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $NH(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)($

10

20

30

40

50

C₁ - 4 アルキル)、CF₃ または OCF₃ で置換されていてよいが、または R⁸ が NR²₄ R²₅ で置換されている C₃ - 6 シクロアルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 5】

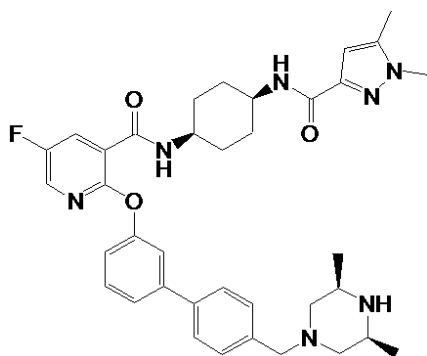
R⁵ がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニルまたはホモピペラジニルで置換されたメチル、エチルまたはプロピルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

R⁶ がヒドロキシまたは場合によりピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニルまたはホモピペラジニルで置換されていてよい C₁ - 6 アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 7】

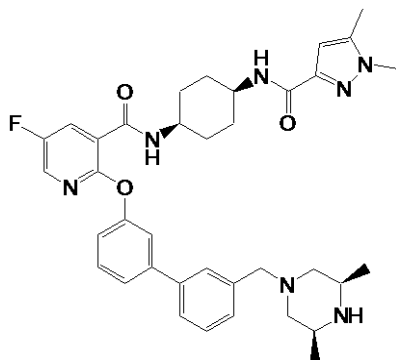
【化 2】



である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

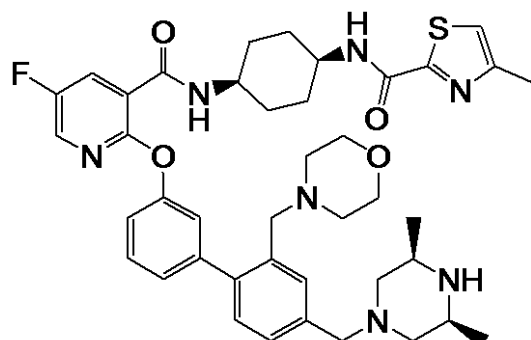
【化 3】



である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

【化 4】



である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

10

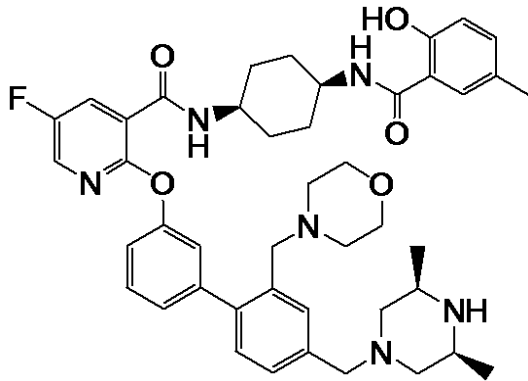
20

30

40

50

【化 5】



10

である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

治療に使用するための医薬の製造において使用するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 4】

P D E 4 仲介疾患状態処置のための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

前記した請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩である第一活性成分、および：

- ・ 2 アドレナリン受容体アゴニスト、
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター、
- ・ キナーゼ機能の阻害剤、
- ・ プロテアーゼ阻害剤、
- ・ ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、
- ・ 抗コリン剤または
- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト

30

から選択される少なくとも 1 種のさらなる活性成分を組み合わせる含む、医薬品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬活性を有するフェノキシピリジニルアミド誘導体、そのような誘導体の製造方法、そのような誘導体を含む医薬組成物および活性治療剤としてのそのような誘導体の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

薬学的に活性なピリドピリミジン誘導体は、E P - A - 0 2 6 0 8 1 7、W O 9 8 / 0 2 1 6 2、W O 9 3 / 1 9 0 6 8、W O 0 0 / 4 5 8 0 0 および W O 2 0 0 7 / 1 0 1 2 1 3 に開示されている。

【0003】

薬学的に活性な 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン類は、W O 2 0 0 7 / 0 5 0 5 7 6、W O 2 0 0 4 / 1 0 5 6 9 8、U S 2 0 0 4 / 0 1 0 2 4 7 2、W O 2 0 0 4 / 0 4 8 3 7 4、W O 2 0 0 4 / 0 4 7 8 3 6、W O 0 2 / 0 9 4 8 2 3 および W O 9 9 / 0

50

7704に開示されている。

【0004】

ホスホジエステラーゼ類(PDE)は、cAMPまたはcGMPをAMPおよびGMPに、または下流シグナル伝達経路の活性化が不可能な不活性ヌクレオチドに変換することにより働く。PDEの阻害はcAMPまたはcGMPの蓄積、およびその後の下流経路の活性化をもたらす。PDEは、11種のファミリーと50個を超えるアイソフォームの二次メッセンジャーの大きなファミリーを構成する。加えて、スプライスバリエントが各アイソフォームについて報告されている。PDEは、cAMP特異的(PDE4、7、8、10)、cGMP特異的(PDE5、6、9)またはデュアル特異性(PDE1、2、3、11)を有し得る。

10

【0005】

cAMPは、GPCR制御アデニレートシクラーゼの制御を介して、原形質膜の内部小葉(inner leaflet)でATPから産生される。cAMPが産生されると、シグナルを停止させる唯一の方法は、cAMPを5'-AMPに分解するホスホジエステラーゼ作用を介してである。cAMPの濃度上昇は、主に、cAMP依存性タンパク質キナーゼ(PKA)の活性化により細胞応答に翻訳される。PKAの特異的活性は、一部、PKAの細胞内局在化により制御され、それは、その近傍のPKAの基質へのリン酸化を制限する。PKAの活性化により引き起こされる下流事象はほとんど解明されておらず、シグナル伝達カスケードにおける多くの要素が関与するようである。PDE4は、細胞脱感作、順応、シグナルクロストーク、cAMP区画化およびフィードバック・ループの制御において多くの役割を有することが示されており、cAMPホメオスタシスの主レギュレーターである。

20

【0006】

上昇したcAMPレベルが関与する生理学的役割は：1)多くの免疫適格性細胞の活性の広い抑制；2)気道平滑筋弛緩誘発；3)平滑筋有糸分裂誘発の抑制；および4)肺神経の活性に対する優れた調節作用を有することを含む。

【0007】

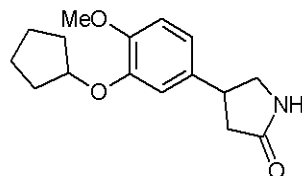
PDE4は、免疫および炎症性細胞における支配的なcAMP代謝アイソザイムファミリーであり、PDE3ファミリーと共に、気道平滑筋におけるcAMP代謝の主寄与因子であることが判明している。

【0008】

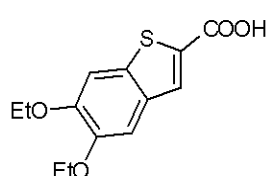
過去20年にわたり、喘息、鼻炎、気管支炎、COPD、関節炎および乾癬を含む炎症性および免疫障害の処置用のPDE4選択的阻害剤の開発に大きな注目が集まっている。多くの化合物(例えばロリプラム、チベネラストおよびデンプフィリン)が、炎症、特に肺炎の動物モデルにおいて印象的な効果を有することが報告されている。

30

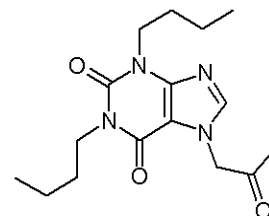
【化1】



ロリプラム



チベネラスト



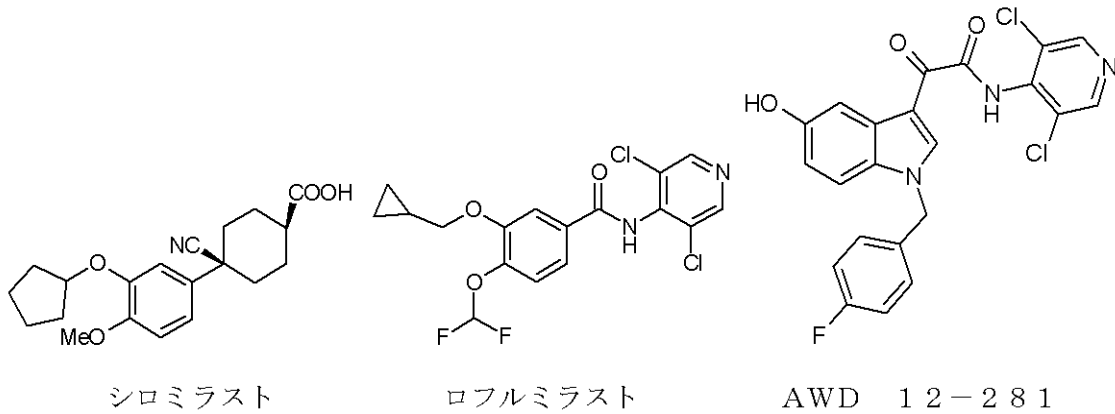
デンプフィリン

40

【0009】

不運なことに、これらの阻害剤の臨床的有用性は、悪心、嘔吐および胃酸分泌を含むPDE4関連副作用により制限されている。最近第二世代のPDE4阻害剤(例えばシロミラスト、ロフルミラストおよびAWD 12-281)が、嘔吐の動物モデルにおいて嘔吐副作用のリスクが顕著に低下したことが記載されており、それ故、上昇した治療係数の可能性を提供する。

【化 2】



10

【発明の概要】

【0010】

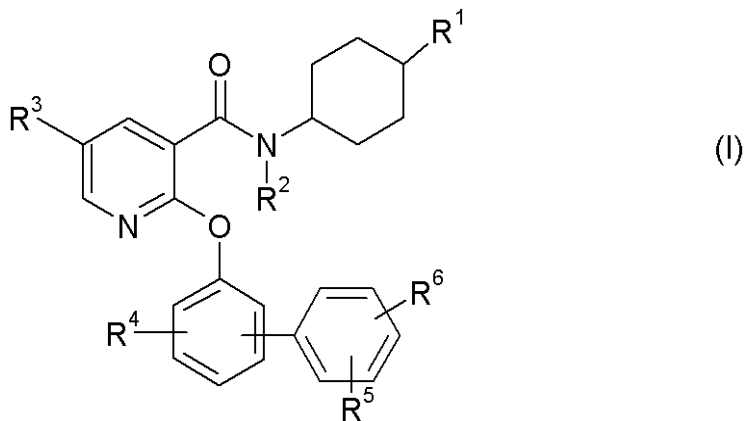
本発明は、ヒトPDE4阻害剤であり、それ故、治療に有用な新規フェノキシピリジニルアミド誘導体を記載する。

【0011】

本発明は、式(I)：

【化 3】

20



30

〔式中、

R^1 は $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ または NR^9R^{10} であり；

R^2 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり；

R^4 は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-4} アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 CO_2H または $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)であり；

R^5 は C_{1-6} アルキル($NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)、 C_{1-6} アルコキシ($NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)、 C_{3-6} シクロアルキル($NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換)またはヘテロシクリルである；ただし R^5 がヘテロシクリルを含むならば、該ヘテロシクリルは1個以上の環窒素原子を含む；そして該ヘテロシクリルが直接環窒素を介して： R^5 のアルキル、アルコキシまたはシクロアルキル、または R^5 が直接結合している式(I)のフェニル環のいずれかに結合するならば、該ヘテロシクリルは少なくとも2個の環ヘテロ原子を有するか、または $NR^{46}R^{47}$ 置換基を有し；

40

R^6 は水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、SH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)H$ 、 C_{1-6} アルキルチオ、 $S(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NR^{13}R^{14}$

50

、 C_{1-6} アルキル(場合によりハロゲン、 OH 、 CO_2H 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $NHC(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $OS(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)またはヘテロシクリルで置換されていてよい)、 C_{1-6} アルコキシ(場合によりハロゲン、 OH 、 CO_2H 、 $NR^{15}R^{16}$ またはヘテロシクリルで置換されていてよい)、 C_{3-6} シクロアルキル(場合によりハロゲン、 OH 、 CO_2H 、 $NR^{15}R^{16}$ またはヘテロシクリルで置換されていてよい)またはヘテロシクリルであり；

R^7 は水素または C_{1-6} アルキル(場合により $NR^{26}R^{27}$ で置換されていてよい)であり；

R^8 は C_{1-6} アルキル{場合によりヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $NR^{21}R^{22}$ 、ヘテロシクリル{場合によりオキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロシクリルまたは $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)フェニルで置換されていてよい}、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル(C_{1-4} アルキル)、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、アリーール(C_{1-4} アルコキシ)、アリーール(C_{1-4} アルキルチオ)、 $S(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NHC(O)$ ヘテロアリーールまたは $NHC(O)R^{23}$ で置換されていてよい}、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル{場合によりヒドロキシル、 $NR^{24}R^{25}$ または C_{1-6} アルキルで置換されていてよい}、ヘテロシクリル{場合によりオキソ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、アミノ、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロアリーール(C_{1-4} アルキル)、ヘテロシクリルまたは $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)フェニルで置換されていてよい}、アリーール(C_{1-4} アルキル){アミノ(C_{1-4} アルキル)で置換されている}、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R^9 は水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりアリーールまたはヘテロアリーールで置換されていてよい)、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

【0012】

R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、フェニル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロアリーール、 C_{3-10} シクロアルキル、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $NHC(O)O(C_{1-6}$ アルキル)または $NHC(O)R^{23}$ で置換されていてよい)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル(場合によりヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、フェニル、フェニル(C_{1-6} アルキル)、ヘテロアリーールまたはヘテロアリーール(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)、ヘテロシクリル(場合により C_{1-6} アルキル、 $C(O)NH_2$ またはフェニル(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

R^{21} および R^{22} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたはフェニル(C_{1-4} アルキル)であり；

R^{23} は C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり；

R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{23} 、 R^{21} および R^{22} の前記フェニル、アリーールおよびヘテロアリーール部分は、独立して、場合により：ハロゲン、シアノ、ニトロ、 CF_3 、ヒドロキシ、 $S(O)_qR^{26}$ 、 $OC(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $NR^{29}R^{30}$ 、 $NR^{31}C(O)R^{32}$ 、 $NR^{33}C(O)NR^{34}R^{35}$ 、 $S(O)_2NR^{36}R^{37}$ 、 $NR^{38}S(O)_2R^{39}$ 、 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 、 $C(O)R^{42}$ 、 CO_2R^{43} 、 $NR^{44}CO_2R^{45}$ 、 $OC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、アミノ(C_{1-4} アルキル)、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロシクリル(C_{1-6} アルコキシ)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルコキシ、アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-4} アルキルアミノ(C_{1-4} アルコキシ)(それ自体場合によりフェニルで置換されていてよい)、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル(それ自体場合により C_{1-4} アルキルまたはオキソで置換されていてよい)、メチレンジオキシ、ジフルオロメチ

10

20

30

40

50

レンジオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル(C_{1-4} アルキル)、フェニル、フェニル(C_{1-4})アルキル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル(C_{1-4})アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール(C_{1-4})アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール(C_{1-4})アルコキシで置換されていてよく；ここで、直前のフェニルおよびヘテロアリール部分のいずれも場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 $S(O)_r$ (C_{1-4} アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよく；

10

【0013】

qおよびrは、独立して、0、1または2であり；

特にことわらない限り、ヘテロシクリルは場合によりOH、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NR^{46}R^{47}$ 、(C_{1-6} アルキル)OHまたは(C_{1-6} アルキル) $NR^{48}R^{49}$ 、 $NR^{50}CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $C(O)$ ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C_{1-6} アルキル) $C(O)NR^{51}R^{52}$ 、(C_{1-6} アルキル) $C(O)NR^{53}R^{54}$ 、(C_{1-6} アルキル) $C(O)$ ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルで置換されていてよく；

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{45} は、独立して、 C_{1-6} アルキル{場合によりハロゲン、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシで置換されていてよい}、 $CH_2(C_{2-6}$ アルケニル)、フェニル{それ自体場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよい}またはヘテロアリール{それ自体場合によりハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル)₂、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $NH(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 CF_3 または OCF_3 で置換されていてよい}であり；

20

R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{45} はまた水素であってもよく；

R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{47} および R^{49} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル(場合によりヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-7} シクロアルキル(場合によりヒドロキシで置換されていてよい)または $NR^{55}R^{56}$ で置換されていてよい)、 C_{3-7} シクロアルキル(場合によりヒドロキシ(C_{1-6} アルキル)で置換されていてよい)またはヘテロシクリル(場合により C_{1-6} アルキルで置換されていてよい)であり；

30

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} および R^{56} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである。]

40

の化合物またはそのN-オキシド；またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

ある種の本発明の化合物は、異なる異性形態(例えばエナンチオマー、ジアステレオマ

50

一、幾何異性体または互変異性体)で存在できる。本発明は、全てのそのような異性体および全ての比率でのそれらの混合物を包含する。エナンチオマー的に純粋な形態が特に望ましい。固体結晶形態のとき、式(I)の化合物は他の化学物との共結晶化形であってよく、本発明は全てのそのような共結晶を含む。

【0015】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される非毒性塩基、例えば無機または有機塩基と形成される塩を含む。無機塩基由来の塩は、例えば、アルミニウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウムまたは亜鉛塩である。有機塩基の塩は、例えば、1級、2級または3級アミン、例えばアルギニン、ペタイン、ペンザチン、カフェイン、コリン、クロロプロカイン、シクロプロカイン、N',N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチル-アミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチル-モルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リシン、メグルミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、3級ブチルアミン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンまたはタノールアミン(thanolamine)である。

【0016】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、式(I)の化合物中のアミン基がC₁₋₁₀アルキルハライド(例えばクロライド、ブロマイドまたはアイオダイド)と反応して4級アンモニウム塩を形成するとき、また4級アンモニウム塩も含む。

【0017】

薬学的に許容される塩はまた薬学的に許容される有機酸、例えばカルボン酸またはスルホン酸の塩、例えば：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、安息香酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩(例えば[(1S,4R)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル]メタンスルホン酸塩)、カンシル酸塩、クエン酸塩、p-クロロベンゼンスルホン酸塩、シクロペンタン酸塩、2,5-ジクロロベシレート(besylate)、ニグルコン酸塩、エジシレート(エタン-1,2-ジスルホン酸塩またはエタン-1-(スルホン酸)-2-スルホン酸塩)、エシレート、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、2-フロエート、3-フロエート、グルコン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸、グリコール酸塩、ヘプタノアート、ヘキサノアート、馬尿酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナパジシレート(ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩またはナフタレン-1-(スルホン酸)-5-スルホン酸塩)、ニコチン酸塩、オレイン酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パントテン酸塩、パモ酸塩、パモイック(pamoic)、ペクチン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピバロン酸、ピルビン酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トランス桂皮酸塩、トリフルオロ酢酸塩、キシナホ酸塩、キシノフォレート(xinofolate)、キシレート(p-キシレン-2-スルホン酸)、ウンデカン酸塩、2-メシチレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、D-マンデル酸塩、L-マンデル酸塩、2,5-ジクロロベンゼンスルホン酸塩、桂皮酸塩または安息香酸塩；または無機酸の塩、例えば臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、ヘミスルファート、チオシアネート、過硫酸塩、リン酸塩またはスルホン酸塩を含む。本発明の他の局面において塩の化学量論は、例えば、ヘミ塩、または一または二塩または三塩である。

【0018】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、インサイチュで化合物の最終単離および精製中に、または本化合物またはN-オキシドと適当な有機または無機酸を別々に反応させ

10

20

30

40

50

、そうして形成した塩を単離することにより製造できる。

【0019】

本発明の一局面において、酸付加塩は、例えば、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、二酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩(例えば[(1S, 4R)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル]メタンスルホン酸塩)である。他の酸付加塩は、トリフルオロ酢酸塩である。

【0020】

あるいは、適当な塩は、式(I)の化合物の1級、2級または3級アミン基と例えば、C₁₋₆アルキルハライド(例えばメチルアイオダイドまたはメチルブロマイド)を反応させて形成した4級アンモニウム塩であり得る。

10

【0021】

本発明の化合物は溶媒和物(例えば水和物)として存在でき、本発明は全てのそのような溶媒和物を包含する。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。ハロゲンは、例えば、フッ素または塩素である。

【0022】

アルキル部分は直鎖または分枝鎖であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチルである。ハロアルキルは、例えばC₂F₅、CF₃またはCHF₂である。アルコキシは、例えば、メトキシまたはエトキシ；およびハロアルコキシは、例えばOCF₃またはOCHF₂である。

20

アルケニルは、例えば、ビニルまたはプロプ-2-エニルである。アルキニルは、例えば、プロパルギルである。

【0023】

シクロアルキルは、飽和または不飽和であるが、芳香族性ではない単または二環式環系である。それは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはビシクロ[3.1.1]ヘプテニルである。C₃₋₇シクロアルキル(C₁₋₄アルキル)は、例えば、シクロペンチルCH₂である。シクロアルキルオキシは、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシである。シクロアルキルアルコキシは、例えば、(シクロプロピル)メトキシまたは2-(シクロプロピル)エトキシである。

30

【0024】

ヘテロシクリルは、場合により1個以上の他の非芳香環に縮合してよく、そして場合によりベンゼン環に縮合してよい、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、非芳香族性4-8員環である。ヘテロシクリルは、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソインドリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペラジニル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[2.2.2]オクチル、2-オキサ-6-アザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7,9,11-トリエニル、7-オキサ-10-アザビシクロ[4.4.0]デカ-1,3,5-トリエニル、6-チア-1,4-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタ-4,7-ジアニル、テトラヒドロピラニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,4-ジアゼピニル、キヌクリジニル、9-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.4]ノン-7-エニル、1,2-ジヒドロキナゾリニル、2,4,10-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-1,3,5,8-テトラエニルまたは2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[4.4.0]デカ-7,9,11-トリエニルまたはアゼピニル、ホモピペラジニル、1,4-オキサゼピニルまたは1-アザビシクロ[2.2.2]オクチルである。

40

【0025】

ヒドロキシアルキルは、例えば、CH₂OH；C₁₋₆アルコキシ(C₁₋₆)アルキル

50

は、例えば CH_3OCH_2 ; そして C_{1-6} アルコキシ (C_{1-6}) アルコキシは、例えば、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ である。ジアルキルアミノアルキルは、例えば $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ または $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{NCH}_2$ である。アミノ (C_{1-4} アルキル) は、例えば、 CH_2NH_2 である。アミノ (C_{1-4} アルコキシ) は、例えば、 OCH_2NH_2 である。 C_{1-4} アルキルアミノ (C_{1-4} アルコキシ) は、例えば、 $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{O}$ である。

【0026】

アリールは、例えば、フェニルまたはナフチルである。一局面においてアリールはフェニルである。アリール (C_{1-4} アルキル) は、例えば、ベンジルである。アリール (C_{1-4} アルコキシ) は、例えば、フェニルメトキシである。アリール (C_{1-4} アルキルチオ) は、例えば、フェニル CH_2S である。

【0027】

ヘテロアリールは、例えば、場合により 1 個以上の他の環 (これは炭素環式またはヘテロ環、および芳香族または非芳香族のいずれでもよい) に縮合してよい、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む、芳香族性 5 または 6 員環; またはその N - オキシド、またはその S - オキシドまたは S - ジオキシドである。ヘテロアリールは、例えば、フリル、チエニル (チオフエニルとしても既知)、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 3] - チアジアゾリル、[1, 2, 4] - トリアゾリル、[1, 2, 3] - トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾ[*b*]フリル (ベンズフリルとしても既知)、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンズフリル、ベンズ[*b*]チエニル (ベンゾチエニルまたはベンズチオフエニルとしても既知)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 2, 3 - ベンズトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 3 - ベンズチアゾリル、1, 2, 3 - ベンズチアジアゾリル、チエノ[3, 2 - *b*]ピリジン - 6 - イル、1, 2, 3 - ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ[1, 2, 3]チアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンズチアジアゾリル、ベンゾフラザン (2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾリルとしても既知)、キノキサリニル、ピラゾロピリジン (例えば 1 H - ピラゾロ[3, 4 - *b*]ピリジニルまたはピラゾロ[1, 5 - *a*]ピリジニル)、イミダゾピリジン (例えばイミダゾ[1, 2 - *a*]ピリジニルまたはイミダゾ[1, 2 - *a*] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリジニル)、ジヒドロピリド[2, 3 - *d*]ピリミジン (例えば 1, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - *d*]ピリミジニル)、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル (例えば [1, 6]ナフチリジニル、[1, 7]ナフチリジニルまたは [1, 8]ナフチリジニル)、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1 H - ピロロ[2, 3 - *b*]ピリジニル、チエノ[2, 3 - *b*]ピリジニル、チエノ[2, 3 - *b*]ピラジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - *a*]ピリミジニル、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - [1, 3]チアゾロ[3, 2 - *a*]ピリミジニルまたは 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンズフリル; またはその N - オキシド、またはその S - オキシドまたは S - ジオキシドである。

【0028】

本発明の一局面において、ヘテロアリールは、例えば、ピロリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、[1, 2, 4] - トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノキサリニル、ピラゾロピリジン (例えば 1 H - ピラゾロ[3, 4 - *b*]ピリジニルまたはピラゾロ[1, 5 - *a*]ピリジニル)、イミダゾピリジン (例えばイミダゾ[1, 2 - *a*]ピリジニルまたはイミダゾ[1, 2 - *a*] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリジニル)、ジヒドロピリド[2, 3 - *d*]ピリミジン (例えば 1, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - *d*]ピリミジニル)、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル (例えば [1, 6]ナフチリジニル、[1, 7]ナフチリジニルまたは [1, 8]ナフチリジニル)、1 H - ピロロ[2, 3 - *b*]ピリジニルまたは [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - *a*]ピリミジニル; またはその N - オキシドである。

【0029】

NHC(O) ヘテロアリールは、例えば、 NHC(O) ピリジニルである。ヘテロアリール (C_{1-4} アルキル) は、例えば、ピリジニル CH_2 である。

場合により置換されていてよいは、例えば、非置換部分または 1 個、2 個または 3 個の

10

20

30

40

50

置換基を担持する部分である。

【 0 0 3 0 】

一つの特定の局面において、本発明は、 R^1 が $NR^7C(O)R^8$ である式 (I) の化合物を提供する。

他の局面において、本発明は、 R^1 が NR^9R^{10} である式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 3 1 】

さらに別の局面において、本発明は、 R^7 が水素である式 (I) の化合物を提供する。

別の局面において、本発明は、 R^9 が水素である式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 3 2 】

さらに別の局面において、本発明は、 R^8 がアリールまたはヘテロアリール(上記の通り場合により置換されていてよい)、または $NR^{24}R^{25}$ で置換されている C_{3-6} シクロアルキルである式 (I) の化合物を提供する。

10

【 0 0 3 3 】

他の局面において、本発明は、 R^{10} がアリールまたはヘテロアリール(この何れも上記の通り場合により置換されていてよい)で置換されている C_{1-6} アルキル(例えば C_1 アルキル)である式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 3 4 】

さらに別の局面において、アリールは、例えば、フェニルである。

別の局面において、ヘテロアリールは、例えば、ピラゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニルまたは5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジニルである。

20

【 0 0 3 5 】

さらに別の局面において、アリールおよびヘテロアリールは場合により、例えば、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $NR^{29}R^{30}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルキル、アミノ(C_{1-4} アルキル)、ジ(C_{1-6})アルキルアミノ(C_{1-6})アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシル(C_{1-6} アルコキシ)、ヘテロシクリル(C_{1-6} アルコキシ)、 C_{1-6} アルコキシ(C_{1-6})アルコキシ、アミノ(C_{1-4} アルコキシ)、 C_{1-4} アルキルアミノ(C_{1-4} アルコキシ)(それ自体場合によりフェニルで置換されていてよい)またはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ(C_{1-4} アルコキシ)で置換

30

【 0 0 3 6 】

他の局面において、本発明は、 R^2 が水素である式 (I) の化合物を提供する。

さらに別の局面において、 R^3 がハロゲン(例えばフルオロ)本発明は、である式 (I) の化合物を提供する。

別の局面において、本発明は、 R^4 が水素である式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 3 7 】

さらに別の局面において、本発明は、 R^5 が $NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリル(それ自体上記の通り場合により置換されていてよい)で置換された C_{1-6} アルキル(例えば C_1 アルキル)であり；ここで、 R^{29} および R^{30} が、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである式 (I) の化合物を提供する。

40

【 0 0 3 8 】

他の局面において、ヘテロシクリルはピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニルまたはホモピペラジニルである。

【 0 0 3 9 】

さらに別の局面において、本発明は、 R^5 がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニルまたはホモピペラジニルで置換されたメチル、エチルまたはプロピルである式 (I) の化合物を提供する。

【 0 0 4 0 】

50

さらに別の局面において、本発明は、 R^5 がピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニルまたはホモピペラジニルで置換されたプロピルである式(I)の化合物を提供する。

【0041】

さらに別の局面において、本発明は、 R^5 が3-(ピペラジン-1-イル)プロピルである式(I)の化合物を提供する。

【0042】

さらに別の局面において、ヘテロシクリルは場合により C_{1-6} アルキルまたは $NR^{4,6}R^{4,7}$ で置換されていてよく；ここで、 $R^{4,6}$ および $R^{4,7}$ は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである。

【0043】

別の局面において、本発明は、 R^6 が水素、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)である式(I)の化合物を提供する。

【0044】

別の局面において、本発明は、 R^6 が水素、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)または場合によりヘテロシクリルで置換されていてよい C_{1-6} アルキルである式(I)の化合物を提供する。

【0045】

別の局面において、本発明は、 R^6 がヒドロキシまたは場合によりピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ホモモルホリニルまたはホモピペラジニルで置換されていてよい C_{1-6} アルキルである式(I)の化合物を提供する。

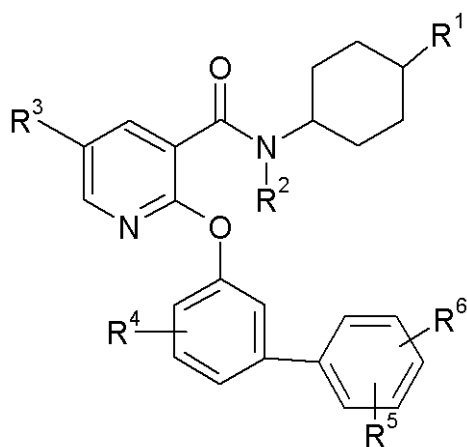
【0046】

別の局面において、本発明は、 R^6 が場合によりモルホリニルまたはホモモルホリニルで置換されていてよい C_{1-6} アルキルである式(I)の化合物を提供する。

【0047】

さらに別の局面において、本発明は、 R^5 基および R^6 基を担持するフェニル環が R^4 基を担持するフェニルに対してメタ位である、すなわち、直ぐ下に示す通りである式(I)の化合物を提供する：

【化4】



【0048】

他の局面において、本発明は、 R^6 が上記で定義した通りであり(例えばヒドロキシルまたはメトキシ；例えばヒドロキシル)そしてパラ位にあり、 R^5 がオルト位にある、すなわち、直ぐ下に示す通りである式(I)の化合物を提供する：

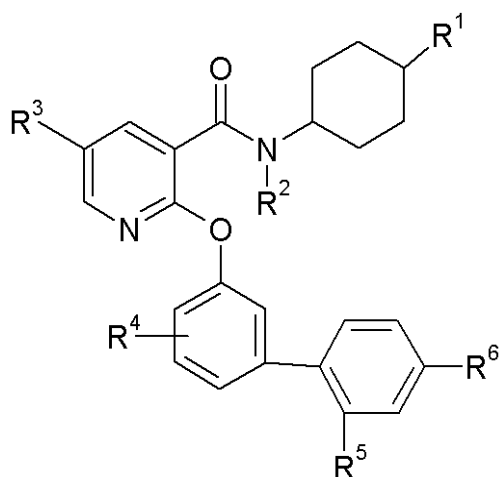
10

20

30

40

【化5】

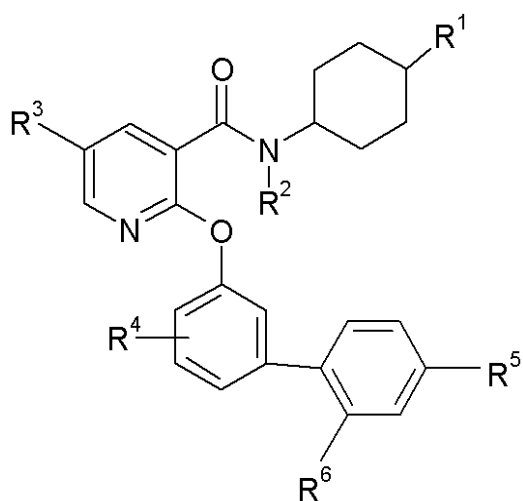


10

【0049】

他の局面において、本発明は、 R^6 が上記で定義した通りでありそしてオルト位にあり、 R^5 がパラ位にある、すなわち、直ぐ下に示す通りである式(I)の化合物を提供する：

【化6】



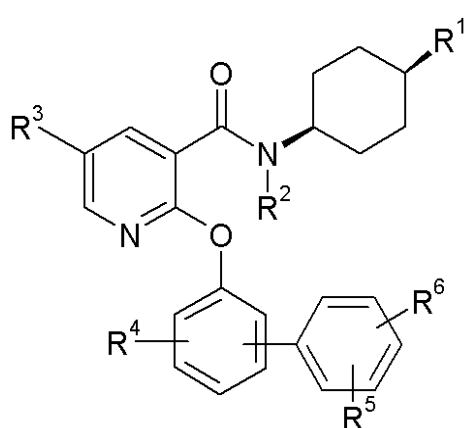
20

30

【0050】

さらに別の局面において、本発明は、置換基が式(I)のシクロヘキシル環上で*c i s*-配置である、すなわち、直ぐ下に示す通りである式(I)の化合物を提供する：

【化7】



40

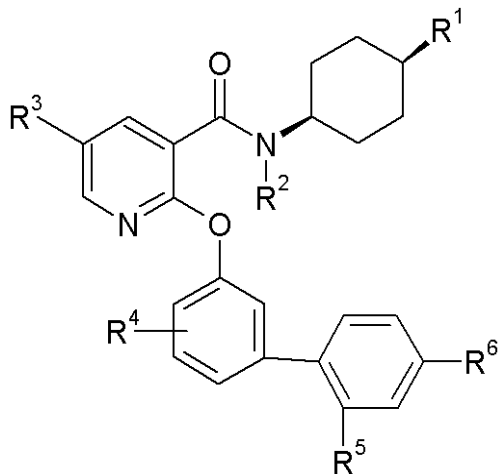
【0051】

別の局面において、本発明は、置換基が直ぐ下に示す通りに配置されている式(I)の化

50

化合物を提供する：

【化 8】



10

【 0 0 5 2 】

本発明の化合物を実施例に記載する。実施例の化合物の各々は、本発明のさらなる局面である。他の局面において本発明は、個々の実施例の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。さらに、個々の実施例の化合物が式(I)の化合物の塩であるとき、本発明は、さらに各親の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される異なる塩を提供する。

20

【 0 0 5 3 】

本発明の化合物は下記の通りに、当分野で既知の方法を適合して、または実施例に記載する製造法を使用してまたは適合して、製造できる。

【 0 0 5 4 】

本発明の別の局面は、以下に略記する方法 A、B、C、D または E のいずれかによる、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が、式(I)において定義した通りである式(I)の化合物の製造方法を提供する。

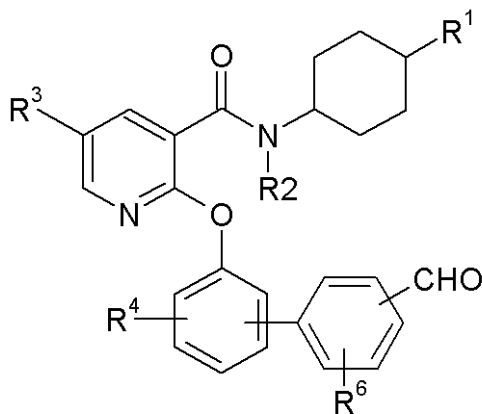
【 0 0 5 5 】

方法 A

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 が式(I)において定義した通りであり、そして R^5 が式(I)において定義した通りさらに $NR^{11}R^{12}$ またはヘテロシクリルで置換されている C_1 アルキルである式(I)の化合物は、式(II)

30

【化 9】



40

(II)

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は式(I)において定義した通りである。〕
の化合物と適当なアミン類の、還元的アミノ化条件下、例えば適当な還元剤を適当な酸触媒存在下、および適当な溶媒中、適当な乾燥剤の存在下または非存在下および適当な温度

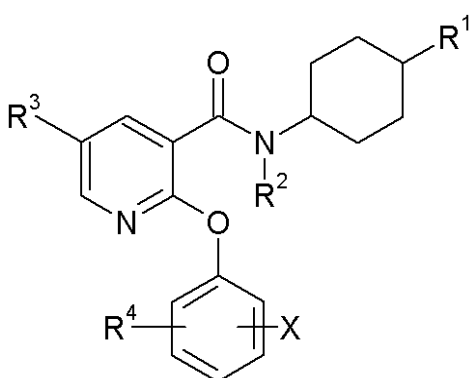
50

での反応により製造できる。適当な還元剤の例は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライドまたはナトリウムシアノボロヒドライドを含む。好ましくはナトリウムトリアセトキシボロヒドライドを使用する。適当な酸触媒の例は、酢酸、エタン酸またはプロパン酸のようなカルボン酸類を含む。好ましくは酢酸を使用する。適当な溶媒の例は、塩素化溶媒、例えばDCM、クロロホルム、または1,2-ジクロロエタン、またはエーテル類、例えばテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、グライムまたはジグライムを含む。好ましくはDCMを使用する。適当な乾燥剤の例は、モレキュラー・シーブ、硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを含む。好ましくは硫酸ナトリウムを使用する。本反応は環境温度乃至還流温度で行い得る。好ましくは環境温度を使用する。

10

【0056】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 が式(I)において定義した通りである式(II)の化合物は、式(IX)



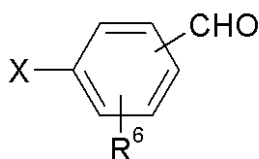
(IX)

20

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は式(I)において定義した通りであり、そしてXはブロマイド、アイオダイドまたはボロン酸ノエステル誘導体である。〕
の化合物と、式(X)

【化11】

30



(X)

〔式中、 R^6 は式(I)において定義した通りである。〕
の化合物の、クロスカップリング化学を使用した反応により製造できる。

【0057】

40

クロスカップリング反応条件の例は、一方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドであり、他方がボロン酸またはエステル誘導体であるパラジウム仲介クロスカップリング条件または両方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイド誘導体である銅触媒を使用するウルマン型カップリング条件を含む。適当なパラジウム仲介触媒、リガンド、塩、塩基および溶媒の例は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水またはアセトニトリル中の、パラジウムジアセテートまたはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドDCM複合体またはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン；トリガンドトリ-シクロヘキシルホスフィン、または2,2'-ビス-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはジ-t-ブチル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはトリ-t-ブチルホスフィン；と塩リン酸カリウム(K_3P

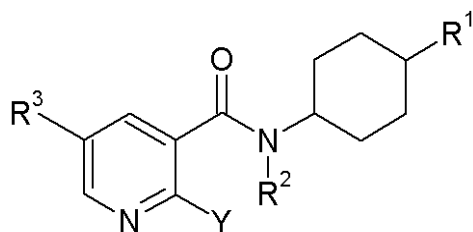
50

O₄)またはフッ化カリウムである。

【0058】

R¹、R²、R³およびR⁴が式(I)において定義した通りであり、そしてXがクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドである式(IX)の化合物は、式(XI)

【化12】



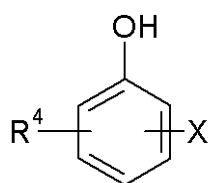
(XI)

10

〔式中、R¹、R²およびR³は式(I)において定義した通りであり、そしてYは適当な脱離基、例えばハロゲンである。〕

の化合物と、式(XII)

【化13】



(XII)

20

〔式中、R⁴は式(I)において定義した通りであり、そしてXはクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドである。〕

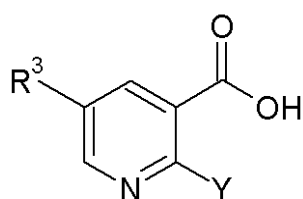
の化合物の、適当な溶媒と塩基および適当な温度を用いた反応により製造できる。適当な溶媒の例は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アルコール類、例えばエタノール、プロパノールまたはブタノールを含む。適当な塩基の例は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはトリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。温度は環境温度乃至還流温度の範囲である。好ましくは溶媒としてのDMFと塩基としての炭酸セシウムを60-70℃で使用する。

30

【0059】

R¹およびR²およびR³が式(I)において定義した通りであり、そしてYが適当な脱離基、例えばハロゲンである式(XI)の化合物は、式(XIII)

【化14】



(XIII)

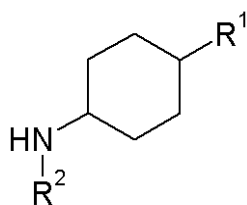
40

〔式中、R³は式(I)において定義した通りであり、そしてYは脱離基、例えばハロゲンである。〕

の化合物から、式(XIV)

50

【化 1 5】



(XIV)

〔式中、 R^1 および R^2 は式 (I) において定義した通りである。〕
 の化合物の適当なカップリング剤を適当な溶媒中適当な温度で用いる反応により製造できる。

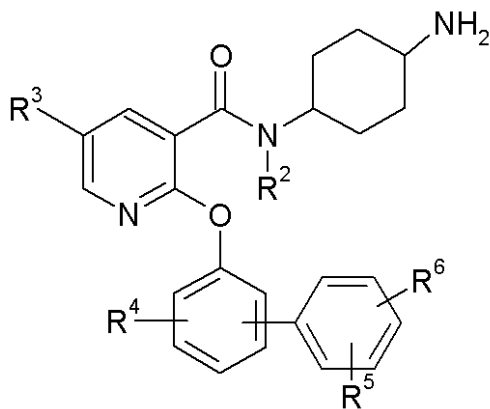
【0060】

適当なカップリング剤の例は、場合によりアミン、例えばトリエチルアミンまたは N, N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下の、H A T U、P Y B O P (登録商標)、P y B r O P (登録商標)、D C C I、C D I である。適当な溶媒の例は、塩素化溶媒、例えば D C M、クロロホルム、または 1, 2 - ジクロロエタン、またはエーテル類、例えばテトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4 - ジオキサン、グライムまたはジグライムまたはアルキルニトリル類、例えばアセトニトリルまたはブチロニトリルを含む。好ましくは H A T U を、アセトニトリル中、塩基として過剰な N - エチルジイソプロピルアミンを使用して、環境温度で使用する。

【0061】

方法 B

【化 1 6】



(III)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式 (I) において定義した通りである式 (I) の化合物は、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式 (I) において定義した通りである式 (III) の化合物と、適当なアシル化剤、例えば酸クロライド類または適当なカルボン酸類の適当なカップリング剤を用いた反応により R^1 が $N R^7 C(O) R^8$ である化合物を製造するか、または適当なスルホニルクロライド類と反応させて、 R^1 が $N R^7 S(O)_2 R^8$ である化合物を得るか、または適当なアルデヒド類を適当な還元的アミノ化条件で反応させて R^1 が $N R^9 R^{10} R^1$ である化合物を得る。

【0062】

適当なカップリング剤の例は、場合により過剰なアミン、例えばトリエチルアミンまたは N, N - ジイソプロピルエチルアミン存在下の、H A T U、P Y B O P (登録商標)、P y B r O P (登録商標)、D C C I、C D I である。適当な溶媒の例は、塩素化溶媒、例え

10

20

30

40

50

ばDCM、クロロホルム、または1,2-ジクロロエタン、またはエーテル類、例えばテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、グライムまたはジグライムまたはアルキルニトリル類、例えばアセトニトリルまたはブチロニトリルを含む。好ましくはHATUを、アセトニトリル中、塩基としてN-エチルジイソプロピルアミンを使用して、環境温度で使用する。

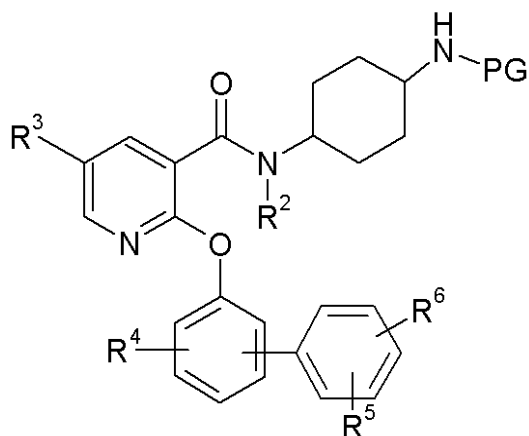
【0063】

適当な還元的アミノ化条件の例は、適当な酸触媒および適当な溶媒中、適当な乾燥剤の存在下または非存在下および適当な温度での適当な還元剤を含む。適当な還元剤の例は、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライドまたはナトリウムシアノボロハイドライドを含む。好ましくはナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを使用する。適当な酸触媒の例は、適当な酸触媒の例は、酢酸、エタン酸またはプロパン酸のようなカルボン酸類を含む。好ましくは酢酸を使用する。適当な溶媒の例は、塩素化溶媒、例えばDCM、クロロホルム、または1,2-ジクロロエタン、またはエーテル類、例えばテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、グライムまたはジグライムまたはアルコール類、例えばエタノール、プロパノールまたはブタノールを含む。好ましくはDCMを使用する。実適当な乾燥剤の例は、モレキュラー・シーブ、硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを含む。好ましくは硫酸ナトリウムを使用する。本反応は環境温度乃至還流温度で行い得る。好ましくは環境温度を使用する。

【0064】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りである式(III)の化合物は、式(XV)

【化17】



(XV)

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は式(I)において定義した通りであり、そしてPGは適当な保護基である。〕

の化合物から製造できる。適当な保護基の例は、tert-ブトキシカルボニル、トリフルオロアセトアミドまたはベンジルオキシカルボニルを含む。好ましくはtert-ブトキシカルボニルを使用する。

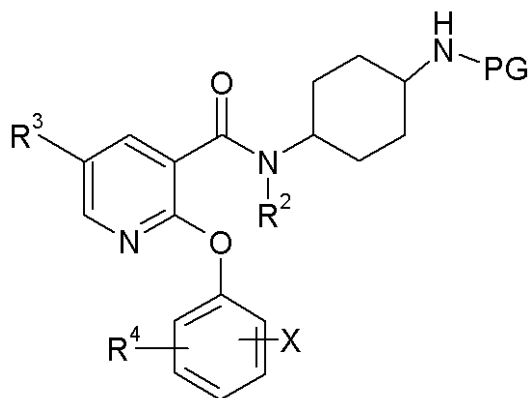
【0065】

適当な脱保護条件を用いる。例えばtert-ブトキシカルボニル保護基について、適当な酸性脱保護反応条件、例えば塩酸またはTFAを、溶媒、例えばDCMまたはテトラヒドロフランの存在下または非存在下で用いる。

【0066】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りである式(XV)の化合物は、式(XVII)

【化 18】



(XVII)

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 は式(I)において定義した通りであり、そしてXはクロライド、ブロマイド、アイオダイドまたはボロン酸/エステル誘導体である。〕

の化合物から、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りであり、そしてXがクロライド、ブロマイド、アイオダイドまたはボロン酸/エステル誘導体である式(V)の化合物との、クロスカップリング化学を使用した反応により製造できる。

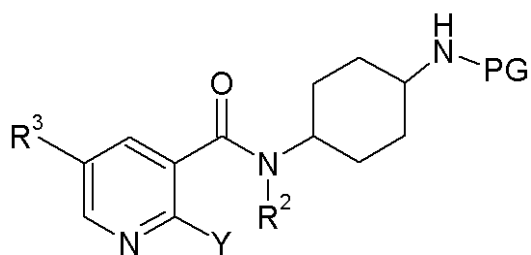
【0067】

クロスカップリング反応条件の例は、一方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドであり、他方がボロン酸またはエステル誘導体であるパラジウム仲介クロスカップリング条件または両方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイド誘導体である銅触媒を使用したウルマン型カップリング条件を含む。適当なパラジウム仲介触媒、リガンド、塩、塩基および溶媒の例は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水またはアセトニトリル中のパラジウムジアセテートまたはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドDCM複合体またはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン；トリリガンドトリ-シクロヘキシルホスフィン、または2,2'-ビス-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはジ-t-ブチル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはトリ-t-ブチルホスフィン；と塩リン酸カリウム(K_3PO_4)またはフッ化カリウムを含む。

【0068】

あるいは、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りである式(XV)の化合物、は、式(XVI)

【化 19】



(XVI)

〔式中、 R^2 および R^3 は式(I)において定義した通りであり、そしてYは脱離基、例えばハロゲンである。〕

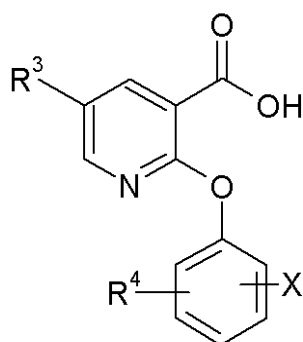
の化合物から、 R^4 、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りである式(VI)の化合物と適当な溶媒中、塩基および適当な温度での反応により製造できる。適当な溶媒の例は

、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アルコール類、例えばエタノール、プロパノールまたはブタノールを含む。適当な塩基の例は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはトリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。温度は環境温度乃至還流温度の範囲である。

【0069】

R^2 、 R^3 、 R^4 が式(I)において定義した通りであり、そしてXがクロライド、プロマイドまたはアイオダイドである式(XVII)の化合物は、式(XVIII)

【化20】

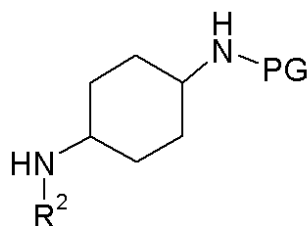


(XVIII)

〔式中、 R^3 および R^4 は式(I)において定義した通りであり、そしてXはクロライド、プロマイドまたはアイオダイドである。〕

の化合物から、式(XIX)

【化21】



(XIX)

〔式中、 R^2 は式(I)において定義した通りであり、そしてPGは適当な保護基である。〕

の化合物との、適当なカップリング剤を適当な溶媒中、適当な温度で用いる反応により製造できる。

【0070】

適当なカップリング剤の例は、場合により過剰なアミン、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン存在下の、HATU、PYBOP(登録商標)、PyBrop(登録商標)、DCCI、CDIを含む。適当な溶媒の例は、塩素化溶媒、例えばDCM、クロロホルム、または1,2-ジクロロエタン、またはエーテル類、例えばテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、グライムまたはジグライムまたはアルキルニトリル類、例えばアセトニトリルまたはブチロニトリルを含む。好ましくはHATUを、アセトニトリル中、塩基としての過剰なN-エチルジイソプロピルアミンを環境温度で使用して使用する。

【0071】

適当な保護基の例は、tert-ブトキシカルボニル、トリフルオロアセトアミドまたはベンジルオキシカルボニルを含む。好ましくはtert-ブトキシカルボニルを使用す

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 7 2 】

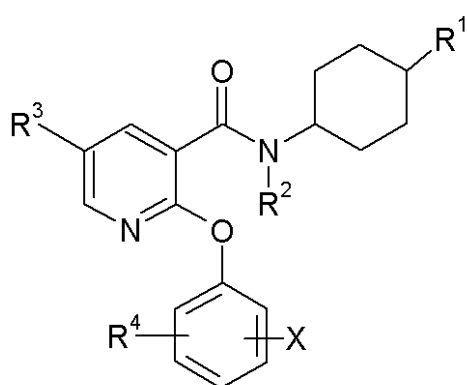
R^3 および R^4 が式 (I) において定義した通りであり、そして X がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドまたはボロン酸 / エステル誘導体 (deravative) である式 (XVIII) の化合物は、 R^3 が式 (I) において定義した通りであり、そして Y が脱離基、例えばハロゲンである式 (XIII) の化合物から、式 (XIII) の化合物を、適当な溶媒中、塩基および適当な温度で用いて製造する。適当な溶媒の例は、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アルコール類、例えばエタノール、プロパノールまたはブタノールを含む。適当な塩基の例は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはトリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミンまたは N, N - ジイソプロピルエチルアミンを含む。温度は環境温度乃至還流温度の範囲である。好ましくは溶媒としての DMF と塩基としての炭酸セシウムを 60 - 70 で使用する。

10

【 0 0 7 3 】

方法 C

【 化 2 2 】



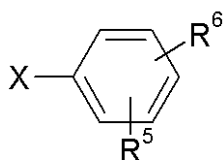
20

(IV)

30

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式 (I) において定義した通りである式 (I) の化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が式 (I) において定義した通りであり、そして X がクロライド、ブロマイド、アイオダイドまたはボロン酸 / エステル誘導体 (derative) である式 (IV) の化合物から、 R^4 および R^5 が式 (I) において定義した通りであり、そして X がクロライド、ブロマイド、アイオダイド、またはボロン酸 / エステル誘導体である式 (V)

【 化 2 3 】



40

(V)

の化合物との、適当なクロスカップリング反応条件での反応により製造できる。

【 0 0 7 4 】

クロスカップリング反応条件の例は、一方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドであり、他方がボロン酸またはエステル誘導体であるパラジウム仲介クロスカップリング条件または両方ともクロライド、ブロマイド、またはアイオダイド誘導体である銅触媒を使用するウルマン型カップリング条件を含む。適当なパラジウム仲介触媒、リガンド、

50

塩、塩基および溶媒の例は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水またはアセトニトリル中、パラジウムジアセテートまたはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドDCM複合体またはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン；トリガンドトリ-シクロヘキシルホスフィン、または2,2'-ビス-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはジ-t-ブチル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはトリ-t-ブチルホスフィン；と塩リン酸カリウム(K_3PO_4)またはフッ化カリウムを含む。

【0075】

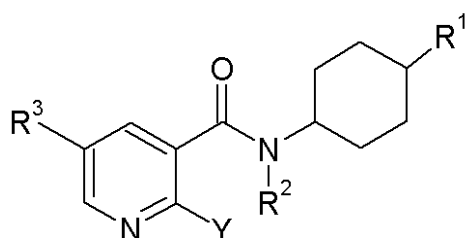
R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 が式(I)において定義した通りであり、そしてXがクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドである式(IV)の化合物は、 R^1 、 R^2 および R^3 が式(I)において定義した通りであり、そしてYが脱離基、例えばハロゲンである式(VI)の化合物から、 R^4 が式(I)において定義した通りであり、そしてXがクロライド、ブロマイド、アイオダイドである式(XII)の化合物と、適当な溶媒中、塩基および適当な温度を用いて製造できる。適当な溶媒の例は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アルコール類、例えばエタノール、プロパノールまたはブタノールを含む。適当な塩基の例は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはトリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。温度は環境温度乃至還流温度の範囲である。

【0076】

方法D

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りである式(I)の化合物は、式(VI)

【化24】

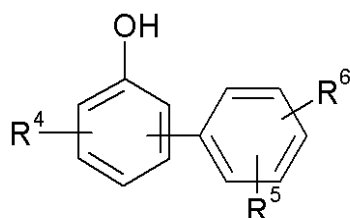


(VI)

〔式中、 R^1 、 R^2 、および R^3 は式(I)において定義した通りであり、Yは適当な脱離基、例えばハロゲンである。〕

の化合物から、 R^4 、 R^5 および R^6 が式(I)において定義した通りである下記式(VI)の化合物と、適当な溶媒中、塩基の存在下、適当な温度での反応により製造できる。適当な溶媒の例は、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アルコール類、例えばエタノール、プロパノールまたはブタノールを含む。適当な塩基の例は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたはトリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを含む。温度は環境温度乃至還流温度の範囲である。

【化 2 5】



(VI)

10

【 0 0 7 7 】

R^4 、 R^5 および R^6 が式 (I) において定義した通りである式 (VI) の化合物は、 R^4 が式 (I) において定義した通りであり、そして X がクロライド、ブロマイド、アイオダイドまたはボロン酸 / エステル誘導体である式 (XII) の化合物から、 R^5 および R^6 が式 (I) において定義した通りであり、そして X がブロマイド、アイオダイドまたはボロン酸 / エステル誘導体である式 (X) の化合物との、適当なクロスカップリング反応条件の反応により製造できる。

【 0 0 7 8 】

クロスカップリング反応条件の例は、一方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイドであり、他方がボロン酸またはエステル誘導体であるパラジウム仲介クロスカップリング条件または両方がクロライド、ブロマイドまたはアイオダイド誘導体である銅触媒を使用したウルマン型カップリング条件を含む。適当なパラジウム仲介触媒、リガンド、塩、塩基および溶媒の例は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、水またはアセトニトリル中のパラジウムジアセテートまたはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドDCM複合体またはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン；トリリガンドトリ-シクロヘキシルホスフィン、または2,2'-ビス-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはジ-t-ブチル-ホスフィノ-1,1'-ビフェニルまたはトリ-t-ブチルホスフィン；と塩リン酸カリウム(K_3PO_4)またはフッ化カリウムを含む。

20

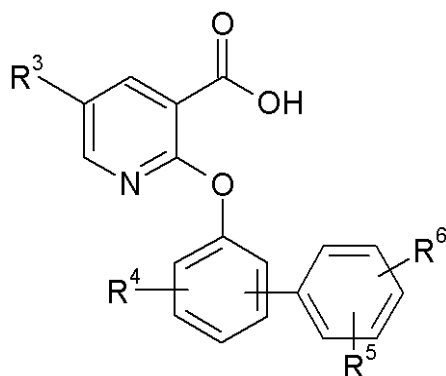
【 0 0 7 9 】

30

方法 E

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式 (I) において定義した通りである式 (I) の化合物は、式 (VII)

【化 2 6】

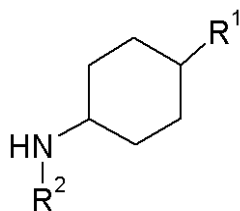


(VII)

40

〔式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は式 (I) において定義した通りである。〕
の化合物と、式 (VIII)

【化 27】



(VIII)

10

〔式中、 R^1 および R^2 は式 (I) において定義した通りである。〕
 の化合物の、適当なカップリング剤および溶媒および温度を使用した反応により製造できる。

【0080】

適当なカップリング剤の例は、場合により過剰なアミン、例えばトリエチルアミンまたは N,N -ジイソプロピルエチルアミン存在下の、 HATU 、 PYBOP (登録商標)、 PyBrop (登録商標)、 DCCI 、 CDI を含む。適当な溶媒の例は、塩素化溶媒、例えば DCM 、クロロホルム、または 1,2-ジクロロエタン、またはエーテル類、例えばテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、グライムまたはジグライムまたはアルキルニトリル類、例えばアセトニトリルまたはブチロニトリルを含む。好ましくは HATU を、アセトニトリル中、塩基としての過剰な N -エチルジイソプロピルアミンを環境温度で使用して使用する。

20

【0081】

上記 A-E のいずれの方法においても、芳香族性ハライド類、例えばクロライド類、ブロマイド類またはアイオダイド類を、 n -ブチルリチウム、または sec -ブチルリチウムまたは tert -ブチルリチウムを不活性溶媒、例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン低温で使用し、トリ-アルキル-ボレート、例えばトリメチルボレートでクエンチするハロゲン-リチウム交換を使用して、ボロン酸/エステル誘導体に容易に交換できることは注意すべきである。あるいは、芳香族性ハライド類、例えばクロライド類、ブロマイド類またはアイオダイド類のボロン酸/エステル誘導体への変換は、好ましくはパラジウム触媒およびジオキサボロラン、例えば 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)を使用して行う。例えば 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンおよび 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライド DCM 複合体をパラジウム触媒として、および 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)をジオキサボロランとして、溶媒としてのジメチルスルホキシド中、炭酸カリウムの存在下 80℃ で使用する。

30

【0082】

ボロン酸エステル誘導体を、標準酸または塩基加水分解条を環境温度乃至還流温度で、有機溶媒中、水性条件下で使用して、ボロン酸誘導体に変換できる。

40

【0083】

種々の中間体および特に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が式 (I) で定義した通りであり、 PG が適当な保護基であり、そして X および Y がハロゲンである式 (V)、(VIII)、(X)、(XII)、(XIII)(XIV) または (XIX) の化合物は市販されているか、文献において既知であるか、または既知文献法を使用してまたは文献に記載された方法の一般的な応用により製造できる。

【0084】

上記方法において、酸基またはヒドロキシまたは反応性の可能性のある基を保護することが望ましいかまたは必要であるかもしれない。適当な保護基およびそのような基の付加および除去法の詳細は、“Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd Edition (199

50

9) by Greene and Wutsに見ることができる。

【 0 0 8 5 】

他の局面において本発明は式(I)の化合物の製造方法を提供する。

さらに別の局面において、本発明は、本発明の化合物の製造に有用な中間体を提供する。

【 0 0 8 6 】

式(I)の化合物は、医薬としての、特に P D E 4 受容体活性のモジュレーターとしての活性を有し、炎症性疾患、喘息または C O P D の処置に有用であり得る。

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物により処置できる疾患の例は次のものである：

1. 呼吸器：次のものを含む気道の閉塞性疾患：気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬剤誘発性(アスピリンおよび N S A I D 誘発性を含む)および粉塵誘発性喘息、間欠性および持続性両方および全ての重症度の、および気道過敏反応性の他の理由を含む喘息；慢性閉塞性肺疾患(C O P D)；感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；原因不明線維化肺炎、特発性間質性肺炎、抗新生物治療および結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む慢性感染に合併する線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺脈管構造の血管炎および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌状態に関連する慢性咳、および医原性咳の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎、および血管運動性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む、通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻のポリープ症；一般的な風邪、および呼吸器多核体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(S A R S を含む)またはアデノウイルスによる感染を含む、急性ウイルス感染；または好酸球性食道炎；

【 0 0 8 8 】

2. 骨および関節：原発性、および、例えば、先天性股関節異形成症に二次性の両方を含む、骨関節症/骨関節症と関連するまたは含む関節炎(arthritides)；頸部および腰部脊椎炎、および背下部および頸部痛；リウマチ性関節炎およびスチル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および未分化脊椎関節症(spondyloarthritis)を含む血清反応陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎および他の感染関連関節症(arthrophathies)および骨障害、例えばポット病およびボンセ病を含む結核；尿酸塩痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアパタイト関連腱、滑液包および滑膜炎を含む、急性および慢性結晶誘発滑膜炎；ベーチェット病；原発性および二次性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局型強皮症；全身性エリテマトーデス、混合型結合組織疾患、および未分化結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性ミオパシー；リウマチ性多発筋痛症；どんな関節分布であれ、特発性炎症性関節炎(arthritides)および関連症候群、およびリウマチ熱およびその全身合併症を含む若年性関節炎；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャーク・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、およびウイルス感染、過敏症反応、クリオグロブリン、およびパラプロテインと関連する脈管炎を含む、脈管炎；背下部痛；家族性地中海熱、マッケル・ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱(Familial Hibernian Fever)、キクチ病；薬剤誘発性関節痛(arthralgias)、腱炎(tendonitis)、およびミオパシー；

【 0 0 8 9 】

3. 傷害[例えば運動傷害]または疾患による筋骨格障害の疼痛および結合組織リモデリング：関節炎(arthritides)(例えばリウマチ性関節炎、骨関節症、痛風または結晶性関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性または側頭下顎関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、ページェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合型結合組織障害、脊椎関節症または歯周疾患(例えば歯周炎)；

【 0 0 9 0 】

4. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎

10

20

30

40

50

縮性苔癬、壞疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病巣；固定薬疹を含む薬剤誘発性障害；

【0091】

5. 眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む、結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫性；網膜に影響する変性または炎症性障害；交感神経性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌および細菌を含む感染；

【0092】

6. 胃腸管：舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症；セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れて作用し得る食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎または湿疹)；

【0093】

7. 腹部：自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む肝炎；肝臓の線維症および硬変；胆嚢炎；急性および慢性両方の膵炎；

【0094】

8. 尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性)膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む、膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部炎症；ペイロニー病；勃起不全(男女両方)；

【0095】

9. 同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜の移植後のまたは輸血後の急性および慢性の；または慢性移植片対宿主病；

【0096】

10. CNS：アルツハイマー病およびCJDおよびnvcjdを含む他の認知症になる障害；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髄症候群；脳アテローム性動脈硬化症および脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節および骨疼痛、癌および腫瘍侵襲に起因する疼痛、糖尿病性、ヘルペス後、およびHIV関連ニューロパシーを含む神経障害性疼痛症候群を含む、急性および慢性疼痛(中枢起源であれ末梢起源であれ、急性、間欠性または持続性)；神経サルコイドーシス；悪性、感染性または自己免疫性過程の中枢および末梢神経系合併症；

【0097】

11. 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害；

【0098】

12. 炎症性または免疫学的要素を伴う他の障害；後天性免疫不全症候群(AIDS)、ハンセン病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群を含む；

【0099】

13. 心血管：冠血管および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症；心膜炎；心筋サルコイドを含む心筋炎、炎症性および自己免疫心筋症；虚血再灌流傷害；感染性(例えば梅毒性)を含む、心内膜炎、弁膜炎、および大動脈炎；脈管炎；深部静脈血栓症および静脈瘤の合併症を含む、静脈炎および血栓症を含む、近位および末梢静脈の障害；

【0100】

14. 腫瘍学：転移疾患および腫瘍再発、および新生物随伴症候群の予防および処置を含む、前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍および骨髄(白血病を含む)およびリンパ増殖系に影響する悪性腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む、一般的な癌の処置；または

【0101】

10

20

30

40

50

15. 胃腸管：セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、判定不能大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー、例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹。

【0102】

本発明のさらなる特性により、PDE4介在疾患状態を有する、またはリスクのある哺乳動物、例えばヒトにおける該疾患状態の処置方法であって、そのような処置を必要とする哺乳動物に治療的有効量の式(I)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を含む、方法が提供される。

【0103】

本発明はまた、治療に使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0104】

他の局面において本発明は、治療(例えばPDE4酵素活性の調節)に使用するための医薬の製造における、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0105】

本発明は、哺乳動物(例えばヒトにおける)次のものの処置に使用するための医薬の製造における、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する：

1. 呼吸器：次のものを含む気道の閉塞性疾患：気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発性、薬剤誘発性(アスピリンおよびNSAID誘発性を含む)および粉塵誘発性喘息、間欠性および持続性両方および全ての重症度の、および気道過敏反応性の他の理由を含む喘息；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎；気腫；気管支拡張症；嚢胞性線維症；サルコイドーシス；農夫肺および関連疾患；過敏性肺炎；原因不明線維化肺炎、特発性間質性肺炎、抗新生物治療および結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む慢性感染に合併する線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺脈管構造の血管炎性および血栓性障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌状態に関連する慢性咳、および医原性咳の処置を含む鎮咳活性；薬物性鼻炎、および血管運動性鼻炎を含む急性および慢性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む、通年性および季節性アレルギー性鼻炎；鼻のポリープ症；一般的な風邪、および呼吸器多核体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)またはアデノウイルスによる感染を含む、急性ウイルス感染；または好酸球性食道炎；

【0106】

2. 骨および関節：原発性、および、例えば、先天的股関節異形成症に二次性の両方を含む、骨関節症/骨関節症と関連するまたは含む関節炎(arthritides)；頸部および腰部脊椎炎、および背下部および頸部痛；リウマチ性関節炎およびスチル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎および未分化脊椎関節症(spondyloarthritis)を含む血清反応陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎および他の感染関連関節症(arthrophathies)および骨障害、例えばポット病およびポンセ病を含む結核；尿酸塩痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアパタイト関連腱、滑液包および滑膜炎を含む、急性および慢性結晶誘発滑膜炎；ベーチェット病；原発性および二次性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局型強皮症；全身性エリテマトーデス、混合型結合組織疾患、および未分化結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性ミオパシー；リウマチ性多発筋痛症；どんな関節分布であれ、特発性炎症性関節炎(arthritides)および関連症候群、およびリウマチ熱およびその全身合併症を含む若年性関節炎；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャーク・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発動脈炎、およびウイルス感染、過敏症反応、クリオグロブリン、およびパラプロテインと関連する脈管炎を含む、脈管炎；背下部痛；家族性地中海熱、マッケル・ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱(Familial Hibernian Fever)、キクチ病；薬剤誘発性関節痛(arthralgias)、腱炎(tendonitis)、およびミオパシー；

【0107】

3. 傷害[例えば運動傷害]または疾患による筋骨格障害の疼痛および結合組織リモデリング: 関節炎(arthritides)(例えばリウマチ性関節炎、骨関節症、痛風または結晶性関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性または側頭下顎関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、ページェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合型結合組織障害、脊椎関節症または歯周疾患(例えば歯周炎);

【0108】

4. 皮膚: 乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応; 植物および光皮膚炎; 脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、毒性紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑; 感染性および非感染性両方の蜂巣炎; 脂肪織炎; 皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病巣; 固定薬疹を含む薬剤誘発性障害;

【0109】

5. 眼: 眼瞼炎; 通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む、結膜炎; 虹彩炎; 前部および後部ブドウ膜炎; 脈絡膜炎; 自己免疫性; 網膜に影響する変性または炎症性障害; 交感神経性眼炎を含む眼炎; サルコイドーシス; ウイルス、真菌および細菌を含む感染;

【0110】

6. 胃腸管: 舌炎、歯肉炎、歯周炎; 逆流性を含む食道炎; 好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症; セリアック病、過敏性腸症候群、および腸から離れて作用し得る食物関連アレルギー(例えば偏頭痛、鼻炎または湿疹);

【0111】

7. 腹部: 自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む肝炎; 肝臓の線維症および硬変; 胆嚢炎; 急性および慢性両方の膵炎;

【0112】

8. 尿生殖器: 間質性および糸球体腎炎を含む腎炎; ネフローゼ症候群; 急性および慢性(間質性)膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む、膀胱炎; 急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎; 外陰部炎症; ペイロニー病; 勃起不全(男女両方);

【0113】

9. 同種移植片拒絶反応: 例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜の移植後のまたは輸血後の急性および慢性の; または慢性移植片対宿主病;

【0114】

10. CNS: アルツハイマー病およびCJDおよびnvCJDを含む他の認知症になる障害; アミロイド症; 多発性硬化症および他の脱髄症候群; 脳アテローム性動脈硬化症および脈管炎; 側頭動脈炎; 重症筋無力症; 内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節および骨疼痛、癌および腫瘍侵襲に起因する疼痛、糖尿病性、ヘルペス後、およびHIV関連ニューロパシーを含む神経障害性疼痛症候群を含む、急性および慢性疼痛(中枢起源であれ末梢起源であれ、急性、間欠性または永続性); 神経サルコイドーシス; 悪性、感染性または自己免疫性過程の中核および末梢神経系合併症;

【0115】

11. 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害;

【0116】

12. 炎症性または免疫学的要素を伴う他の障害; 後天性免疫不全症候群(AIDS)、ハンセン病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群を含む;

【0117】

13. 心血管: 冠血管および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症; 心膜炎; 心筋サルコイドを含む心筋炎、炎症性および自己免疫心筋症; 虚血再灌流傷害; 感染性(例え

10

20

30

40

50

ば梅毒性)を含む、心内膜炎、弁膜炎、および大動脈炎；脈管炎；深部静脈血栓症および静脈瘤の合併症を含む、静脈炎および血栓症を含む、近位および末梢静脈の障害；

【0118】

14. 腫瘍学：転移疾患および腫瘍再発、および新生物随伴症候群の予防および処置を含む、前立腺、乳房、肺、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍および骨髓(白血病を含む)およびリンパ増殖系に影響する悪性腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む、一般的な癌の処置；または

【0119】

15. 胃腸管：セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、判定不能大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー、例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹。

10

【0120】

さらなる局面において本発明は、喘息{例えば気管支、アレルギー性、内因性、外因性または粉塵喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば遅発型喘息または気道過敏反応性)}；またはCOPDの処置に使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0121】

さらに他の局面において式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、COPDの処置に有用である。

20

【0122】

本発明はまた、喘息{例えば気管支、アレルギー性、内因性、外因性または粉塵喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば遅発型喘息または気道過敏反応性)}；またはCOPDの処置にし由生するための医薬の製造における、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0123】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、哺乳動物、例えばヒトの処置に使用するために、該成分は、通常標準薬務に従い、医薬組成物として製剤される。それ故、他の局面において本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩(活性成分)、および薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、医薬組成物を提供する。

30

【0124】

さらなる局面において本発明は、活性成分と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、該組成物の製造方法を提供する。投与方式によって、本医薬組成物は、例えば、0.05~99%w(重量パーセント)、例えば0.05~80%w、例えば0.10~70%w、例えば0.10~50%wの活性成分を含み、全ての重量パーセントは総組成物に基づく。

【0125】

本発明の医薬組成物は、処置を望む疾患状態のために標準的な方法で、例えば局所(例えば肺および/または気道または皮膚に)、吸入、経口、直腸または非経腸投与で投与し得る。これらの目的のために、本発明の化合物を当分野で既知の手段により製剤し得る。適当な本発明の医薬組成物は、単位形態の経口投与に適当なもの、例えば0.1mg~1gの活性成分を含む錠剤またはカプセル剤である。

40

【0126】

各患者に、例えば、0.001mgkg⁻¹~100mgkg⁻¹の用量を投与してよく、例えば0.1mgkg⁻¹~20mgkg⁻¹の範囲の活性成分を、例えば、1日1~4回投与する。

【0127】

本発明は、さらに、記載の状態の1種以上の処置のために、本発明の化合物もしくは本発明の化合物を含む医薬組成物または製剤を、他の1種または複数種の治療剤と同時にまたは連続して、または、組み合わせ製剤として投与することを含む、組み合わせ治療に関

50

する。

【0128】

特に、ウマチ性関節炎、骨関節症、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、乾癬、および炎症性腸疾患のような(しかしこれに限定されない)炎症性疾患の処置のために、本発明の化合物を以下の薬剤と組み合わせ得る。

【0129】

局所適用であれ全身適用であれ非選択的シクロオキシゲナーゼCOX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えばナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリダク、アザプロパゾン、ピラゾロン、例えばフェニルブタゾン、サリチレート、例えばアスピリン)を含む非ステロイド性抗炎症剤(以後NSAID)；選択的COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ(lumaprocoxib)、パレコキシブおよびエトリコキシブ)；シクロオキシゲナーゼ阻害性一酸化窒素ドナー(CINOD)；グルココルチコステロイド(局所、経口、筋肉内、静脈内、または関節内経路のいずれで投与するものであれ)；メトトレキサート；レフルノミド；ヒドロキシクロロキン；d-ペニシラミン；オーラノフィンまたは他の非経腸または経口金製剤；鎮痛剤；ジアセレイン；関節内治療、例えばヒアルロン酸誘導体；および栄養補助食品、例えばグルコサミン。

【0130】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、アルファ-、ベータ-、およびガンマ-インターフェロン；インシュリン様増殖因子I型(IGF-1)；インターロイキン(IL)1~17を含むIL、およびインターロイキンアンタゴニストまたはアナキンラのような阻害剤；腫瘍壊死因子アルファ(TNF-)阻害剤、例えば抗TNFモノクローナル抗体(例えばインフリキシマブ；アダリムマブ、およびCDP-870)および免疫グロブリン分子(例えばエタネルセプト)を含むTNF受容体アンタゴニストならびに低分子量剤、例えばベントキシフィリンを含むサイトカインもしくはサイトカイン機能のアゴニストまたはアンタゴニスト(サイトカインシグナル伝達経路に作用するもの、例えばSOCシステムのもジュレーター)の組み合わせに関する。

【0131】

加えて、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、Bリンパ球(例えばCD20(リツキシマブ)、MRA-aIL16RおよびTリンパ球、CTLA4-Ig、HuMax IL-15)を標的とするモノクローナル抗体の組み合わせに関する。

【0132】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ケモカイン受容体機能のもジュレーター、例えばCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーについて)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーについて)およびC-X₃-CファミリーについてCX₃CR1のアンタゴニストの組み合わせに関する。

【0133】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ドキシサイクリンのような薬剤を含む、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害剤、すなわち、ストロメライシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ、ならびにアグリカナーゼ；例えばコラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメライシン-1(MMP-3)、ストロメライシン-2(MMP-10)、およびストロメライシン-3(MMP-11)およびMMP-9およびMMP-12の組み合わせに関する。

【0134】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リボキシゲナ

10

20

30

40

50

ーゼ活性化タンパク質(F L A P)アンタゴニスト、例えば；ジロートン；ABT-761；フェンレウトン；テボキサリン；Abbott-79175；Abbott-85761；N - (5 - 置換) - チオフェン - 2 - アルキルスルホンアミド；2,6 - ジ - t e r t - ブチルフェノールヒドラゾン；メトキシテトラヒドロピラン、例えばZeneca ZD-2138；化合物SB-210661；ピリジニル置換2 - シアノナフタレン化合物、例えばL-739,010；2 - シアノキノリン化合物、例えばL-746,530；またはインドールまたはキノリン化合物、例えばMK-591、MK-886、およびBAY x 1005の組み合わせに関する。

【 0 1 3 5 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および受容体アンタゴニストと、フェノチアジン - 3 - イル類、例えばL-651,392；アミジノ化合物、例えばCGS-25019c；ベンゾキサリルアミン、例えばオンタゾラスト；ベンゼンカルボキシミドアミド、例えばBI IL 284/260；および化合物、例えばザフィルカスト、アブルカスト(a blukast)、モンテルカスト、プラナルカスト、ベルルカスト(verlukast)(M K - 6 7 9)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP 45715A)、およびBAY x 7195から成る群から選択される、ロイコトリエン(L T)B 4、L T C 4、L T D 4、およびL T E 4の受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

10

【 0 1 3 6 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、ホスホジエステラーゼ(P D E)阻害剤、例えばテオフィリンおよびアミノフィリンを含むメチルキサンタニン；アイソフォームP D E 4 D阻害剤を含むP D E 4阻害剤またはP D E 5阻害剤を含む、選択的P D Eアイソザイム阻害剤の組み合わせに関する。

20

【 0 1 3 7 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、経口的、局所的または非経腸的に適用される；ヒスタミン1型受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリバステイン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバステイン、クロルフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、またはミゾラスチンの組み合わせに関する。

【 0 1 3 8 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、プロトンポンプ阻害剤(例えばオメプラゾール)または胃保護性ヒスタミン2型受容体アンタゴニストの組み合わせに関する。

30

【 0 1 3 9 】

本発明は、さらに、本発明の化合物と、ヒスタミン4型受容体のアンタゴニストの組み合わせに関する。

【 0 1 4 0 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、アルファ - 1 / アルファ - 2 アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交感神経刺激剤、例えばプロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリンヒドロクロライド、オキシメタゾリンヒドロクロライド、テトラヒドロゾリンヒドロクロライド、キシロメタゾリンヒドロクロライド、トラマゾリンヒドロクロライドまたはエチルノルエピネフリンヒドロクロライドの組み合わせに関する。

40

【 0 1 4 1 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、ムスカリン受容体(M 1、M 2、およびM 3)アンタゴニストを含む抗コリン剤、例えばアトロピン、ヒョスチン、グリコピロレート、イプラトロピウムプロマイド、チオトロピウムプロマイド、オキシトロピウムプロマイド、ピレンゼピンまたはテレンゼピンの組み合わせに関する。

【 0 1 4 2 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物と、ベータ - アドレナリン受容体アゴニスト(

50

ベータ受容体サブタイプ 1 - 4 を含む)、例えばイソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ピトルテロールメシレート、インダカテロール、またはピルブテロール、またはそのキラルエナンチオマーの組み合わせに関する。

【 0 1 4 3 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、クロモン、例えばクロモグリク酸ナトリウムまたはネドクロミルナトリウムの組み合わせに関する。

【 0 1 4 4 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、グルココルチコイド、例えばフルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾンの組み合わせに関する。

10

【 0 1 4 5 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、核ホルモン受容体を調節する薬剤、例えば P P A R の組み合わせに関する。

【 0 1 4 6 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、免疫グロブリン(I g)または I g 製剤またはアンタゴニストまたは I g 機能を調節する抗体、例えば抗 I g E (例えばオマリズマブ)の組み合わせに関する。

【 0 1 4 7 】

20

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、他の全身的または局所的に適用される抗炎症剤、例えばサリドマイドまたはその誘導体、レチノイド、ジトラノールまたはカルシポトリオールとの組み合わせに関する。

【 0 1 4 8 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、アミノサリチレートおよびスルファピリジン、例えばスルファサラジン、メサラジン、バルサラジド、およびオルサラジン；および免疫調節剤、例えばチオプリン、およびコルチコステロイド、例えばブデソニドの組み合わせとの組み合わせに関する。

【 0 1 4 9 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、抗細菌剤、例えばペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、ベータ - ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾール、吸入アミノグリコシド；アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、ザナミビル(zanamavir)およびオセルタミビル(oseltamavir)を含む抗ウイルス剤；プロテアーゼ阻害剤、例えばインジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、およびサキナビル；ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばジダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタピンまたはジドブジン；または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばネビラピンまたはエファビレンツの組み合わせに関する。

30

【 0 1 5 0 】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、心血管剤、例えばカルシウムチャネルブロッカー、ベータ - アドレナリン受容体ブロッカー、アンギオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤、アンギオテンシン - 2 受容体アンタゴニスト；脂質低下剤、例えばスタチンまたはフィブラート；血液細胞形態学のモジュレーター、例えばペントキシフィリン；血栓溶解、または抗凝血剤、例えば血小板凝集阻害剤の組み合わせに関する。

40

【 0 1 5 1 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、C N S 剤、例えば抗鬱剤(例えばセルトラリン)、抗パーキンソン剤(例えばデプレニル、L - ドーパ、ロピニロール、プラミベキソール、M A O B 阻害剤、例えばセレギリン(selegine)およびラサギリン、c o m P 阻害剤、例えばタスマール、A - 2 阻害剤、ドーパミン再取り込

50

み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニストまたは神経型一酸化窒素合成酵素の阻害剤)、または抗アルツハイマー剤、例えばドネペジル、リバスチグミン、タクリン、COX-2阻害剤、プロペントフィリンまたはメトリホナーの組み合わせに関する。

【0152】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、急性または慢性疼痛処置剤、例えば中枢性にまたは末梢性に作用する鎮痛剤(例えばオピオイドまたはその誘導体)、カルバマゼピン、フェニトイン、バロプロ酸ナトリウム、アミトリプチリン(amitryptiline)または他の抗鬱剤、パラセタモール、または非ステロイド性抗炎症剤の組み合わせに関する。

10

【0153】

本発明は、さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、非経腸的または局所的に適用される(吸入を含む)局所麻酔剤、例えばリグノカインまたはその誘導体の組み合わせに関する。

【0154】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた、ホルモン剤、例えばラロキシフェン、またはビホスホネート、例えばアレンドロネートを含む、抗骨粗鬆症剤と組み合わせても使用できる。

【0155】

本発明は、なおさらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と：(i)トリプターゼ阻害剤；(ii)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(iii)インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；(iv)IMPDH阻害剤；(v)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；(vi)カテプシン；(vii)キナーゼ阻害剤、例えばチロシンキナーゼ(例えばBtk、Itk、Jak3またはMAP、例えばゲフィチニブまたはメシル酸イマチニブ)、セリン/スレオニンキナーゼ(例えばMAPキナーゼ阻害剤、例えばp38、JNK、タンパク質キナーゼA、BまたはC、またはIKK)、または細胞サイクルに関与するキナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ)の阻害剤；(viii)グルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；(ix)キニン-B₁-またはB₂-受容体アンタゴニスト；(x)抗痛風剤、例えばコルヒチン；(xi)キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えばアロプリノール；(xii)尿酸排泄促進剤、例えばプロベネシド、スルフィンピラゾンまたはベンズプロマロン；(xiii)成長ホルモン分泌促進物質；(xiv)トランスフォーミング増殖因子(TGF)；(xv)血小板由来増殖因子(PDGF)；(xvi)線維芽細胞増殖因子、例えば塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；(xvii)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；(xviii)カプサイシンクリーム；(xix)タキキニンNK₁またはNK₃受容体アンタゴニスト、例えばNK₁-608C、SB-233412(タルネタント)またはD-4418；(xx)エラスターゼ阻害剤、例えばUT-77またはZD-0892；(xxi)TNF-α変換酵素阻害剤(TACE)；(xxii)誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)阻害剤；(xxiii)TH2細胞上に発現される化学誘引物質受容体相同分子(例えばCRTH2アンタゴニスト)；(xxiv)P38阻害剤；(xxv)トール様受容体(TLR)の機能を調節する薬剤、(xxvi)プリン作動性受容体の機能を調節する薬剤、例えばP2X7；(xxvii)転写因子活性化阻害剤、例えばNFκB、API、またはSTATSまたは；(xxviii)非ステロイド性グルココルチコイド受容体(GR)受容体アゴニストの組み合わせに関する。

20

30

40

【0156】

さらなる態様において、本発明は、上記の通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩である第一活性成分、および：

- ・ 2アドレナリン受容体アゴニスト、
- ・ ケモカイン受容体機能のモジュレーター、
- ・ キナーゼ機能の阻害剤、
- ・ プロテアーゼ阻害剤、

50

- ・ ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、
- ・ 抗コリン剤、および
- ・ 非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト

から選択される、少なくとも1個のさらなる活性成分を組み合わせる含む、医薬品を提供する。

【0157】

この態様の医薬品は、例えば、第一およびさらなる活性成分を混合して含む、医薬組成物であり得る。あるいは、本医薬品は、例えば、第一およびさらなる活性成分を、それを必要とする患者に同時に、連続的にまたは別々に投与するのに適当な別々の医薬製剤で含み得る。

【0158】

この態様の医薬品は、呼吸器疾患、例えば喘息、COPDまたは鼻炎の処置に特に有用である。

【0159】

この態様の医薬品において使用し得る₂-アドレナリン受容体アゴニストは、メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール(例えば硫酸塩として)、フォルモテロール(例えばフマル酸塩として)、サルメテロール(例えばキシナホ酸塩として)、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロール(例えばメシル酸塩として)、ピルブテロールまたはインダカテロールを含む。この態様の₂-アドレナリン受容体アゴニストは、長時間作用型₂-アゴニスト、例えばサルメテロール(例えばキシナホ酸塩として)、フォルモテロール(例えばフマル酸塩として)、パンブテロール(例えば塩酸塩として)、カルモテロール(TA 2005、化学的に2(1H)-キノロン、8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-[[2-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチルエチル]-アミノ]エチル]-モノヒドロクロライド、[R-(R*, R*)])として同定、また、Chemical Abstract Service Registry Number 137888-11-0により同定され、そして米国特許4,579,854にも記載)、インダカテロール(CAS no 312753-06-3; QAB-149)、ホルムアニリド誘導体、例えばWO 2002/76933に記載の3-(4-{[6-((2R)-2-[3-(ホルミルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-ヒドロキシエチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド誘導体、例えばWO 2002/88167に記載の3-(4-{[6-((2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシ-メチル)フェニル]エチル}アミノ)-ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド、WO 2003/042164およびWO 2005/025555に記載のアリアルアニリン受容体アゴニスト、WO 2004/032921およびUS 2005/222144に記載のインドール誘導体、および化合物GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444およびGSK 678007を含む。

【0160】

この態様の医薬品において使用し得るケモカイン受容体機能のモジュレーターは、CCR1受容体アンタゴニストを含む。

【0161】

この態様の医薬品において使用し得るキナーゼ機能の阻害剤は、p38キナーゼ阻害剤およびIKK阻害剤を含む。

【0162】

この態様の医薬品において使用し得るプロテアーゼ阻害剤は、好中球エラスターゼの阻害剤またはMMP12の阻害剤を含む。

【0163】

この態様の医薬品において使用し得るステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニストは、ブデソニド、フルチカゾン(例えばプロピオン酸エステルとして)、モメタゾン(例えばフロ酸エステルとして)、ベクロメタゾン(例えば17-プロピオン酸または17,21-ジプロピオン酸エステルとして)、シクレソニド、ロテプレドノール(例えばエタボナートとして)、エチプレドノール(例えばジクロアセテートとして)、トリアムシノロン(例

10

20

30

40

50

例えばアセトニドとして)、フルニソリド、ゾチカゾン(zoticasone)、フルモキシニド(flumoxonide)、ロフレボニド、ブチキシコート(例えばプロピオン酸エステルとして)、プレドニゾロン、プレドニゾン、チブレダン(tipredane)、ステロイドエステル類、例えば6,9-ジフルオロ-17-[(2-フランカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸-フルオロメチルエステル、6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸-(2-オキシ-テトラヒドロ-フラン-3-S-イル)エステルおよび6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸-フルオロメチルエステル、DE 4 1 2 9 5 3 5に従うステロイドエステル類、WO 2 0 0 2 / 0 0 6 7 9、WO 2 0 0 5 / 0 4 1 9 8 0に従うステロイド、またはステロイドGSK 870086、GSK 685698およびGSK 799943を含む。

【0164】

この態様に従う医薬品において使用し得る抗コリン剤の例は、例えばムスカリン受容体アンタゴニスト(例えばM1、M2またはM3アンタゴニスト、例えばM3アンタゴニスト)例えばイプラトロピウム(例えば臭化物として)、チオトロピウム(例えば臭化物として)、オキシトロピウム(例えば臭化物として)、トルテロジン、ピレンゼピン、テレンゼピン、グリコピロニウムブロマイド(例えばR,R-グリコピロニウムブロマイドまたはR,S-およびS,R-グリコピロニウムブロマイド混合物);メペンゾラート(mepensolate)(例えば臭化物として)、キヌクリジン誘導体、例えばUS 2 0 0 3 / 0 0 5 5 0 8 0に記載の3(R)-(2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニア-ピシクロ[2.2.2]オクタンプロマイド、WO 2 0 0 3 / 0 8 7 0 9 6およびWO 2 0 0 5 / 1 1 5 4 6 7およびDE 1 0 0 5 0 9 9 5に記載のキヌクリジン誘導体;またはGSK 656398またはGSK 961081を含む。

【0165】

この態様に従う医薬品において使用し得る非ステロイド性グルココルチコイド受容体アンタゴニストの例は、WO 2 0 0 6 / 0 4 6 9 1 6に記載のものを含む。

【0166】

本発明の化合物は癌の治療のための既存の治療剤と組み合わせても使用でき、例えば適当な薬剤は次のものを含む:

(i)内科的腫瘍学で使用されている、抗増殖性/抗新生物剤またはその組み合わせ、例えばアルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、窒素マスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンまたはニトロソウレア);代謝拮抗剤(例えば葉酸代謝拮抗剤、例えばフルオロピリミジン、例えば5-フルオロウラシルまたはテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタピンまたはパクリタキセル);抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンまたはミトラマイシン);有糸分裂阻害剤(例えばピンカアルカロイド、例えばピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシンまたはビノレルビン、またはタキソイド、例えばタキソールまたはタキソテル);またはトポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシン、例えばエトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンまたはカンプトテシン);

(ii)細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンまたはヨードキシフェン)、エストロゲン受容体下方調節剤(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミドまたはシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えばゴセレリン、ロイプロレリンまたはブセレリン)、プロゲステロゲン(例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールまたはエキセメスタンのような)または5-レダクターゼ阻害剤、例

10

20

30

40

50

えばフィナステリド；

(iii) 癌細胞侵襲を阻害する薬剤(例えばメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばマリマスタットまたはウロキナーゼプラスミノーゲンアクティベーター受容体機能の阻害剤)；

(iv) 増殖因子機能阻害剤、例えば：増殖因子抗体(例えば抗 *erb* b 2 抗体トラスツマブ、または抗 *erb* b 1 抗体セツキシマブ[C 2 2 5])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、上皮細胞増殖因子ファミリー阻害剤(例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば *N* - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロボキシ)キナゾリン - 4 - アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、*N* - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ、OSI-774) または 6 - アクリルアミド - *N* - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キナゾリン - 4 - アミン(CI 1033))、血小板由来増殖因子ファミリー阻害剤、または肝細胞増殖因子ファミリー阻害剤；

【0167】

(v) 抗血管新生剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の作用を阻止するもの(例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、WO 9 7 / 2 2 5 9 6、WO 9 7 / 3 0 0 3 5、WO 9 7 / 3 2 8 5 6 または WO 9 8 / 1 3 3 5 4 に開示の化合物)、または他の機構により働く化合物(例えばリノミド(linomide)、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ 機能またはアンジオスタチンの阻害剤)；

(vi) 血管傷害剤、例えばコンプレタスタチン A 4、または WO 9 9 / 0 2 1 6 6、WO 0 0 / 4 0 5 2 9、WO 0 0 / 4 1 6 6 9、WO 0 1 / 9 2 2 2 4、WO 0 2 / 0 4 4 3 4 または WO 0 2 / 0 8 2 1 3 に開示の化合物；

(vii) アンチセンス治療に使用する薬剤、例えば上記の標的の一つに指向するもの、例えば ISIS 2503、抗 *ras* アンチセンス；

(viii) 遺伝子治療アプローチ、例えば異常遺伝子、例えば異常 *p53* または異常 *BRC A 1* または *BRC A 2* を置換するためのアプローチ、GDEPT(遺伝子指向酵素プロドラッグ治療)アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するものおよび化学療法または放射線療法に対する患者耐容性を増加させるアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子治療；または

(ix) 免疫治療アプローチ、例えば患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるエキソビボおよびインビボアプローチ、例えば、サイトカイン、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T細胞アネルギーを低下させるアプローチ、トランスフェクト免疫細胞、例えばサイトカイントランスフェクト樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用するアプローチおよび抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ。

【0168】

ここで本発明を次の非限定的実施例によりさらに説明し、その中で特記しない限り次のことが当てはまる：

(i) 記載されているとき、 ^1H NMR データが引用され、主構造決定的プロトンのデータ値の形であり、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で示されており、300 MHz または 400 MHz で、特記しない限り溶媒として過重水素過 $\text{DMSO}-d_6$ ($\text{C}_2\text{D}_5\text{SOCD}_3$) または CDCl_3 を使用して測定した；

(ii) マススペクトル(MS)は、70電子ボルトの電子エネルギーで、化学イオン化(CI)モードで、直接暴露プローブを使用して行った。示されるとき、イオン化は電子スプレーイオン化(ESI)、または大気圧化学イオン化(APCI)、またはマルチモードイオン化、ESIイオン化とAPCIの組合せにより行った。 m/z の値が記載されているとき、一般に親マスを示すイオンのみを記載し、引用されるイオンは正または負のマスイオンである： $[M]^+$ 、 $[M+H]^+$ または $[M-H]^+$ ；

(iii) 実施例および方法の表題および副題化合物は、CambridgeSoft CorporationのStruct=Name 9.0.7を使用して命名した。

(iv)特に断らない限り、逆相HPLCをSymmetryTM、またはXterraTM、SunfireTM、X-bridgeTM逆相シリカカラムを使用して行い、全てWaters Corpから入手可能である。

(v)全ての実施例は、特にことわらない限りHPLC後モノまたはビス-トリフルオロ(trifluor)酢酸塩として単離した。

【0169】

次の略語を使用する：

【表1】

DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	10
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
HATU	O-(7-Azaベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
DCM	ジクロロメタン	
RT	室温	20
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
BOC	tert-ブトキシカルボニル	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
D	日	
H	時間	
Min	分	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	
EDCI	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロライド	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	

(vi) GeminiカラムはPhenomenex(<http://www.phenomenex.com>)から入手可能である。

【0170】

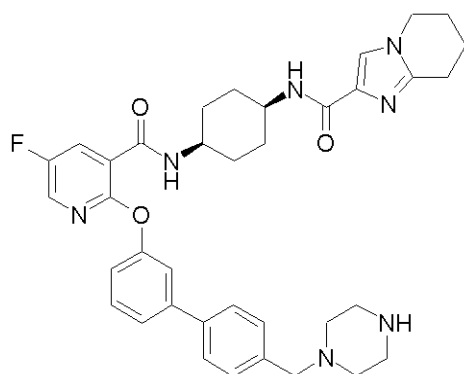
下記実施例の出発物質は市販されているか、既知出発物質から標準法により容易に製造できる。

【0171】

実施例1

N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(ピペラジン-1-イルメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

【化28】



40

工程(a) tert-ブチル(1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

2-クロロ-5-フルオロニコチン酸(4.5g、25.63mmol)、炭酸セシウム(16.

50

7.0 g、5.1.27 mmol)および3-ヨードフェノール(5.64 g、25.63 mmol)のDMF溶媒(50 mL)中の混合物を60℃で48時間加熱した。混合物を水(200 mL)に注ぎ、生成物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および蒸発により褐色泡状物(7.5 g)を得た。この固体をDMF(50 mL)に溶解し、溶液にDIPPEA(13.43 mL、76.90 mmol)、続いてHATU(9.75 g、25.63 mmol)を添加し、混合物をRTで10分間撹拌した。この溶液に、tert-ブチル(1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシルカルバメート(5.49 g、25.63 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、生成物を濾過により回収し、真空で乾燥させて、副題化合物を薄淡黄褐色固体として得た。収量：4.1 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 6H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[M+H]⁺ - tBu = 500 (MultiMode+)

【0172】

工程(b) N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(2 g、3.60 mmol)のDCM(10 mL)溶液にTFA(5.55 mL、72.02 mmol)を添加し、混合物をRTで1時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を水に取り込み、0.88水性アンモニアの添加によりpHを10に調節した。得られた固体を濾過により回収し、真空で乾燥させて、副題化合物を得た。収量：1.3 g

[M+H]⁺ = 456 (MultiMode+)

【0173】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(0.183 g、1.10 mmol)の乾燥DMF(10 mL)溶液にDIPPEA(0.575 mL、3.29 mmol)、続いてHATU(0.418 g、1.10 mmol)を添加した。混合物を10分間、RTで撹拌した。この混合物にN-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(0.5 g、1.10 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌し、水に注ぎ、粗生成物を濾過により回収し、真空で乾燥させて、副題化合物を得た。収量：0.354 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 2.85 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.73 (m, 11H)。

[M+H]⁺ = 604 (MultiMode+)

【0174】

工程(d) N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(ピペラジン-1-イルメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

ジアセトキシパラジウム(8 mg、0.04 mmol)およびジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシピフェニル-2-イル)ホスフィン(30 mg、0.07 mmol)の混合物を10分間、乾燥アセトニトリル溶媒(7 mL)中で撹拌した。この混合物に連続的に：-炭酸カリウム(151 mg、1.09 mmol)の水(15 mL)溶液、続いてN-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラ

10

20

30

40

50

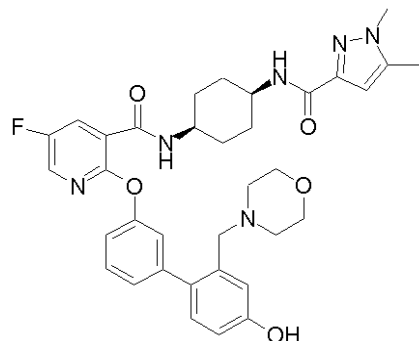
ヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(220 mg、0.36 mmol)および最後に4-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニルボロン酸(122 mg、0.36 mmol)を添加した。得られた混合物を70℃で1時間加熱および撹拌した。混合物をRTに冷却した。有機層をEtOAcで抽出し、水で十分に洗浄した。有機物を分離し、蒸発乾固した。残留物をTFA(7 mL)に取り込み、1時間静置した。混合物を蒸発乾固し、粗生成物をWaters X-Terraカラムで溶離剤として95-50%勾配の水性0.1% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を無色固体として得た。収量: 130 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.90 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 8.06 - 7.94 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.06 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 17.5 Hz, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.88 (t, J = 6.1 Hz, 6H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.79 - 1.63 (m, 1H)。
[M+H]⁺ = 652 (MultiMode+)

【0175】

実施例2

N-((1s,4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド
【化29】



工程(a) N-((1s,4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド
1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.123 g、0.88 mmol)の乾燥DMF(10 mL)溶液にDIEA(0.460 mL、2.64 mmol)、続いてHATU(0.334 g、0.88 mmol)を添加した。混合物を10分間、RTで撹拌した。この混合物にN-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(0.400 g、0.88 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌し、水に注ぎ、粗生成物を濾過により回収し、乾燥させ、精製せずに工程(c)に使用した。

[M+H]⁺ = 577 (MultiMode+)

【0176】

工程(b) 4-ヒドロキシ-2-(モルホリノメチル)フェニルボロン酸

モルホリン(1.19 mL、13.7 mmol)を2-プロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.5 g、12.4 mmol)のDCM(20 mL)溶液に添加し、20分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(2.90 g、13.7 mmol)を添加し、2時間撹拌した。反応をメタノールでクエンチし、1時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、メタノールに溶解し、SCX(50 g)カラムに載せ、メタノールで流した。メタノール性アンモニアでの溶出と溶離剤の濃縮により、4-プロモ-3-(モルホリノメチル)フェノール(3 g、11.02 mmol)を得て、それをTHF(60 mL)に溶解し、-78℃に冷却し、tert-ブチルリチウム(19.45 mL、33.07 mmol)(1.7 M)を滴下した。反応混合物を10分間撹拌し、次いで0℃で15分間温めた。反応を次いで-78℃に冷却し、トリイソプロ

ピルボレート(7.63 mL、33.07 mmol)を添加した。反応をRTに温め、1時間撹拌した。飽和水性水酸化アンモニウムを添加し、反応をRTで2時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(200 mL)で希釈し、相を分離し、水性物をさらにEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩水(200 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量：2.45 g

MS: [M+H]⁺ = 238 (MultiMode+)

【0177】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

10

ジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシピフェニル-2-イル)ホスフィン(28 mg、0.07 mmol)のアセトニトリル(15.00 mL)溶液に、酢酸パラジウム(II)(8 mg、0.03 mmol)を添加し、混合物を10分間、RTで撹拌した。この溶液に、炭酸カリウム(144 mg、1.04 mmol)の水(5 mL)溶液、続いてN-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(200 mg、0.35 mmol)および4-ヒドロキシ-2-(モルホリノメチル)フェニルボロン酸(82 mg、0.35 mmol)を添加した。混合物を次いで70℃で3時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、粗生成物をWaters X-Terraカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.2%アンモニアのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を褐色固体として得た。収量：21 mg

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.72 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.49 - 3.22 (m, 4H), 2.24 (d, J = 12.9 Hz, 8H), 1.78 - 1.56 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 643 (MultiMode+)

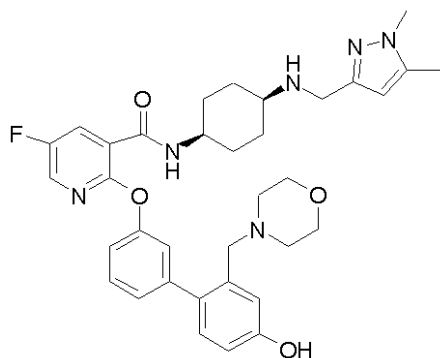
【0178】

実施例3

N-((1s, 4s)-4-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチルアミノ)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミドトリフルオロアセテート

30

【化30】



40

工程(a) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

ジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシピフェニル-2-イル)ホスフィン(0.177 g、0.43 mmol)のアセトニトリル(60.0 mL)溶液に酢酸パラジウム(II)(0.049 g、0.22 mmol)を添加し、混合物を10分間、RTで撹拌した。この溶液に、炭酸カリウム(0.896 g、6.48 mmol)の水(20 mL)溶液、続いてtert-ブチル(1s, 4s)

50

- 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.2 g)(実施例 1 工程 a から)および 4 - ヒドロキシ - 2 - (モルホリノメチル)フェニルボロン酸(0.512 g、2.16 mmol)(実施例 2 工程 b から)を添加した。混合物を次いで 70 で 3 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出し、粗生成物を Waters X-Terra カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % アンモニアのアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、副題化合物を褐色固体として得た。収量：490 mg

MS: [M+H]⁺ = 621 (MultiMode+)

【0179】

工程 (b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド

10

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(478 mg、0.77 mmol)の DCM (3 mL)溶液に TFA (3 mL、38.94 mmol)を添加した。混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、エーテル性 HCl を添加した。混合物を蒸発乾固し、次いでこの工程をさらに 2 回繰り返して、本化合物を HCl 塩に変換した。これによりベージュ色粉末を得て、さらに精製せずに工程 (c) に使用した。

収量：550 mg

MS: [M+H]⁺ = 521 (multimode +)

20

【0180】

工程 (c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - ((1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチルアミノ)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドトリフルオロアセテート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、2 HCl (100 mg、0.17 mmol)の DCM (3 mL)溶液にトリエチルアミン(0.047 mL、0.34 mmol)、1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒド(21 mg、0.17 mmol)、次いで酢酸(9.65 μL、0.17 mmol)を添加した。混合物を RT で 50 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(71.4 mg、0.34 mmol)を次いで添加し、混合物を 3 時間撹拌した。混合物をメタノール/水に添加し、次いで逆相分取 HPLC (溶離剤 = TFA (水性) / MeCN、Xbridge カラム)を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、真空中で濃縮して、油状物を得た。エーテルでの摩砕により白色固体を得て、それを濾過し、一夜 40 で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。収量：52 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.17 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.77 - 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 629 (multimode +)。

【0181】

実施例 4

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (ビス((1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドトリフルオロアセテート

Cc1cc(C)n(C)n1CN[C@H]2CCCC[C@@H]2NC(=O)c3cc(F)nc(Oc4ccc(cc4)-c5ccc(O)cc5CN6CCOCC6)c3

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、2 H C l (2 5 0 mg、0 . 4 2 mmol)のD C M (1 0 mL)溶液 / 懸濁液に1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボアルデヒド(1 0 5 mg、0 . 8 4 mmol)、トリエチルアミン(0 . 0 5 9 mL、0 . 4 2 mmol)、次いで酢酸(0 . 0 2 4 mL、0 . 4 2 mmol)を添加した。混合物をR Tで1 0 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(8 9 mg、0 . 4 2 mmol)を添加し、混合物をR Tで2 時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、次いで酢酸エチルに溶解し、飽和N a H C O ₃ (水性)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、蒸発させて、残留物を得た。これをメタノールに溶解し、逆相分取H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得て、それを、エーテルでの摩砕後、濾過し、一夜、4 0 °Cで真空で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。収量：1 2 0 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.16 - 3.06 (m, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 8H), 2.15 - 2.06 (m, 5H), 1.64 - 1.55 (m, 2H).

[M+H]⁺ = 737 (multimode +) (calc = 737.3173)

30

实施例 5

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イル
オキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル)メチルアミノ)シ
クロヘキシル)ニコチンアミド

Oc1ccc(cc1Cc2ccc(O)cc2)Oc3ccc(O)cc3C(=O)N[C@H]4CCCC[C@H]4NCc5cc(C)n(s5)

40

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、ビス - トリフルオロアセテート (150 mg、0.20 mmol) の D C M (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.056 mL、0.40 mmol) を添加した。5 分後 2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボアルデヒド (25.5 mg、0.20 mmol) および酢酸 (0.011 mL、0.20 mmol) を添加し

50

た。混合物をRTで30分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(85mg、0.40mmol)を添加し、混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、逆相分取HPLC(溶離剤=NH₃(水性)/MeCN)で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。これを最少量のアセトニトリルに溶解し、次いで水を使用して沈殿させた。この懸濁液を次いで蒸発させ、固体を一夜、40℃で真空中で乾燥させて、表題化合物を白色(white)固体として得た。収量：32mg

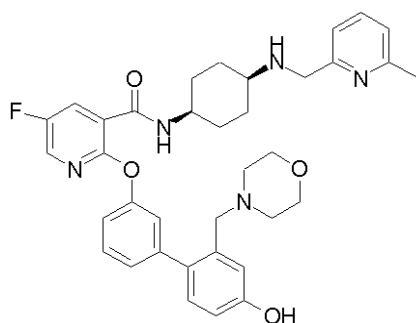
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.89 (d, J = 25.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.32 (s, 4H), 1.89 - 1.69 (m, 6H), 1.57 - 1.49 (m, 2H)
MS: [M+H]⁺ = 632.2 (calc = 632.2707) (MultiMode+)

【0183】

実施例6

5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-N-((1s,4s)-4-((6-メチルピリジン-2-イル)メチルアミノ)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化33】



N-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド、ビス-トリフルオロアセテート(150mg、0.20mmol)のDCM(5mL)溶液にトリエチルアミン(0.056mL、0.40mmol)を添加した。5分後6-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒド(24.27mg、0.20mmol)および酢酸(0.011mL、0.20mmol)を添加した。混合物をRTで30分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(85mg、0.40mmol)を添加し、混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、逆相分取HPLC(溶離剤=NH₃(水性)/MeCN)で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。これを最少量のアセトニトリルに溶解し、次いで水を使用して沈殿させた。懸濁液を次いで蒸発させ、固体を一夜、40℃で真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。収量：31mg

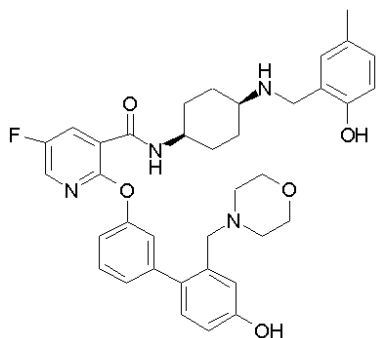
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 33.3, 7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 1.91 - 1.55 (m, 8H)
MS: [M+H]⁺ = 626.2 (calc = 626.3142) (MultiMode+)

【0184】

実施例7

5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-N-((1s,4s)-4-(2-ヒドロキシ-5-メチルベンジルアミノ)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 3 4】



N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、ビス - トリフルオロアセテート (150 mg、0.20 mmol) の D C M (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.056 mL、0.40 mmol) を添加した。5 分後 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアルデヒド (27.3 mg、0.20 mmol) および酢酸 (0.011 mL、0.20 mmol) を添加した。混合物を R T で 30 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (85 mg、0.40 mmol) を添加し、混合物を R T で一夜攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、逆相分取 H P L C (溶離剤 = N H ₃ (水性) / M e C N) で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。これを最少量のアセトニトリル (acetonitrile) に溶解し、次いで水の添加により沈殿させた。懸濁液を蒸発させ、固体を一夜、40 °C で真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。収量：22 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.72 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 6H), 1.53 - 1.44 (m, 2H)

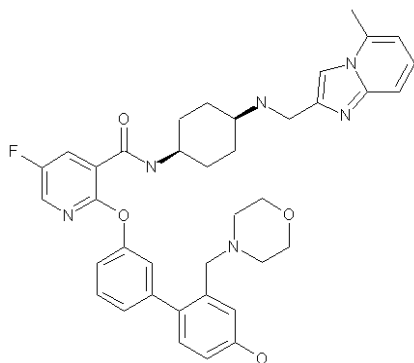
MS: [M+H]⁺ = 641.2 (calc = 641.3139) (MultiMode+)

【0185】

実施例 8

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s , 4 s) - 4 - ((5 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル)メチルアミノ)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 3 5】



N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、ビス - トリフルオロアセテート (150 mg、0.20 mmol) の D C M (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.056 mL、0.40 mmol) を添加した。5 分後 5 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (32.1 mg、0.20 mmol) および酢酸 (0.011 mL、0.20 mmol) を添加した。混合物を R T で 30 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイド

ドライド(8.5 mg、0.40 mmol)を添加し、混合物をRTで一夜撹拌した。混合物を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、逆相分取HPLC(溶離剤 = NH₃(水性) / MeCN)で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。これを最少量のアセトニトリルに溶解し、次いで水を使用して沈殿させた。この懸濁液を次いで蒸発させ、固体を一夜、40℃で真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。収量：6.2 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 4H), 1.88 - 1.69 (m, 6H), 1.62 - 1.52 (m, 2H)

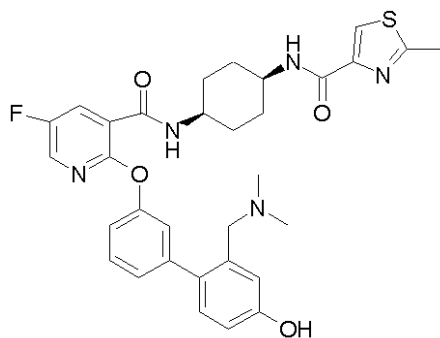
MS: [M+H]⁺ = 665.3 (calc = 665.3251) (MultiMode+)

【0186】

実施例 9

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化36】



工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.202 g、0.36 mmol)および1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライドDCM複合体(0.294 g、0.36 mmol)と一緒に乾燥ジメチルスルホキシド(12 mL)中で10分間撹拌し、次いで酢酸カリウム(2.121 g、21.61 mmol)、tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(4.00 g、7.20 mmol)のジメチルスルホキシド(24 mL)溶液およびビス(ピナコラト)ジボロン(2.432 g、9.58 mmol)を添加し、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を~4時間静置し、次いで水(~20 mL)を添加し、混合物を1時間撹拌した。固体を濾過により除去し、水(3 × 10 mL)で洗浄し、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、100 g SNAP)、溶出勾配50 ~ 60 % EtOAcのイソヘキサン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物をクリーム色泡状物として得た。収量：3.51 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 12H)。

MS: [M+H]⁺ = 556 (MultiMode+)

【0187】

工程(b) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4

' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

酢酸パラジウム(II)(0.092 g、0.41 mmol)および2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル(S - P h o s)(0.336 g、0.82 mmol)をアセトニトリル(20 mL)中で15分間攪拌し、次いで炭酸カリウム(4.24 g、30.68 mmol)の水(40 mL)溶液、続いて2 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド(2.467 g、12.27 mmol)およびtert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(5.68 g、10.23 mmol)のアセトニトリル(27 mL)溶液を添加した。反応混合物を70 で8時間加熱し、次いで一夜静置した。アセトニトリルを蒸発させ、EtOAcを水性残留物に添加した。層を分離し、水性物質をEtOAc(x8)で抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して乾燥剤を除去し、細かい懸濁液とした。揮発物を蒸発させ、得られたガム状物を一部アセトンに溶解した。懸濁液を濾過して、副題化合物サンプル(3.646 g)を灰白色粉末として得た。濾液を22 gのシリカに吸着させ、フラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、Biotage SNAP 100 g カラム)、溶出勾配20 ~ 60 % EtOAcのイソヘキサン溶液で溶出した。純粋フラクションを蒸発乾固して、さらに副題化合物サンプルを薄黄色固体として得た(0.797 g)。収量：4.443 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.07 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.59 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 1.74 - 1.53 (m, 8H), 1.36 (s, 9H)。

MS: [M-H]⁻ = 548 (MultiMode+)

【0188】

工程(c) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.2 g、2.18 mmol)のDCM(10 mL)溶液にTHF中2 M ジメチルアミン溶液(5.46 mL、10.92 mmol)および酢酸(0.125 mL、2.18 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.926 g、4.37 mmol)を添加し、混合物を1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)溶液(x2)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を泡状物として得た。収量：1.2 g

MS: [M+H]⁺ = 579 (MultiMode+)

【0189】

工程(d) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドビスヒドロクロライド

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.2 g、2.07 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、TFA(10 mL、129.80 mmol)を添加した。混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を蒸発乾固させて、泡状物を得た。泡状物を次いでDCMに溶解し、エーテル性HClを添加した(10 mLの2 M HClのエーテル溶液)。得られた懸濁液を蒸発乾固し、この工程をさらに2回繰り返して、固体を得て、それをエーテルで摩砕し、濾過により単離し、一夜、40 で真空中で乾燥させて、副題化合物を得た。収量：850 mg

MS: [M+H]⁺ = 479 (MultiMode+)

【0190】

工程(e) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミドトリフルオロアセテート

2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸(38.9mg、0.27mmol)のアセトニトリル(5mL)溶液にD I P E A(0.095mL、0.54mmol)およびH A T U(103mg、0.27mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、2 H C l(150mg、0.27mmol)のM e C N(5mL)溶液と2当量のD I P E Aを添加し、混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を逆相分取H P L C(溶離剤 = T F A(水性) / M e C N)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。その油状物をエーテルで摩砕後、表題化合物を無色固体として得て、それを乾燥させた。収量: 105mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.97 - 1.83 (m, 6H), 1.71 - 1.62 (m, 2H)。

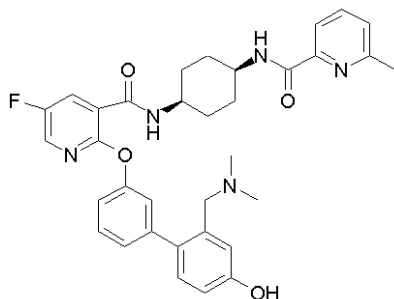
MS: [M+H]⁺ = 604.2 (calc = 604.2394)(MultiMode+)

【0191】

実施例10

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド

【化37】



6 - メチルピコリン酸(37.3mg、0.27mmol)のアセトニトリル(5mL)溶液にD I P E A(0.095mL、0.54mmol)およびH A T U(103mg、0.27mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、2 H C l(150mg、0.27mmol)のM e C N(5mL)溶液と2当量のD I P E Aを添加し、混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を逆相分取H P L C(溶離剤 = T F A(水性) / M e C N)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。その油状物をエーテルで摩砕後、表題化合物を無色固体として得て、それを乾燥させた。収量: 83mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)。

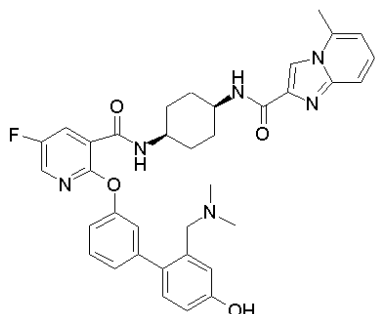
MS: [M+H]⁺ = 598.2 (calc = 598.2829)(MultiMode+)

【 0 1 9 2 】

実施例 1 1

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 8】



10

5 - メチル - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (47.9 mg、0.27 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、D I P E A (0.095 mL、0.54 mmol) および H A T U (103 mg、0.27 mmol) を添加した。混合物を R T で 10 分間攪拌し、その後 N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、2 H C l (150 mg、0.27 mmol) の M e C N (5 mL) 溶液と 2 当量の D I P E A を添加し、混合物を R T で一夜攪拌した。混合物を逆相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N) で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。その油状物をエーテルで摩砕後、表題化合物を無色固体として得て、それを一夜、真空下、40 で乾燥させた。収量：32 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 3H), 7.24 - 7.09 (m, 5H), 7.01 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 1.94 - 1.79 (m, 8H)

MS: [M+H]⁺ = 651.2 (calc = 637.2938) (MultiMode+)

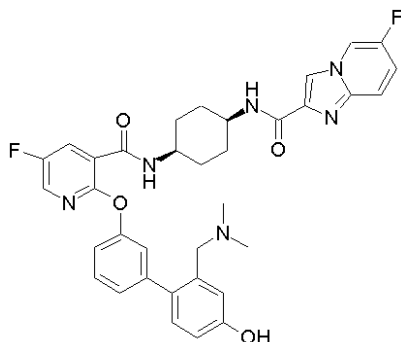
30

【 0 1 9 3 】

実施例 1 2

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 9】



40

6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸、H C l (58.9 mg、0.27 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に D I P E A (0.142 mL、0.82 mmol) および H A T U (103 mg、0.27 mmol) を添加した。混合物を R T で 10 分間攪拌し、その後 N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、2 H C

50

1 (150 mg、0.27 mmol) の MeCN (5 mL) 溶液と 2 当量の DIPEA を添加し、混合物を RT で一夜撹拌した。混合物を逆相分取 HPLC (溶離剤 = TFA (水性) / MeCN) で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。その油状物をエーテルで摩砕後、表題化合物を無色固体として得て、それを一夜、真空下、40 で乾燥させた。収量：102 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.34 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 8.25 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 9.9, 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 6.86 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.25 - 4.20 (m, 3H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 6H), 1.81 - 1.70 (m, 2H)。

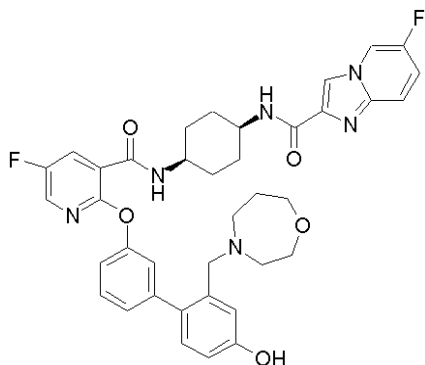
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 641.2$ (calc = 641.2688) (MultiMode+)

【0194】

実施例 13

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 40】



工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

ホモホルリンヒドロクロライド(0.445 g、3.23 mmol)、無水硫酸ナトリウム(3.32 g、23.35 mmol)および tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.281 g、2.33 mmol)をDCM(15 mL)に懸濁した。酢酸(0.14 mL、2.45 mmol)を添加し、反応混合物をRTで1時間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.988 g、4.66 mmol)を添加した。混合物を1.5時間撹拌し、次いでDCMで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗物質をメタノールに溶解し、予め湿らせた10 g SCXカートリッジに載せた。中性物質をメタノール(100 mL)で洗い流した。生成物を1N メタノール性アンモニア(50 mL)およびで溶出し、溶媒を真空で蒸発させて、副題化合物を無色油状物として得た。収量：0.92 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 635$ (MultiMode+)

【0195】

工程(b) 2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.92 g、1.45 mmol)をDCM(3.5 mL)に溶解し、氷で

冷却した。T F A (3 . 5 mL、 4 5 . 4 3 mmol) をゆっくり添加し、次いで反応混合物を R T で 3 時間撹拌した。揮発物を蒸発させ、残留物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび D C M に分配した。有機層を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗副題化合物 (0 . 5 0 0 g) を白色泡状物として得て、それをさらに精製せずに使用した。水性物質を徹底的に再抽出して、さらに 0 . 2 3 2 g を得た。収量 : 0 . 7 3 2 g

MS: [M+H]⁺ = 535 (MultiMode+)

【 0 1 9 6 】

工程 (c) N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (2 ' - ((1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) メチル) - 4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド) シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミドトリフルオロアセテート

H A T U (0 . 0 8 9 g、 0 . 2 3 mmol) および N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 1 2 1 mL、 0 . 7 0 mmol) を、 6 - フルオロイミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロライド (0 . 0 5 1 g、 0 . 2 3 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 1 0 分間撹拌し、次いで 2 - (2 ' - ((1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) メチル) - 4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド (0 . 1 2 5 g、 0 . 2 3 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応 R T で一夜撹拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 9 5 - 5 % 勾配の水性 0 . 2 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する分取 H P L C により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物をクリーム色固体として得た。収量 : 8 2 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.57 (br s, 1H), 8.83 - 8.81 (m, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 1.95 - 1.66 (m, 10H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

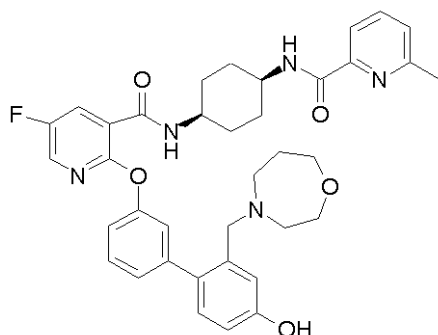
MS: [M+H]⁺ = 697.2 (calc = 697.295) (MultiMode+)

【 0 1 9 7 】

実施例 1 4

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (2 ' - ((1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) メチル) - 4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド) シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド

【 化 4 1 】



H A T U (0 . 0 8 9 g、 0 . 2 3 mmol) および D I P E A (0 . 0 8 1 mL、 0 . 4 7 mmol) を、 6 - メチルピコリン酸 (0 . 0 3 2 g、 0 . 2 3 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 1 0 分間撹拌し、次いで 2 - (2 ' - ((1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル) メチル) - 4 ' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド (0 . 1 2 5 g、 0 . 2 3 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応を R T で 2 日間撹拌した。反応混合物を E t O A c で希

釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridgeカラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を薄黄色泡状物として得た。収量：109 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.90 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 4H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 1.94 - 1.68 (m, 10H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

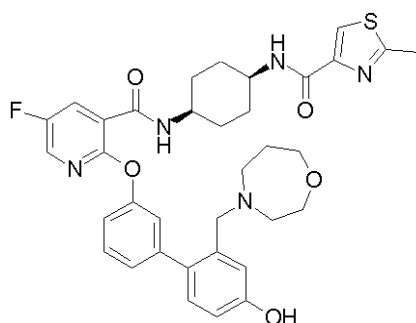
MS: [M+H]⁺ = 654.2 (calc = 654.3091) (MultiMode+)

【0198】

実施例 15

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 42】



HATU (0.089 g, 0.23 mmol) および DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol) を、2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸 (0.033 g, 0.23 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで 2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.125 g, 0.23 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応を RT で 2 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridgeカラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を灰白色固体として得た。収量：0.134 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.94 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.02 - 2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.96 - 1.64 (m, 10H)。残りのプロトンは水ピークにより不明瞭。

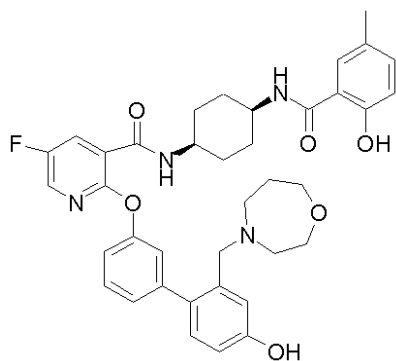
MS: [M+H]⁺ = 660.2 (calc = 660.2656) (MultiMode+)

【0199】

実施例 16

2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 4 3】



10

H A T U (0.089 g、0.23 mmol) および D I P E A (0.081 mL、0.47 mmol) を、2 - ヒドロキシ - 5 - メチル安息香酸 (0.036 g、0.23 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで 2 - (2' - ((1,4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.125 g、0.23 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応 R T で一夜攪拌した。さらに酸 (18 mg)、D I P E A (0.04 mL) および H A T U (45 mg) を添加し、反応を再び一夜攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水 20 性 0.2 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する分取 H P L C により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：16 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 12.03 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.02 - 2.78 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.94 - 1.68 (m, 10H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

MS: $[M+H]^+ = 669.2$ (calc = 669.3088) (MultiMode+)

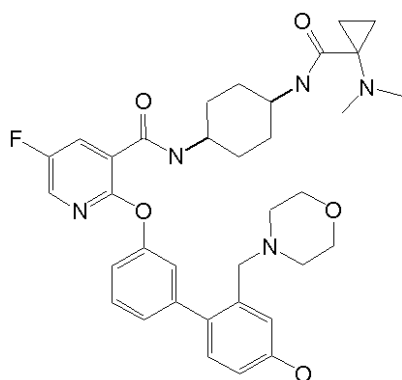
30

【 0 2 0 0 】

実施例 17

N - ((1s, 4s) - 4 - (1 - (ジメチルアミノ)シクロプロパンカルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化 4 4】



40

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドトリフルオロアセテート (250 mg、0.33 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、Stratosphere PL-HCO 3 MP SPE カートリッジ (メタノールで予め調整し、さらにメタノール 2 mL を溶出) を通した 50

。溶媒を蒸発させ、残留物をアセトニトリル(2 mL)に取り込み、1-(ジメチルアミノ)シクロプロパンカルボン酸(52 mg、0.40 mmol)および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-トリオキシド(T3P、THF中1.57 M)(0.277 mL、0.43 mmol)で、RTで撹拌しながら処理した。トリエチルアミン(0.279 mL、2.00 mmol)を添加し、撹拌を2時間続けた。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcに取り込み、2 M 水性重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物をアセトニトリルに取り込み、濾過し、RPHPLC(ACE 5C8カラム、0.2%水性TFA-アセトニトリル、80%-40%勾配)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、アセトニトリル蒸発させ、残った水を凍結乾燥により除去して、表題化合物を吸湿性のガム状物として得た。収量：9 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + d₆-DMSO) 8.30 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 6H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 6H), 2.61 - 2.57 (m, 4H), 1.87 - 1.72 (m, 4H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.33 - 1.16 (m, 4H)。他の共鳴はDMSOおよび水シグナルにより不明瞭。

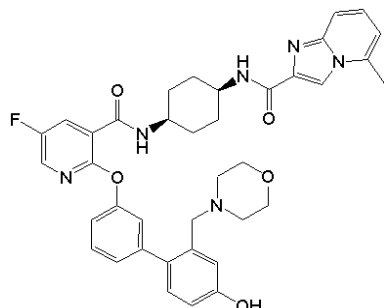
MS: [M+H]⁺ = 632.3 (calc = 632.3248) (MultiMode+)

【0201】

実施例 18

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

【化45】



5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(84 mg、0.48 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、DIPEA(0.166 mL、0.95 mmol)およびHATU(181 mg、0.48 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間撹拌し、その後N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド(283 mg、0.48 mmol)のMeCN(5 mL)溶液と2当量のDIPEAを添加し、混合物をRTで一晩撹拌した。混合物を逆相分取HPLC(溶離剤=TFA(水性)/MeCN)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。その油状物をエーテルで摩砕後、表題化合物を無色固体として得て、それを一夜、真空下、40℃で乾燥させた。収量：156 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.25 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.64 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.86 - 2.81 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 679.2 (calc = 679.3044) (MultiMode+)

【0202】

実施例 19

2-(2'-(1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)-4'-ヒドロキシピフェニル-3

10

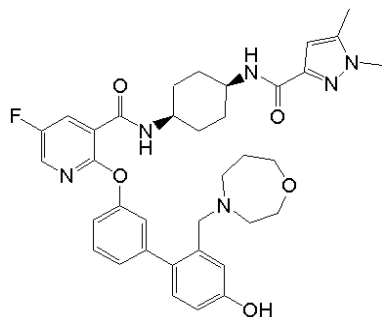
20

30

40

50

- イルオキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド
【化 4 6】



10

HATU (0.083 g, 0.22 mmol) および DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol) を、1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (0.030 g, 0.22 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで 2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.116 g, 0.22 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応を RT で 2 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物をクリーム色泡状物として得た。収量: 120 mg

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 9.93 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 - 1.61 (m, 10H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 657.3$ (calc = 657.32) (MultiMode+)

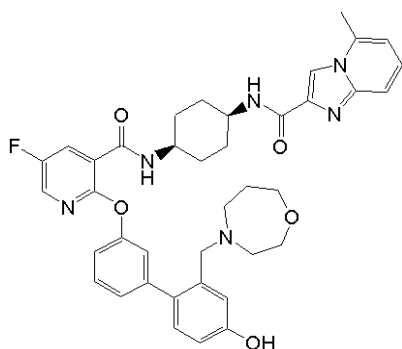
30

【0203】

実施例 20

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 7】



40

HATU (0.083 g, 0.22 mmol) および DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol) を、5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.038 g, 0.22 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで 2 - (2' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.116 g, 0.22 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応を RT で 2 日間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物をクリーム色泡状物として得た。収量: 120 mg

50

1.16 g、0.22 mmol)のアセトニトリル(4 mL)溶液を添加し、反応RTで一夜撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：2.1 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.94 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 2H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.01 - 2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.93 - 1.67 (m, 10H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

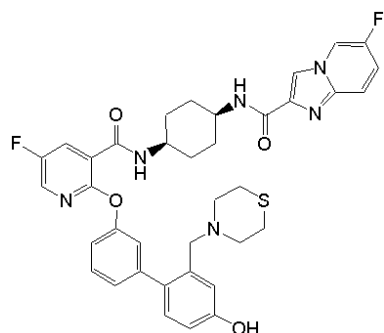
MS: [M+H]⁺ = 693.3 (calc = 693.32) (MultiMode+)

【0204】

実施例 21

6-フルオロ-N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

【化48】



工程(a) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(2'-ホルミル-4'-ヒドロキシピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.52 g、0.95 mmol)のDCM(10 mL)溶液にチオモルホリン(0.190 mL、1.89 mmol)および酢酸(0.054 mL、0.95 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.401 g、1.89 mmol)を添加し、混合物を1時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)溶液(×2)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を泡状物として得た。収量：0.5 g

MS: [M+H]⁺ = 637.2 (calc = 637.286) (MultiMode+)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.55 - 2.51 (m, 4H), 1.86 - 1.66 (m, 6H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

【0205】

工程(b) N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド(0.130 g、0.21 mmol)ジヒドロクロライド

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(450 mg、0.71 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、エーテル2.0 M溶液の塩化水素(5 mL、10.00 mmol)を添加した。DCM(5 mL)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物を黄色固体として得た。収量：470 mg

MS: [M+H]⁺=537.3 (MultiMode+)

【0206】

工程(c) 6 - フルオロ - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

HATU(0.081 g、0.21 mmol)およびDIEA(0.184 mL、1.07 mmol)を、6 - フルオロイミダゾ[1,2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.046 g、0.21 mmol)ヒドロクロライドのアセトニトリル(4 mL)懸濁液に添加した。混合物を10分間撹拌し、次いでN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.130 g、0.21 mmol)ジヒドロクロライド、続いてアセトニトリル(6 mL)を添加し、反応RTで一夜撹拌した。880水性アンモニア(~3 mL)を添加し、続いて沈殿した固体を溶解するのに十分なメタノール(~2 mL)を添加した。混合物をさらに4時間撹拌し、次いでDCMで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を薄ピンク色固体として得た。収量：73 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.90 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 3H), 8.05 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 2.87 - 2.61 (m, 4H), 1.80 - 1.66 (m, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

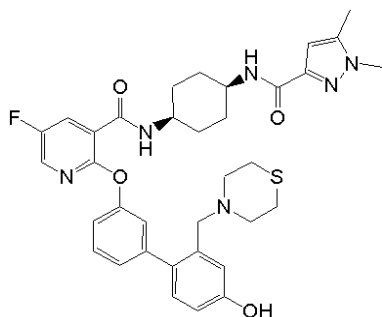
MS: [M+H]⁺ = 699.2 (calc = 699.2565) (MultiMode+)

【0207】

実施例22

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化49】



HATU(0.062 g、0.16 mmol)およびDIEA(0.114 mL、0.66 mmol)を、1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(0.023 g、0.16 mmol)のアセトニトリル(4 mL)溶液に添加した。混合物を10分間撹拌し、次いでN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.100 g、0.16 mmol)ジヒドロクロライドのアセトニトリル(4 mL)溶液を添加し、反応をRTで2日間撹拌した。880水性アンモニア(~2 mL)を添加し、続いて沈殿した固体を溶解するのに十分な

メタノール(～2 mL)を添加した。混合物をさらに4時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物をクリーム色泡状物として得た。収量：63 mg。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.93 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 7.05 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.87 - 2.61 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 8H)。残りの

10

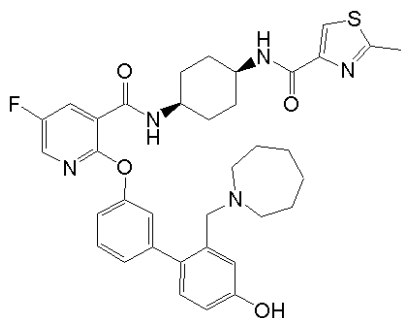
MS: [M+H]⁺ = 659.2 (calc = 659.2816) (MultiMode+)

【0208】

実施例23

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - (アゼパン - 1 - イルメチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化50】



20

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

トリエチルアミン(4 mL、28.78 mmol)を、攪拌しているN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(1.655 g、3.64 mmol)および2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸(0.625 g、4.36 mmol)の懸濁液に添加し、それにより反応混合物は均質となった。それを40分間攪拌し、その間に沈殿が形成され、次いで1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P、THF中1.57 M)(3.01 mL、4.73 mmol)をゆっくり添加した。反応混合物は再び均質となり、混合物を一夜攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、EtOAcに再溶解し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム、2 M塩酸、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：2.16 g

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.96 - 1.77 (m, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 2H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 581 (MultiMode+)

【0209】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.105 g、0.19 mmol)および1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライドDCM複合

50

体(0.152 g、0.19 mmol)と一緒に乾燥ジメチルスルホキシド(5 mL)と10分間攪拌し、次いで酢酸カリウム(1.099 g、11.20 mmol)、N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド(2.166 g、3.73 mmol)のジメチルスルホキシド(10.00 mL)溶液およびビス(ピナコラト)ジボロン(1.260 g、4.96 mmol)を添加し、反応混合物を80℃で17時間加熱した。反応混合物をRTで3日間静置し、次いで水を添加し、混合物をEtOAc(×5)で抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、100 g Biotage SNAPカートリッジ)、溶出勾配50～100% EtOAcのイソヘキサン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：1.09 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 7.9, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 6H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.32 (s, 12H)。

【0210】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(2'-ホルミル-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

酢酸パラジウム(II)(0.017 g、0.08 mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-Phos)(0.062 g、0.15 mmol)を、アセトニトリル(4 mL)中15分間攪拌し、次いで炭酸カリウム(0.781 g、5.65 mmol)の水(8 mL)溶液、続いて2-ブromo-5-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.454 g、2.26 mmol)およびN-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド(1.093 g、1.88 mmol)のアセトニトリル(8 mL)溶液を添加した。反応混合物を70℃で10時間加熱し、次いで2日間静置した。アセトニトリルを蒸発させ、EtOAcを水性残留物に添加した。層を分離し、水性物質をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。これをフラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、100 g カラム)、溶出勾配20～90% EtOAcのイソヘキサン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固し、DCMと共沸蒸留して、副題化合物を薄褐色泡状物として得た。収量：0.75 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.98 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 6H), 1.69 - 1.61 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 575 (MultiMode+)

【0211】

工程(d) N-((1s, 4s)-4-(2-(2'-(アゼパン-1-イルメチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(2'-ホルミル-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド(0.130 g、0.23 mmol)および無水硫酸ナトリウム(0.321 g、2

10

20

30

40

50

. 26 mmol)をDCM(5 mL)中で20分間攪拌し、次いでヘキサメチレンイミン(ホモピペリジン)(0.031 mL、0.27 mmol)を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.072 g、0.34 mmol)を添加し、反応混合物をRTで一夜攪拌した。メタノール(2 mL)、続いてDCMを添加し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色泡状物として得た。収量：122 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.93 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 4H), 6.91 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 8H), 1.49 - 1.44 (m, 4H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

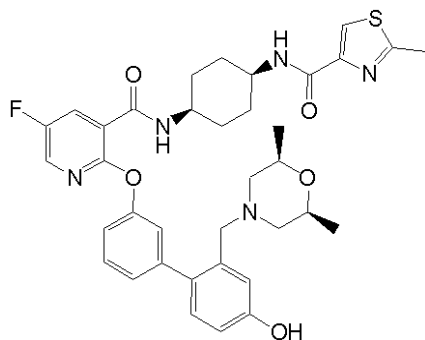
MS: [M+H]⁺ = 658.2 (calc = 658.2863) (MultiMode+)

【0212】

実施例24

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((2S, 6R) - 2,6 - ジメチルモルホリン)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化51】



N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(0.130 g、0.23 mmol)および無水硫酸ナトリウム(0.321 g、2.26 mmol)を、DCM(5 mL)中、20分間攪拌し、次いでcis - 2,6 - ジメチルモルホリン(0.034 mL、0.27 mmol)を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.072 g、0.34 mmol)を添加した。反応混合物をRTで一夜攪拌し、次いでメタノール(2 mL)を添加し、混合物をDCMで希釈した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色泡状物として得た。収量：54 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 8H), 1.01 - 0.96 (m, 6H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

MS: [M+H]⁺ = 674.2 (calc = 674.2812) (MultiMode+)

【0213】

10

20

30

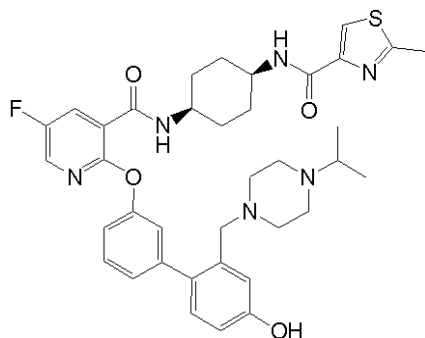
40

50

実施例 2 5

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 5 2】



10

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (0.130 g, 0.23 mmol) および無水硫酸ナトリウム (0.321 g, 2.26 mmol) を、DCM (5 mL) 中、20 分間攪拌し、次いで 1 - イソプロピルピペラジン (0.035 g, 0.27 mmol) を添加し、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。ナトリウム

20

トリアセトキシボロハイドライド (0.072 g, 0.34 mmol) を添加し、反応混合物を R T で一夜攪拌した。メタノール (~ 2 mL) および DCM を添加し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表

30

題を白色泡状物として得た。収量：161 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.52 - 3.25 (m, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 8H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

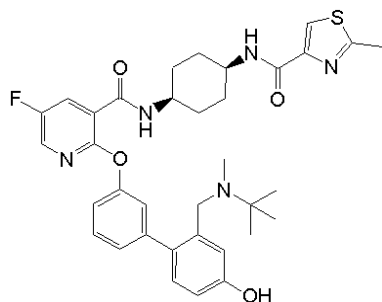
MS: [M+H]⁺ = 687.3 (calc = 687.3129) (MultiMode+)

【0214】

実施例 2 6

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((tert - ブチル(メチル)アミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 5 3】



40

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (0.130 g, 0.23 mmol) および無水硫酸ナトリウム (0.321 g, 2.26 mmol) を、DCM (5 mL) 中、20 分間攪拌し、次いで N - メチル - tert - ブチル

50

アミン(0.033 mL、0.27 mmol)を添加し、反応混合物をさらに2時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.072 g、0.34 mmol)を添加し、反応混合物をRTで一夜撹拌した。さらにN-メチル-tert-ブチルアミン(0.033 mL、0.27 mmol)および無水硫酸ナトリウム(0.321 g、2.26 mmol)を添加し、2時間後さらにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.072 g、0.34 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌した。メタノール(~2 mL)およびDCMを添加し、有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで百分剤として75 - 25 %勾配の水性0.2 % TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：53 mg

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 9.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.0, 1H), 8.23 (d, J = 3.0, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 3.0, 8.0, 1H), 7.59 (d, J = 8.2, 1H), 7.52 (t, J = 7.9, 1H), 7.24 (dd, J = 1.7, 8.0, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 2.4, 8.4, 1H), 4.51 (d, J = 12.6, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (d, J = 4.9, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 8H), 1.19 (s, 9H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 646.2$ (calc = 646.2863) (MultiMode+)

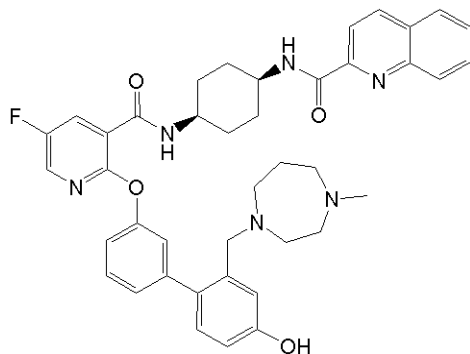
【0215】

実施例27

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-((4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン-2-カルボキサミド

20

【化54】



30

工程(a) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-2'-((4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

Tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(2'-ホルミル-4'-ヒドロキシピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(750 mg、1.36 mmol)および1-メチル-1, 4-ジアゼパン(0.255 mL、2.05 mmol)と一緒にジクロロメタン(20 mL)中、RTで15分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(868 mg、4.09 mmol)および一滴の氷酢酸を添加し、反応を一夜撹拌した。水(10 mL)および飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(10 mL)を添加し、混合物を1時間撹拌した。有機相を分離し、蒸発させて、副題化合物を黄褐色泡状物として得て、それをさらに精製せずに使用した。収量：760 mg

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 9H), 2.34 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 9H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

50

【 0 2 1 6 】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド

D C M 中 1 0 % T F A 溶液 (1 0 mL) を t e r t - ブチル (1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート (7 5 0 mg、1.1 6 mmol) に 2 5 で添加した。得られた溶液を 2 5 で 2 時間攪拌した。さらに T F A (2 mL) を添加し、攪拌を一夜続けた。全揮発物を真空中で除去し、残留物を D C M に再溶解した；溶液を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、次いで乾燥させた。合わせた水性溶液を E t O A c で抽出し、次いで水性溶液を蒸発乾固した。固体を残留物を温アセトニトリルで徹底的に摩砕し、それを濾過し、蒸発させた。粘着性泡状物残留物を温イソプロパノールに溶解し、濃 H C l で酸性化した。得られた沈殿を除去し、濾液を蒸発乾固した。さらに濃 H C l を添加し、得られた溶液を徹底的に蒸発乾固して、副題化合物を泡状物として得た。収量：5 5 0 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.85 - 11.03 (m, 2H), 8.48 - 8.23 (m, 5H), 8.12 - 8.01 (m, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.79 - 2.94 (m, 10H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.08 - 1.58 (m, 10H)。他の共鳴は大水シグナルにより不明瞭。

【 0 2 1 7 】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン - 2 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド (1 1 0 mg、0.1 8 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 懸濁液に、R T で、キノリン - 2 - カルボン酸 (3 3.8 mg、0.1 9 mmol) および 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (T 3 P、T H F 中 1.5 7 M) (0.1 4 1 mL、0.2 2 mmol) を攪拌しながら添加した。2 0 分後トリエチルアミン (0.2 4 7 mL、1.7 7 mmol) を添加し、反応を R T で一夜攪拌した。反応を E t O A c (5 mL) で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液 (2 mL) を添加した。1 5 分間攪拌後均質溶液を濃縮して有機溶媒を除去し、水性残留物を D C M で徹底的に抽出した。有機溶媒の蒸発により、泡状物を得て、それをアセトニトリルに再溶解し、濾過し、精製した (RPHPLCACE 5C8 カラム、8 0 - 4 0 % 0.2 % 水性 T F A - アセトニトリル)。生成物含有フラクションを合わせ、および蒸発乾固した。残留物をエーテルで摩砕して、表題化合物を白色粉末として得た。収量：1 1 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.78 - 6.62 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 8H)。他の共鳴は DMSO および水シグナルにより不明瞭

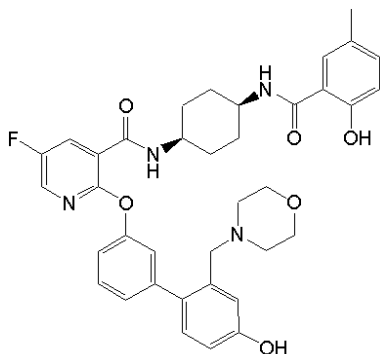
MS: [M+H]⁺ = 703.3 (calc = 703.3408) (MultiMode+)

【 0 2 1 8 】

実施例 2 8

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 5 5】



10

2 - ヒドロキシ - 5 - メチル安息香酸 (61.5 mg、0.40 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、HOBt (61.9 mg、0.40 mmol) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (64.6 mg、0.34 mmol) を添加し、混合物を 10 分間 RT で撹拌した。この混合物を次いで N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、ジヒドロクロライド (200 mg、0.34 mmol) およびトリエチルアミン (0.188 mL、1.35 mmol) の THF (1 mL) および N - メチル - 2 - ピロリジノン (1 mL) 中の溶液に添加した。反応混合物を RT で一夜撹拌した。混合物をアセトニトリルで希釈し、逆相分取 HPLC (溶離剤 = TFA (水性) / MeCN) で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得て、それをエーテルで摩砕して、表題化合物を得た。収量：8.4 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 3H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.14 - 2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺ = 655.2 (calc = 655.2932) (MultiMode+)

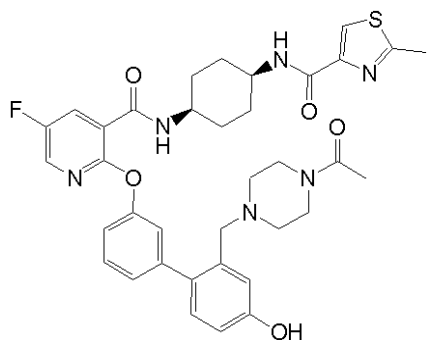
【0219】

30

実施例 29

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 5 6】



40

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (0.109 g、0.19 mmol) および無水硫酸ナトリウム (0.269 g、1.90 mmol) を、DCM (5 mL) 中、20 分間撹拌し、次いで 1 - アセチルピペラジン (0.039 g、0.30 mmol) を添加し、反応混合物をさらに 2 時間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (0.060 g、0.28 mmol) を添加した。反応混合物を RT で

50

3日間攪拌し、次いでメタノール(2 mL)を添加し、混合物をE t O A cで希釈した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として9 5 - 5 %勾配の水性0.2 % T F Aのアセトニトリル溶液を使用する分取H P L Cにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色泡状物として得た。収量：1 1 1 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.92 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.01 (m, 6H), 6.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.08 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.83 - 1.58 (m, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

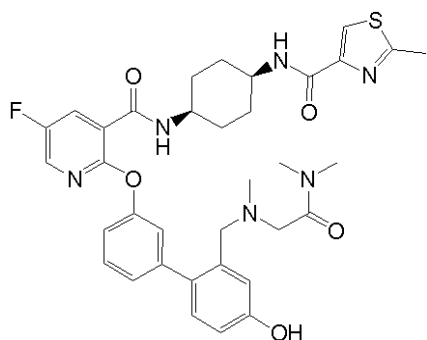
MS: [M+H]⁺ = 687.2 (calc = 687.2765) (MultiMode+)

【0 2 2 0】

実施例 3 0

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル)(メチル)アミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 5 7】



N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(0.109 g、0.19 mmol)および無水硫酸ナトリウム(0.269 g、1.90 mmol)を、1, 2 - ジクロロエタン(5 mL)中、20分間攪拌し、次いでN, N - ジメチル - 2 - (メチルアミノ)アセトアミド(0.026 g、0.23 mmol)を添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.060 g、0.28 mmol)を添加した。反応混合物をR Tで3日間攪拌し、次いでメタノール(2 mL)を添加し、混合物をE t O A cで希釈した。有機物を飽和炭酸水素ナトリウム、水および飽和塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として9 5 - 5 %勾配の水性0.2 % T F Aのアセトニトリル溶液を使用する分取H P L Cにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題を白色泡状物として得た。収量：1 0 3 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.92 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.2, 1H), 8.25 (d, J = 3.1, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 3.1, 7.9, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 1H), 7.49 (t, J = 8.1, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 5H), 6.91 (dd, J = 2.4, 8.4, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 8H)。

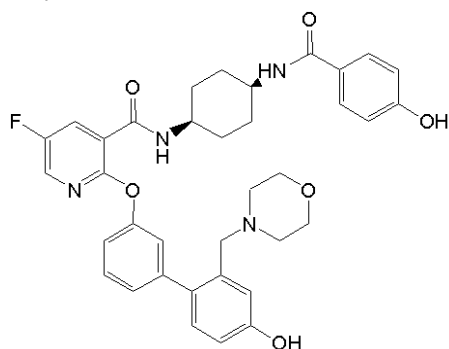
MS: [M+H]⁺ = 675.2 (calc = 675.2765) (MultiMode+)

【0 2 2 1】

実施例 3 1

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (4 - ヒドロキシベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 5 8】



N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド(150 mg、0.25 mmol)、4 - ヒドロキシ安息香酸(41.9 mg、0.30 mmol)、N1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N3,N3 - ジメチルプロパン - 1,3 - ジアミンヒドロクロライド(53.3 mg、0.28 mmol)および1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - オール水和物(46.4 mg、0.30 mmol)を、アセトニトリル(2.5 mL)中で合わせ、攪拌し、次いでトリエチルアミン(0.176 mL、1.26 mmol)を添加した。溶液をRTで一晩攪拌した。反応を蒸発乾固し、残留物をDCMおよび飽和水性重炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機相を分離し、蒸発させた。残留物をアセトニトリルに再溶解し、濾過し、精製した(RPHPLCACE 5C8カラム、95 - 25% 0.2%水性TFA - アセトニトリル)。

生成物含有フラクションを合わせ(メタノールでの洗浄により移動)、蒸発乾固して、表題化合物を固体として得た。収量：64 mg
¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.02 - 9.86 (m, 2H), 9.82 - 9.65 (m, 1H), 8.34 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 4H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 1.87 - 1.57 (m, 8H)。他の共鳴はDMSOおよび水シグナルにより不明瞭。NMRは1 moleのメタノールの存在を示した。

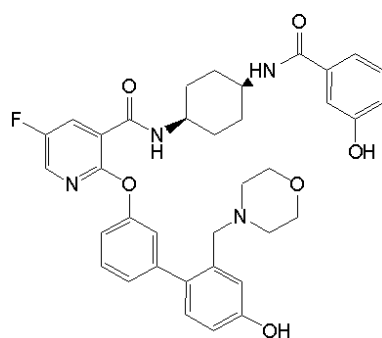
MS: [M+H]⁺ = 641.2 (calc = 641.2775) (MultiMode+)

【0222】

実施例 32

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s , 4 s) - 4 - (3 - ヒドロキシベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 5 9】



N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド(150 mg、0.25 mmol)、3 - ヒドロキシ安息香酸(41.9 mg、0.30 mmol)、HOBt(46.4 mg、0.30 mmol)およびEDCI(53.3 mg、0.28 mmol)を、アセトニトリル(2.5 mL)中で合わせ、攪拌した。トリエチルアミン(0.176 mL、1.26 mmol)

)を添加し、溶液をRTで一晩撹拌した。さらにHOBt(46mg)およびEDCI(53mg)を添加し、撹拌を一夜続けた。水(1mL)を添加し、反応を1時間撹拌し、次いで蒸発乾固した。残留物をアセトニトリルに再溶解し、濾過し、精製した(RPHPLCACE 5C8カラム、95 - 25% 0.2%水性TFA - アセトニトリル)。生成物含有フラクションを合わせ(メタノールでの洗浄により移動)、蒸発乾固して、表題化合物をガラス状物として得た。

収量：37mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.02 - 9.80 (m, 1H), 9.67 - 9.57 (m, 1H), 8.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 8H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.85 - 3.57 (m, 5H), 2.78 - 2.57 (m, 1H), 1.90 - 1.57 (m, 10H)。他の共鳴はDMSOおよび水シグナルにより不明瞭。NMRは1molのメタノールの存在を示した

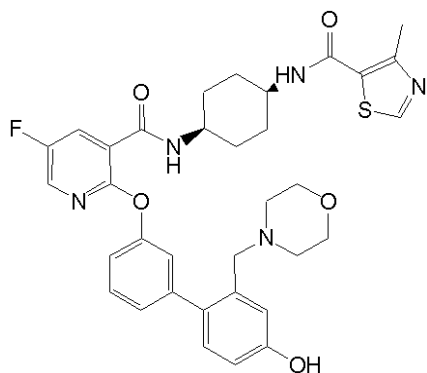
MS: [M+H]⁺ = 641.2 (calc = 641.2775) (MultiMode+)

【0223】

実施例33

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキサミド

【化60】



N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド(150mg、0.25mmol)をアセトニトリル(2mL)に懸濁し、4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸(43.4mg、0.30mmol)で処理した。短時間数回撹拌後1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P、THF中1.57M)(0.241mL、0.38mmol、次いでトリエチルアミン(0.281mL、2.02mmol))を添加し、反応を一夜撹拌した。さらにT3P(0.24mL)およびトリエチルアミン(0.28mL)を添加し、撹拌を一夜続けた。さらに4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸(43.4mg、0.30mmol)を添加し、撹拌を週末の間続けた。さらに4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸(43.4mg、0.30mmol)、T3P(0.24mL)およびトリエチルアミン(0.28mL)を添加し、撹拌を一夜続けた。さらにチアゾール酸(215mg)、T3P(1.2mL)およびトリエチルアミン(2mL)を

添加し、混合物をRTで一晩撹拌した。全揮発性物質を蒸発させ、油状残留物をアセトニトリルに取り込み、濾過し、精製した(RPHPLCACE 5C8カラム、95 - 25% 0.2%水性TFA - アセトニトリル)。生成物含有フラクションを合わせ(メタノールでの洗浄により移動)、蒸発乾固して、表題化合物をガラス状物として得た。収量：26mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.03 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.04 (m, 5H), 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 2H), 3.26 - 3.04 (m, 2H), 2.85 - 2.61 (m, 2H), 1.85 - 1.58 (m, 8H)。他の共鳴はDMSOおよび水シグナルにより不明瞭

MS: [M+H]⁺ = 646.2 (calc = 646.2499) (MultiMode+)

【0224】

10

20

30

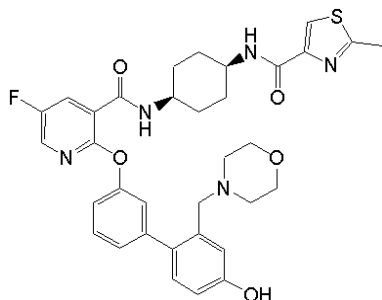
40

50

実施例 3 4

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 6 1】



10

H A T U (0.064 g、0.17 mmol) および D I P E A (0.06 mL、0.34 mmol) を、2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸 (0.024 g、0.17 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド (0.100 g、0.17 mmol) および D I P E A (0.09 mL、0.52 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応を R T で 2 日間攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する分取 H P L C により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：87 mg。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.92 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 5H), 1.78 - 1.63 (m, 8H)。

30

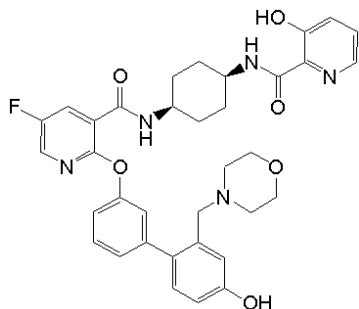
MS: [M+H]⁺ = 646.2 (calc = 646.2499) (MultiMode+)

【0 2 2 5】

実施例 3 5

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 3 - ヒドロキシピコリンアミド

【化 6 2】



40

E D C I (0.043 g、0.22 mmol) および H O B t (0.037 g、0.24 mmol) を、攪拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド (0.120 g、0.20 mmol) および 3 - ヒドロキシピコリン酸 (0.034 g、0.24 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 懸濁液に添加した。トリエチルアミン (0.1

50

5 mL、1.08 mmol)をゆっくり添加し、続いてさらにアセトニトリル(4 mL)を添加して黄色溶液を得た。反応をRTで5日間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：38 mg

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 12.45 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 1.0, 4.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.9, 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

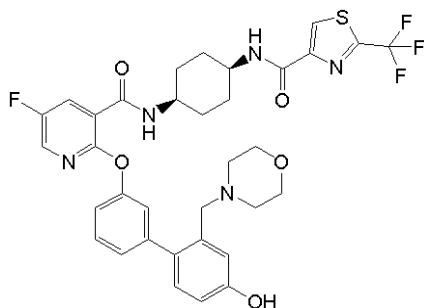
MS: [M+H]⁺ = 642.2 (calc = 642.2728) (MultiMode+)

【0226】

実施例36

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化63】



EDCI(0.036 g、0.19 mmol)およびHOBt(0.031 g、0.20 mmol)を、攪拌しているN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド(0.100 g、0.17 mmol)および2 - (トリフルオロメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸(Atlantic Research Chemicals Ltd)(0.040 g、0.20 mmol)のアセトニトリル(8 mL)懸濁液に添加した。トリエチルアミン(0.141 mL、1.01 mmol)をゆっくり添加した。反応RTで一夜攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を薄オレンジ色固体として得た。収量：41 mg

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 9.92 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

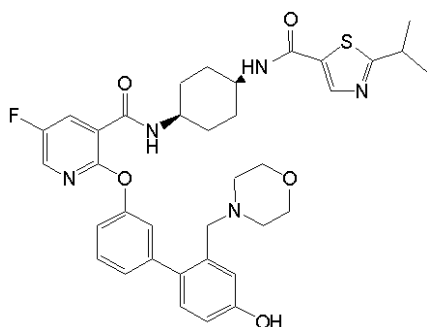
MS: [M+H]⁺ = 700.2 (calc = 700.2217) (MultiMode+)

【0227】

実施例37

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - イソプロピルチ

【化 6 4】



攪拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド (100 mg、0.17 mmol) および 2 - イソプロピルチアゾール - 5 - カルボン酸 (37.5 mg、0.22 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 輸液に、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 - トリオキシド (T3P、THF 中 1.57 M) (0.215 mL、0.34 mmol) を添加し、次いでトリエチルアミン (0.234 mL、1.68 mmol) を入れた。反応を RT で一夜攪拌した。さらに 2 - イソプロピルチアゾール - 5 - カルボン酸 (37 mg)、T3P (0.215 mL) およびトリエチルアミン (0.5 mL) を添加し、攪拌を一夜続けた。2 回目の 2 - イソプロピルチアゾール - 5 - カルボン酸 (37 mg)、T3P (0.215 mL) およびトリエチルアミン (0.5 mL) を添加し、反応を一夜攪拌した。全揮発性成分を蒸発させ、残留物を DCM に取り込み、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残ったガム状物質をアセトニトリルに溶解し、濾過し、RPHPLC (ACE 5C8 カラム、95 - 25% 0.2% 水性 TFA - アセトニトリル) で精製した。生成物含有フラクションを合わせ (メタノールと共に洗浄)、蒸発させて、表題化合物をガム状物として得た。収量：26 mg

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 2H), 8.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.03 (m, 5H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 4H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.87 - 1.58 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。他の共鳴はDMSOおよび水シグナルにより不明瞭。NMRは、物質が1moleのメタノールを含むことを示す

30

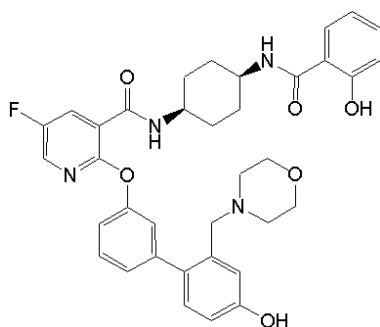
MS: [M+H]⁺ = 674.2 (calc = 674.2812) (MultiMode+)

【 0 2 2 8 】

实施例 38

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イル
オキシ) - N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - ヒドロキシベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチ
ンアミド

【化 6 5】



40

2-ヒドロキシ安息香酸(27.9mg、0.20mmol)のTHF(1mL)溶液に、HOBt(37.2mg、0.24mmol)およびEDCI(38.8mg、0.20mmol)を添加し、混合物を

50

10 分間 R T で攪拌した。この混合物を次いで N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド (120 mg, 0.20 mmol) およびトリエチルアミン (0.113 mL, 0.81 mmol) の T H F (1 mL) 溶液および N - メチル - 2 - ピロリジノン (3 mL) に添加した。反応混合物を R T で一夜攪拌した。混合物を 1 mL 水で希釈し、逆相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N) で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得て、それをエーテルで摩砕して、表題化合物を得た。

収量 : 58 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.29 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 19.5, 6.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 4H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.33 (m, 6H), 1.83 - 1.65 (m, 8H)。

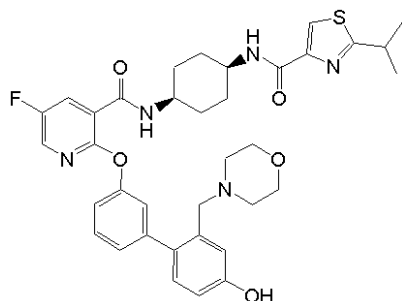
MS: [M+H]⁺ = 641.2 (calc = 641.2775) (MultiMode+)

【0229】

実施例 39

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - イソプロピルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 66】



H A T U (0.064 g, 0.17 mmol) および D I P E A (0.06 mL, 0.34 mmol) を、2 - イソプロピルチアゾール - 4 - カルボン酸 (ChemBridge Corporation) (0.029 g, 0.17 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド (0.100 g, 0.17 mmol) および D I P E A (0.09 mL, 0.52 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を添加し、反応を R T で 2 日間攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する分取 H P L C により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 59 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.00 - 9.61 (m, 2H), 8.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 8H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

MS: [M+H]⁺ = 674.2 (calc = 674.2812) (MultiMode+)

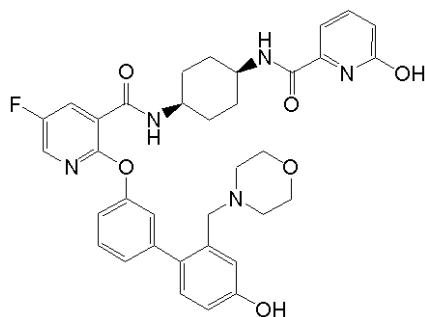
【0230】

実施例 40

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメ

チル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - ヒドロキシピコリンアミド

【化 6 7】



10

EDCI (0.039 g、0.20 mmol) および HOBt (0.034 g、0.22 mmol) を、
 攪拌している N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' -
 ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジ
 ヒドロクロライド (0.110 g、0.19 mmol) および 6 - ヒドロキシピコリン酸 (0.03
 1 g、0.22 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 懸濁液に添加した。トリエチルアミン (0.1
 29 mL、0.93 mmol)、続いてさらにアセトニトリル (4 mL) を添加した。反応を RT で 2
 日間攪拌し、次いでさらに EDCI (40 mg) を添加した。反応混合物を一夜攪拌し、次い
 で HATU (0.070 g、0.19 mmol) を添加し、混合物を一夜攪拌した。880 アン
 モニアを添加し、混合物をさらに一夜攪拌し、次いで混合物を EtOAc で希釈し、水お
 よび飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-B
 ridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を
 使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して
 、表題化合物を白色固体として得た。収量：13 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8
 .06 (dd, J = 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9
 Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 5H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H
), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.51 (m,
 5H), 2.91 - 2.74 (m, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより
 不明瞭。

30

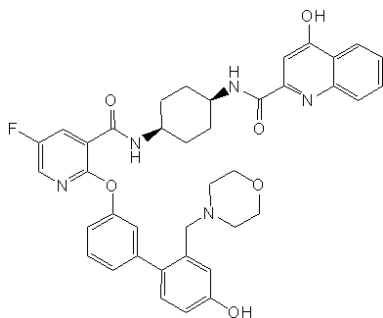
MS: [M+H]⁺ = 642.2 (calc = 642.2728) (MultiMode+)

【0231】

実施例 4 1

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチ
 ル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - ヒドロキシキノ
 リン - 2 - カルボキサミド

【化 6 8】



40

4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸水和物 (38.2 mg、0.20 mmol) の N - メチ
 ル - 2 - ピロリジノン (2 mL) 溶液に、HOBt (37.2 mg、0.24 mmol) および EDCI
 (38.8 mg、0.20 mmol) を添加し、混合物を 10 分間 RT で攪拌した。この混合物を次

50

いでN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド、ジヒドロクロライド(120 mg、0.20 mmol)およびトリエチルアミン(0.113 mL、0.81 mmol)のN - メチル - 2 - ピロリジノン(2 mL)溶液に添加した。反応混合物をRTで一夜撹拌した。さらに0.5当量の酸、EDCIおよびHOBtを予め形成させ、次いで反応混合物に添加した。混合物を~1 mL 水で希釈し、逆相分取HPLC(溶離剤 = TFA(水性) / MeCN)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得て、それをエーテルで摩砕して、表題化合物を得た。収量：23 mg。

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.57 (m, 4H), 3.22 - 2.78 (m, 4H), 1.99 - 1.76 (m, 8H)。

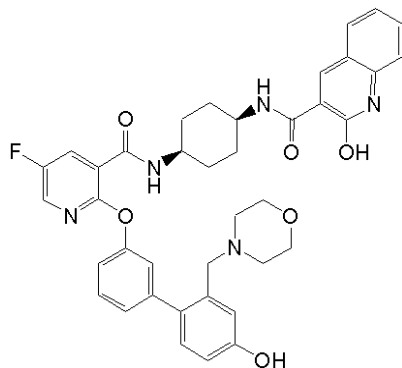
MS: [M+H]⁺ = 692.2 (calc = 692.2884) (MultiMode+)

【0232】

実施例42

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボキサミド

【化69】



EDCI(0.039 g、0.20 mmol)およびHOBt(0.034 g、0.22 mmol)を、撹拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドジヒドロクロライド(0.110 g、0.19 mmol)および2 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボン酸(Maybridge Chemical Company)(0.042 g、0.22 mmol)のアセトニトリル(4 mL)懸濁液に添加した。トリエチルアミン(0.129 mL、0.93 mmol)、続いてさらにアセトニトリル(4 mL)を添加した。反応をRTで2日間撹拌し、次いでさらにEDCI(40 mg)を添加した。反応混合物を一夜撹拌し、次いでHATU(0.070 g、0.19 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌した。880 アンモニアを添加し、混合物をさらに一夜撹拌し、次いで混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5 % 勾配の水性0.2 % TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を薄黄色固体として得た。収量：59 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.38 (s, 1H), 9.99 - 9.86 (m, 2H), 9.69 - 9.56 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.01 (m, 5H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m,

2H), 1.80 (s, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

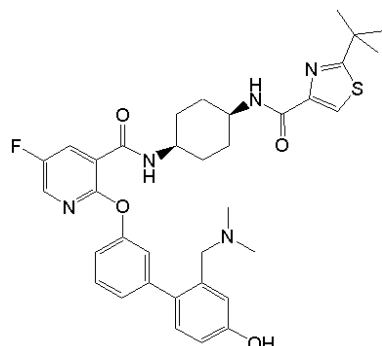
MS: [M+H]⁺ = 692.2 (calc = 692.2884) (MultiMode+)

【0233】

実施例43

2-tert-ブチル-N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((ジメチルアミノ)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)チアゾール-4-カルボキサミド

【化70】



10

工程(a) 2,2-ジメチルプロパンチオアミド

硫化リン(V)(1.330 mL、12.51 mmol)を、撹拌しているピバルアミド(5 g、49.43 mmol)のメチル t-ブチルエーテル(100 mL)懸濁液に添加し、反応を週末の間 R 20
Tで撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で蒸発させて、副題化合物を黄色ガム状固体として得た。収量: 9.27 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.86 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 1.32 (s, 9H)。

MS: [M+H]⁺ = 118 (MultiMode+)

【0234】

工程(b) エチル 2-tert-ブチルチアゾール-4-カルボキシレート

エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノエート(6.20 mL、49.40 mmol)を、撹拌し 30
ている 2,2-ジメチルプロパンチオアミド(5.79 g、49.40 mmol)のエタノール(60 mL)溶液に極めて注意深く添加した。溶液を次いで16時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、真空中で蒸発させた。EtOAc: イソヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(Biotage、100 g)での精製により、副題化合物を黄色油状物として得た。収量: 6.56 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.03 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (t, J = 6.3 Hz, 3H)。

MS: [M+H]⁺ = 214 (MultiMode+)

【0235】

工程(c) 2-tert-ブチルチアゾール-4-カルボン酸

水酸化リチウム(2.8 g、120.25 mmol)を、撹拌しているエチル 2-tert-ブチルチアゾール-4-カルボキシレート(6.56 g、30.76 mmol)の THF (100 mL) および水(40 mL)の混合物に添加した。16時間後、HCl(62.5 mL、125 mmol)を 40
添加し、溶液を~40 mLに濃縮した。反応混合物を EtOAc および塩水に分配した。水性層を EtOAc (×3)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、副題化合物を灰白色/黄色固体として得た。収量: 5.41 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.16 (s, 1H), 1.46 (s, 9H)。

MS: [M+H]⁺ = 186 (MultiMode+)

【0236】

工程(d) 2-tert-ブチル-N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((ジメチルアミノ)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)チアゾール-4-カルボキサミド

2-tert-ブチルチアゾール-4-カルボン酸(0.074 g、0.40 mmol)のアセ 50

トニトリル(5 mL)溶液にD I P E A(0.138 mL、0.79 mmol)およびH A T U(0.151 g、0.40 mmol)を添加した。混合物をR Tで10分間攪拌し、その後N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.19 g、0.40 mmol)のM e C N(5 mL)溶液と2当量のD I P E A(0.139 mL、0.79 mmol)を添加し、混合物をR Tで一夜攪拌した。アンモニア(1 mL)を添加し、その後1時間攪拌した。水(1 mL)を添加し、次いで粗反応Waters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.2 % T F Aのアセトニトリル溶液を使用する分取H P L Cにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色羽毛状固体として得た。収量：174 mg

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 9.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.23 - 7.03 (m, 6H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.50 (s, 6H), 1.71 (s, 8H), 1.39 (s, 9H)。

MS: [M+H]⁺ = 646 (calc = 646) (MultiMode+)

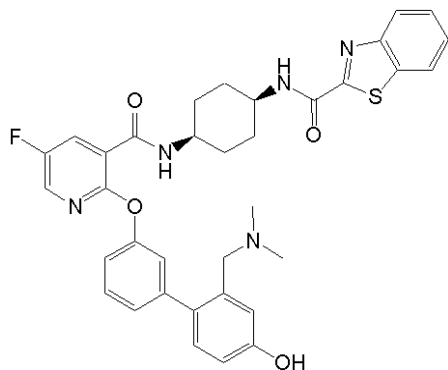
【0237】

実施例44

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール - 2 - カルボキサミド

20

【化71】



30

ベンゾ[d]チアゾール - 2 - カルボン酸(0.071 g、0.40 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、D I P E A(0.138 mL、0.79 mmol)およびH A T U(0.151 g、0.40 mmol)を添加した。混合物をR Tで10分間攪拌し、その後N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.19 g、0.40 mmol)のM e C N(5 mL)溶液と2当量のD I P E A(0.139 mL、0.79 mmol)を添加し、混合物をR Tで2時間攪拌した。さらに1当量H A T U(0.151 g、0.40 mmol)を添加し、反応をさらに1時間攪拌した。水(1 mL)を添加し、次いで粗反応をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.1 % アンモニアのアセトニトリル溶液を使用する分取H P L Cで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を黄色羽毛状固体として得た。収量：33 mg

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 9.41 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 3H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.89 - 1.78 (m, 4H), 1.74 - 1.65 (m, 4H)。

MS: [M+H]⁺ = 640.1 (calc = 640.2394) (MultiMode+)

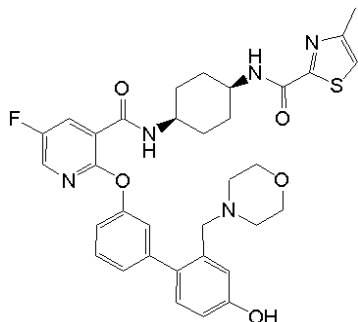
【0238】

実施例45

50

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 7 2】



10

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド (200 mg、0.34 mmol)、エチル 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキシレート (57.7 mg、0.34 mmol) およびトリエチルアミン (0.094 mL、0.67 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を 100 に密封チューブ中、マイクロ波で 24 時間加熱した。混合物を逆相分取 HPLC (溶離剤 = MeCN / NH₃ (水性)) を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、白色固体を得て、それを一夜、40 で真空中乾燥させて、表題化合物を得た。収量：23 mg

20

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 4H), 1.86 - 1.72 (m, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 646.2 (calc = 646.2499) (MultiMode+)

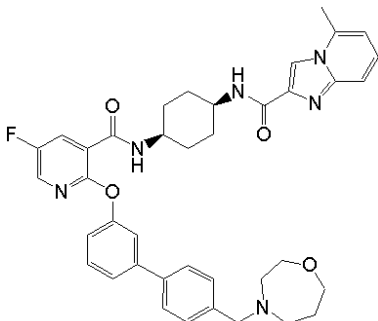
【0239】

実施例 46

30

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 7 3】



40

工程 (a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド (1.8 g、3.66 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 懸濁液に、5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.645 g、3.66 mmol) およびトリエチルアミン (5.10 mL、36.61 mmol) を添加した。トリエ

50

チルアミン添加により反応混合物は均質溶液となった。T H F 中 1 . 5 7 M 溶液の 1 - ブロパンホスホン酸環状無水物(2 . 4 4 8 mL、 3 . 8 4 mmol)を次いで添加し、混合物を R T で一夜撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を E t O A c (7 5 0 mL)に溶解し、飽和 N a H C O ₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、蒸発させて、副題化合物を泡状物として得た。収量： 1 . 8 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99 - 1.80 (m, 6H), 1.73 - 1.67 (m, 2H)。

10

【 0 2 4 0 】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

酢酸パラジウム(0 . 0 3 3 g、 0 . 1 5 mmol)および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル(0 . 1 2 0 g、 0 . 2 9 mmol)をアセトニトリル(2 2 . 9 2 mL)に窒素下添加した。得られた溶液を 1 0 分間撹拌した。この溶液に、水(2 2 . 9 2 mL)に溶解した炭酸カリウム(1 . 2 1 7 g、 8 . 8 0 mmol)、続いて 4 - ホルミルフェニルボロン酸(0 . 6 6 0 g、 4 . 4 0 mmol)および N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(1 . 8 g、 2 . 9 3 mmol)を添加し、混合物を 8 0 で 2 4 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、E t O A c (× 2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、蒸発させて、黄色泡状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = E t O A c)を使用して精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量： 1 . 5 g

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.99 (s, 1H), 8.39 (ddd, J = 8.0, 3.3, 0.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 6.68 (dd, J = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 6H), 1.75 - 1.67 (m, 2H)。

30

【 0 2 4 1 】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

ホモホルリンヒドロクロライド(5 2 . 3 mg、 0 . 3 8 mmol)の D C M (3 mL)溶液に、トリエチルアミン(0 . 0 3 5 mL、 0 . 2 5 mmol)を添加した。混合物を R T で 1 0 分間撹拌し、その後 N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(1 5 0 mg、 0 . 2 5 mmol)を添加した。4 0 分後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(8 1 mg、 0 . 3 8 mmol)を添加し、反応を R T で 2 時間撹拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (水性)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これを逆相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N)を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、固体を得た。固体を一夜、 4 0 で真空下乾燥させて、表題化合物を得た。収量： 9 3 mg

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 - 3.19 (m, 14H), 2.75 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 8H)。

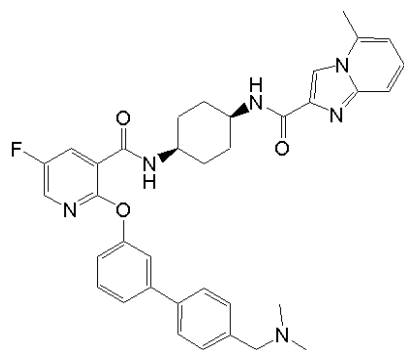
50

MS: $[M+H]^+ = 677.2$ (calc = 677.3251) (MultiMode+)

【 0 2 4 2 】

実施例 4 7

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化 7 4】



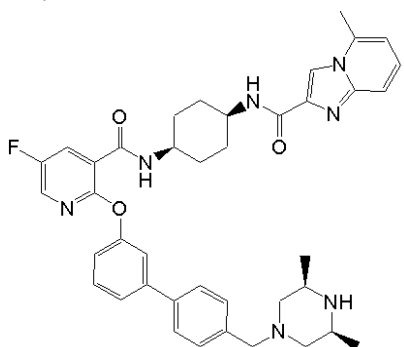
N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg、0.25 mmol) の D C M (3 mL) 溶液に、M T B E 中 2 M 溶液のジメチルアミン (0.190 mL、0.38 mmol) を添加した。混合物を R T で 40 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (81 mg、0.38 mmol) を添加した。反応を R T で 2 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O₃ (水性) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発させて、泡状物を得た。この泡状物を次いで逆相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N) で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、表題化合物を固体として得た。収量: 89 mg
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 8H)。

MS: $[M+H]^+ = 621.1$ (calc = 621.2989) (MultiMode+)

【 0 2 4 3 】

実施例 4 8

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化 7 5】



N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg、0.25 mmol) の D C M (3 mL) 溶液に、(2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン (43.4 mg、0.38 mmol) を添加した。混合物を R T で 40 分間攪拌

し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(81mg、0.38mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。この泡状物を逆(reverse)相分取HPLC(溶離剤=TF A(水性)/MeCN)を使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、固体を得た。固体を一夜、40

で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：131mg
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.41 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 1.95 - 1.84 (m, 8H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

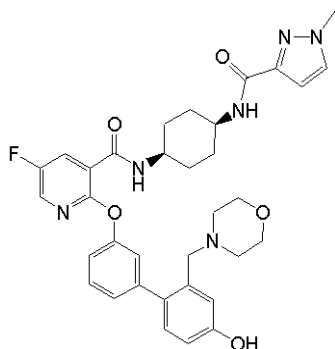
MS: [M+H]⁺ = 690.2 (calc = 690.3568) (MultiMode+)

【0244】

実施例49

5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1s, 4s) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化76】



HATU(0.141g、0.37mmol)を、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(0.042g、0.34mmol)、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド2HCl(0.2g、0.34mmol)およびDIPA(0.235mL、1.35mmol)のDMF(5mL)溶液に添加し、溶液をRTで20時間撹拌した。反応を7M NH₃/MeOH(1mL)で処理し、1時間撹拌し、真空で蒸発させ、残ったDMF溶液を溶離剤として水性TF A/MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：169mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.34 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.44 - 3.46 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.28 - 2.48 (m, 4H), 1.87 - 1.56 (m, 8H)。

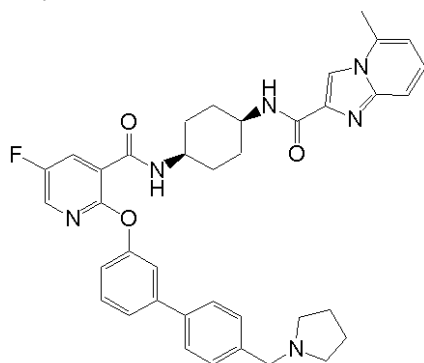
MS: APCI(+ve): 629 (M+1)

【0245】

実施例50

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 77】



10

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4 ' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(1 5 0 mg、 0 . 2 5 mmol)の D C M (3 mL)溶液に、ピロリジン(0 . 0 3 2 mL、 0 . 3 8 mmol)を添加した。混合物を R T で 4 0 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(8 1 mg、 0 . 3 8 mmol)を添加した。反応を R T で 2 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (水性)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、蒸発させて、表題化合物を泡状物として得た。収量 : 9 7 mg

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 13.08 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 - 3.95 (m, 4H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 647.1 (calc = 647.3146) (MultiMode+)

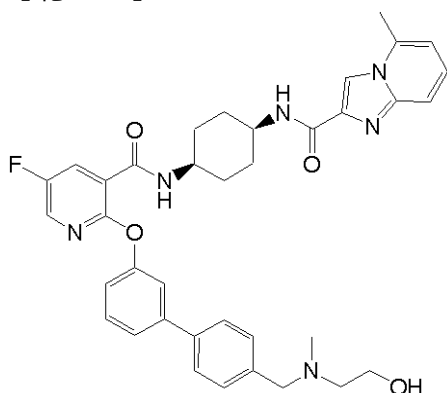
【 0 2 4 6 】

実施例 5 1

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4 ' - ((2 - ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

30

【化 78】



40

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4 ' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1 , 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(1 5 0 mg、 0 . 2 5 mmol)の D C M (3 mL)溶液に、 2 - (メチルアミノ)エタノール(0 . 0 3 0 mL、 0 . 3 8 mmol)を添加した。混合物を R T で 4 0 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(8 1 mg、 0 . 3 8 mmol)を添加した。反応を R T で 2 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (水性)で洗浄し、乾燥させ(M g S O ₄)、蒸発させて、表題化合物を泡状物として得た。収量 : 3 6 mg

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 8.43 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz,

50

1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 6H), 3.97 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 8H)。

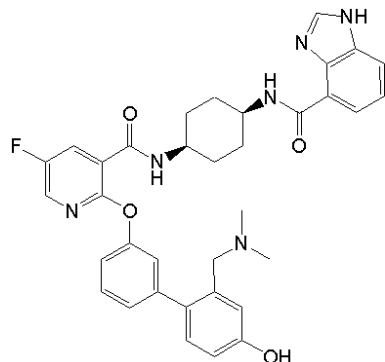
MS: [M+H]⁺ = 651.1 (calc = 651.3095) (MultiMode+)

【0247】

実施例 5 2

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【化79】



D I P E A (0.081 mL、0.46 mmol) および H A T U (0.176 g、0.46 mmol) を、1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボン酸 (Apollo Scientific Limited) (0.075 g、0.46 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで D I P E A (0.081 mL、0.46 mmol) および N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (2' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドジヒドロクロライド (0.085 g、0.15 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を添加した。6 時間後さらに酸 (30 mg) を H A T U (60 mg) および D I P E A (0.05 mL) のアセトニトリル (1.000 mL) 溶液で活性化し、反応混合物に添加した。それを一夜攪拌し、次いで 880 アンモニア (2 mL) を添加し、反応を 4 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Phenomenex Gemini カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する分取 H P L C で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色泡状物として得た。収量：61 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.96 - 9.67 (m, 2H), 9.45 - 9.31 (m, 1H), 8.56 - 8.48 (m, 2H), 8.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 3H), 7.02 - 7.00 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 8H)。残りのプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

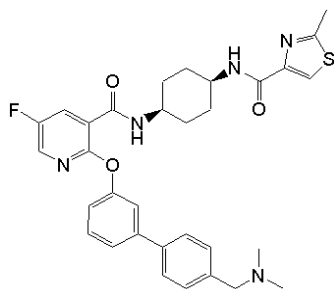
MS: [M+H]⁺ = 623.2 (calc = 623.2782) (MultiMode+)

【0248】

実施例 5 3

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 8 0】



工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

10

酢酸パラジウム(0.050 g、0.22 mmol)、および2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル(0.184 g、0.45 mmol)を、アセトニトリル(35.0 mL)に窒素下添加した。得られた溶液を10分間撹拌した。この溶液に、水(35.0 mL)に溶解した炭酸カリウム(1.857 g、13.44 mmol)、続いて4 - ホルミルフェニルボロン酸(1.007 g、6.72 mmol)およびN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(2.6 g、4.48 mmol)を添加し、混合物を80 で2時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、明褐色泡状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 80% EtOAc : ヘキサンから非希釈(neat) EtOAc)で精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量 : 2.13 g

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.05 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.99 - 1.78 (m, 6H), 1.73 - 1.59 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 559 (MultiMode+)。

【0249】

30

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミドトリフルオロアセテート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(150 mg、0.27 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、MTBE中2 M溶液のジメチルアミン(0.201 mL、0.40 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(85 mg、0.40 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、無色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 109 mg

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.98 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.57 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 588.3 (calc = 588.2444)(MultiMode+)

【0250】

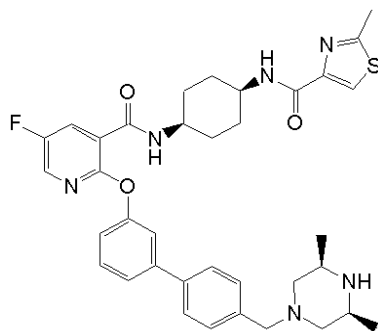
実施例 54

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 -

50

イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 8 1】



10

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (150 mg、0.27 mmol) の D C M (3 mL) 溶液に、(2 R , 6 S) - 2,6 - ジメチルピペラジン (46.0 mg、0.40 mmol) を添加した。混合物を R T で 40 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (85 mg、0.40 mmol) を添加した。反応を R T で 2 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O₃ (水性) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これを H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 88 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.35 - 3.17 (m, 2H), 3.01 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.00 - 1.74 (m, 6H), 1.73 - 1.56 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 657.3 (calc = 657.3023) (MultiMode+)

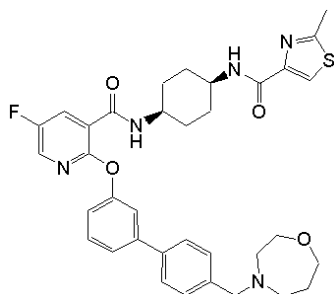
【0251】

実施例 55

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((1,4 - オキサゼパン - 4 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

30

【化 8 2】



40

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (150 mg、0.27 mmol) の D C M (3 mL) 溶液に、1,4 - オキサゼパンヒドロクロライド (55.4 mg、0.40 mmol) を添加した。混合物を R T で 40 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (85 mg、0.40 mmol) を添加した。反応を R T で 2 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O₃ (水性) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発させて、白色泡状物を得た。これを H P L C で精製して、表題化合物を得た。収量 : 75 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2, 2H), 7.64 - 7.51 (

50

m, 6H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 4.41 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.58 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 644.3 (calc = 644.2707) (MultiMode+)

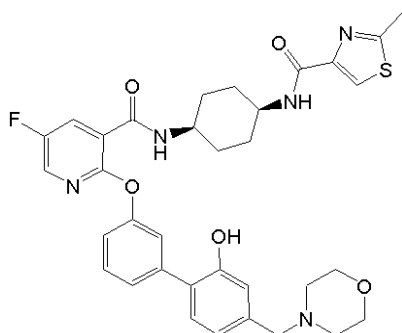
【0252】

実施例 56

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化83】

10



工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - ヒドロキシ)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

20

炭酸カリウム(0.643 g、4.65 mmol)の水(4.5 mL)溶液に、3 - ヒドロキシ - 4 - ヨードベンズアルデヒド(0.385 g、1.55 mmol)および N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(0.9 g、1.55 mmol)を、連続的に攪拌している酢酸パラジウム(II)(0.035 g、0.16 mmol)およびジシクロヘキシル(2', 6' - ジメトキシ)ピフェニル - 2 - イル)ホスフィン(0.127 g、0.31 mmol)のアセトニトリル(6.0 mL)溶液に添加し、70 で1時間加熱した。混合物をRTに冷却し、EtOAcで抽出し、水および塩水で洗淨し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤として50% EtOAc / イソヘキサンを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を明褐色固体として得た。収量: 13.9 mg

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.22 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.81 - 1.62 (m, 8H)。

MS: APCI(+ve) 575 (M+1)

【0253】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミドトリフルオロアセテート

40

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - ヒドロキシ)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(65 mg、0.11 mmol)、モルホリン(0.020 mL、0.23 mmol)および酢酸(0.013 mL、0.23 mmol)をDCM(5 mL)に溶解し、10分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(47.9 mg、0.23 mmol)を添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。反応をDCM(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(水性)および塩水で洗淨し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤としてMeCN / 水性TFAを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。

50

収量：27 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 10.01 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.05 - 3.82 (m, 4H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.35 - 3.04 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 8H)。

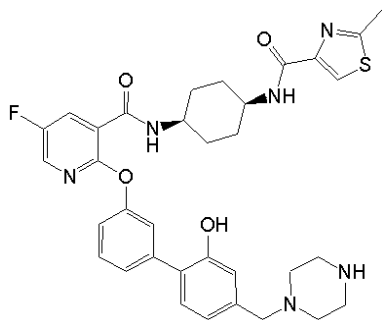
MS: APCI(+ve): 646 (M+1)。

【0254】

実施例57

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - ヒドロキシ - 4' - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化84】



N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (65 mg、0.11 mmol)、ピペラジン (48.7 mg、0.57 mmol) および酢酸 (0.032 mL、0.57 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、10 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (47.9 mg、0.23 mmol) を添加し、混合物をさらに1 時間撹拌した。反応を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (水性) および塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を溶離剤として MeCN / 水性 TFA を用いる逆相 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：22 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 9.72 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.85 - 2.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.79 - 1.61 (m, 8H)。

MS: APCI(+ve) 645 (M+1)

【0255】

実施例58

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

10

20

30

40

OCC1=NC=C(C(=O)N[C@H]2CCCC[C@H]2NC(=O)c3nc(CO)cs3)C=C(F)c4nc(Oc5ccc(cc5C6=CC=C(C=C6)CN7CCOCC7)C=C8C=CC(=C8)O)cn4

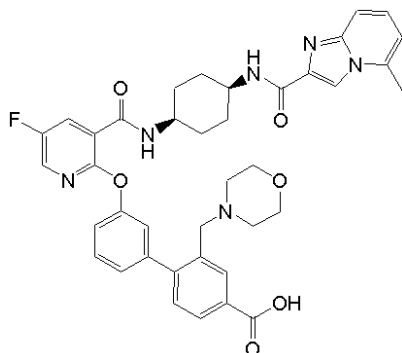
50

【 0 2 5 8 】

実施例 5 9

3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (モルホリノメチル)ピフェニル - 4 - カルボン酸

【 化 8 6 】



10

工程 (a) メチル 3 - (モルホリノメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) ベンゾエート

メチル 4 - ヒドロキシ - 3 - (モルホリノメチル)ベンゾエート、ヒドロクロライド (4 g、13.90 mmol) の DMF (25 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (6.78 mL、48.66 mmol) を添加した。混合物の色がベージュ色に変わり、懸濁液が形を変えたが透明には成らず、均質溶液となった。5 に冷却したこの懸濁液に、次いで 1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (10.93 g、30.58 mmol) を添加した。氷浴を除去し、混合物を RT で一夜攪拌した。混合物を水 (400 mL) に注ぎ、飽和 NaHCO₃ (水性) を使用して塩基性化した。有機物をエーテル (×3) で抽出し、合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、白色固体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶離剤 = 20% EtOAc のヘキサン溶液) を使用して精製して、副題化合物を白色固体として得た。収量 : 3.9 g

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.46 (t, J = 4.6 Hz, 4H)。

30

【 0 2 5 9 】

工程 (b) メチル 3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (モルホリノメチル)ピフェニル - 4 - カルボキシレート

マイクロ波チューブにアセトニトリル (2 mL)、続いて tert - ブチル (1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート (1 g、1.80 mmol)、メチル 3 - (モルホリノメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (0.690 g、1.80 mmol)、炭酸カリウム (0.746 g、5.40 mmol)、水 (2 mL)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシピフェニル (0.074 g、0.18 mmol) および最後に酢酸パラジウム (0.020 g、0.09 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波中 80 で 1 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、次いで NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (溶離剤 = 1 : 1 ヘキサン : EtOAc) を使用して精製して、副題化合物 (compound) を油状物として得た。収量 : 650 mg

40

MS: [M+H]⁺ = 663 (MultiMode+)

【 0 2 6 0 】

工程 (c) メチル 3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (モルホリノメチル)ピフェニル - 4 - カ

50

ルボキシレート、ジヒドロクロライド

メチル 3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (モルホリノメチル)ピフェニル - 4 - カルボキシレート (6 g, 0.91 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、ジオキササン中 4.0 M 溶液の塩化水素 (3.39 mL, 13.58 mmol) を添加した。混合物を RT で 3 日間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をエーテルで摩砕した。エーテルを真空中で除去し、これにより副題化合物を薄黄色固体として得た。収量: 0.52 g

MS: [M+H]⁺ = 563 (MultiMode+)

【0261】

工程 (d) 3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (モルホリノメチル)ピフェニル - 4 - カルボン酸

メチル 3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - (モルホリノメチル)ピフェニル - 4 - カルボキシレート、ヒドロクロライド (150 mg, 0.25 mmol) および 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (44.1 mg, 0.25 mmol) のアセトニトリル (4 mL) の懸濁液に、トリエチルアミン (0.349 mL, 2.50 mmol) を添加した。混合物を均質になるまで RT で撹拌した。この溶液に、次いで THF 中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (0.167 mL, 0.26 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物に次いで水酸化リチウム (0.024 mL, 2.50 mmol)、水 (1 mL) およびメタノール (1 mL) を添加した。混合物をマイクロ波チューブに入れ、80 で 30 分間加熱した。混合物を逆相分取 HPLC (溶離剤 = TFA (水性) / MeCN) で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、白色固体を得て、それを一夜、真空中で乾燥させて、表題化合物を得た。収量: 105 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.8, 2.1, 0.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 8H)。

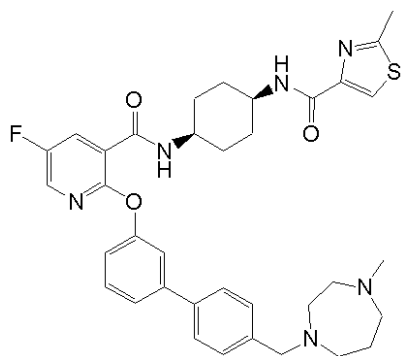
MS: [M+H]⁺ = 707.2 (calc = 707.2993) (MultiMode+)

【0262】

実施例 60

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 87】



N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (150 mg, 0.27 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン (0.050 mL, 0.40 mmol) を添加した。混合物を RT で 40 分間撹拌し、その後ナトリウムトリ

アセトキシボロハイドライド(85mg、0.40mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、無色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を得た。収量：20mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 6H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 3H), 3.83 - 3.20 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (br s, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.57 (m, 2H)。

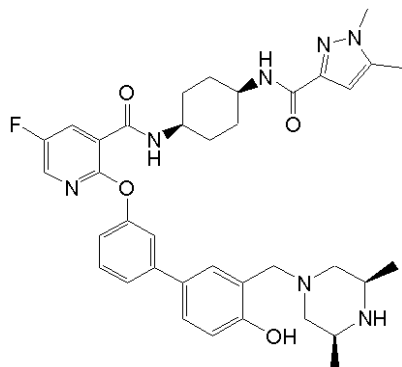
MS: [M+H]⁺ = 657.3 (calc = 657.3023) (MultiMode+)

10

【0263】

実施例61

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド
【化88】



20

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(5.29g、9.52mmol)のDCM(35mL)溶液に、ジオキサン中4.0M塩化水素(23.81mL、95.25mmol)を添加した。混合物をRTで24時間撹拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物を白色固体として得た。収量：4.56g

30

MS: [M+H]⁺ = 456 (MultiMode+)

【0264】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(1.5g、3.05mmol)のアセトニトリル(100mL)懸濁液に、1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(1.069g、7.63mmol)およびトリエチルアミン(4.25mL、30.50mmol)を添加した。THF中1.57M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(5.83mL、9.15mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(150mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 非希釈EtOAc)を使用して精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：1.04g

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 6H),

50

1.67 - 1.58 (m, 2H)

MS: [M+H]⁺ = 578 (MultiMode+).

【 0 2 6 5 】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド

1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.050 g、0.09 mmol)および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライド DCM 複合体(0.074 g、0.09 mmol)を、乾燥ジメチルスルホキシド(5 mL)中、窒素下で 10 分間撹拌した。酢酸カリウム(0.530 g、5.40 mmol)、N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(1.04 g、1.80 mmol)および 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)(0.608 g、2.40 mmol)を添加し、反応を 80 で一夜加熱した。反応を冷却し、水(100 mL)で希釈した。懸濁液を RT で 30 分間撹拌し、次いで沈殿を濾取した。沈殿を DCM に溶解し、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を除去して、褐色油状物を得た。粗物質を Biotage(溶離剤 = 非希釈 EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後に、オレンジ色泡状物として得た。収量: 0.81 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 6H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.32 (s, 12H)。

MS: [M+H]⁺ = 578 (MultiMode+)

【 0 2 6 6 】

工程(d) 4 - ブロモ - 2 - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェノール

5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド(1 g、4.97 mmol)の DCM (50 mL)溶液に、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.852 g、7.46 mmol)を添加した。混合物を RT で 40 分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(1.582 g、7.46 mmol)を添加した。反応を RT で 24 時間撹拌した。混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ (水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、白色泡状物を得た。これを Biotage(溶離剤 = 2.5 % 7 M アンモニアのメタノール / DCM 溶液)で精製して、副題化合物を白色固体として得た。収量: 1.32 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.26 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 1.74 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 300 (MultiMode+).

【 0 2 6 7 】

工程(e) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

マイクロ波チューブにアセトニトリル(2 mL)、続いて N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド(100 mg、0.17 mmol)、4 - ブロモ - 2 - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェノール(51.8 mg、0.17 mmol)、炭酸カリウム(71.8 mg、0.52 mmol)、水(2 mL)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル(7 mg、0.02 mmol)および最後に酢酸パラジウム(2 mg、8.6

6 μmol)を添加した。混合物をマイクロ波中 80 で 1 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、次いで NaHCO_3 (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：7.5 mg

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 5H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 - 3.40 (m, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 6H), 1.92 - 1.77 (m, 6H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 8H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670.3$ (calc = 670.3517) (MultiMode+)

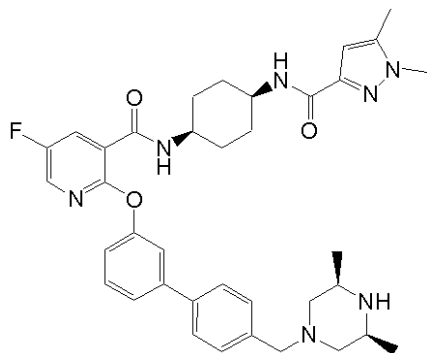
10

【0268】

実施例 62

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【化89】



20

工程 (a) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

酢酸パラジウム (4.86 mg, 0.02 mmol)、および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシピフェニル (17.78 mg, 0.04 mmol) を、アセトニトリル (3.38 mL) に窒素下で添加した。得られた溶液を 10 分間攪拌した。この溶液に、水 (3.38 mL) に溶解した炭酸カリウム (180 mg, 1.30 mmol)、続いて 4 - ホルミルフェニル硼酸 (97 mg, 0.65 mmol) および N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド (250 mg, 0.43 mmol) を添加し、混合物を 80 で 2 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc ($\times 2$) で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー (溶離剤 = 非希釈 EtOAc) を使用して精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：187 mg

30

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.05 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 - 1.76 (m, 6H), 1.70 - 1.56 (m, 2H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556$ (MultiMode+)

【0269】

工程 (b) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

50

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(150 mg、0.27 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(46.2 mg、0.40 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(86 mg、0.40 mmol)を添加した。反応をRTで一夜攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：107 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 - 7.43 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 3.31 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

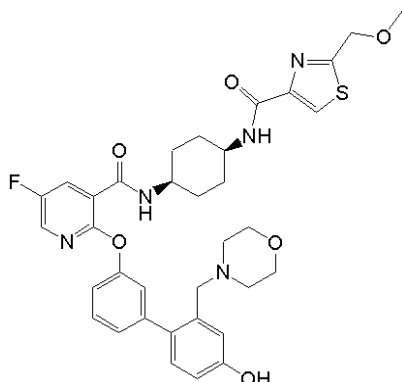
MS: [M+H]⁺ = 654.4 (calc = 654.3568) (MultiMode+)

【0270】

実施例 63

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (メトキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化90】



工程(a) 2 - (メトキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸

水素化ナトリウム(0.151 g、3.77 mmol)を、2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸(0.2 g、1.26 mmol)のDMF(2 mL)溶液に添加し、20分間攪拌した。メチルアイオダイド(0.236 mL、3.77 mmol)を添加し、反応をさらに2時間攪拌した。水(2 mL)、続いてNaOH(0.251 g、6.28 mmol)を添加し、20時間攪拌した。反応混合物を60℃で5時間加熱し、次いでRTに冷却し、2 M HClで酸性化し、溶離剤としてMeCN/水性TFAを用いる逆相HPLCで精製して、副題化合物を白色固体として得た。収量：31 mg

MS: APCI(+ve) 174 (M+1)

【0271】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (メトキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

DMC(0.042 g、0.20 mmol)を、2 - (メトキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸(0.029 g、0.17 mmol)およびHOBt(0.032 g、0.20 mmol)のDMF(2 mL)溶液に添加し、10分間攪拌した。N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.1 g、0.17 mmol)およびDIPA(0.059 mL、0.34 mmol)のDMF(1 mL)溶液を次いで添加し、反応を20時間攪拌した。混合物を真空で

蒸発させ、残った D M F 溶液を溶離剤として水性 T F A / M e C N を用いる逆相 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：17 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 - 6.85 (m, 6H), 4.70 (s, 2H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.03 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 2.81 - 2.48 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 8H)。

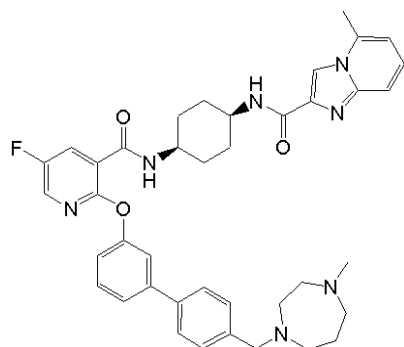
MS: APCI(+ve) 676 (M+1)

【0272】

実施例 64

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化91】



N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(150 mg、0.25 mmol)の D C M (3 mL)溶液に、1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン(0.047 mL、0.38 mmol)を添加した。混合物を R T で 40 分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(81 mg、0.38 mmol)を添加した。反応を R T で 2 時間攪拌した。混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O₃ (水性)で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、蒸発させて、泡状物を得た。この泡状物を逆(revere)相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N)を使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、固体を得た。化合物を次いで逆相分取 H P L C (溶離剤 = N H₃ (水性) / M e C N)で精製した。適切なフラクションを合わせ、残留物をエーテルで摩砕して、固体を得た。固体を一夜、40 で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：31 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.56 - 7.50 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 5H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 6H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98 - 1.64 (m, 12H)。

MS: [M+H]⁺ = 690.3 (calc = 690.3568) (MultiMode+)

【0273】

実施例 65

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

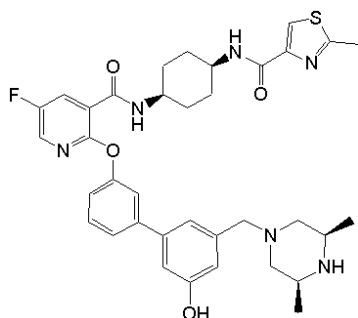
10

20

30

40

【化 9 2】



10

工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

酢酸パラジウム(3.87 mg、0.02 mmol)および2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル(14.14 mg、0.03 mmol)を、アセトニトリル(4 mL)に窒素下で添加した。得られた溶液を10分間撹拌した。この溶液に、水(4 mL)に溶解した炭酸カリウム(143 mg、1.03 mmol)、続いてN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(200 mg、0.34 mmol)および3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド(69.3 mg、0.34 mmol)を添加し、混合物を80 で2時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc (×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、褐色油状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 非希釈 EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色泡状物として得た。収量: 102 mg

20

MS: [M+H]⁺ = 575 (MultiMode+)

【0274】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - (((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(104 mg、0.18 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(31.0 mg、0.27 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(57.5 mg、0.27 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を得た。収量: 29 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

40

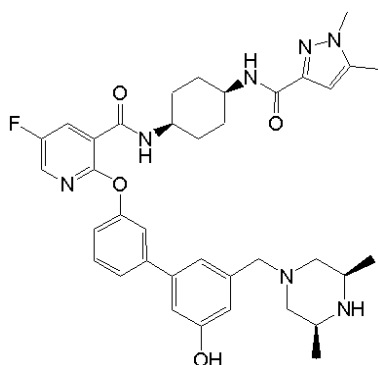
MS: [M+H]⁺ = 673.3 (calc = 673.2972) (MultiMode+)

【0275】

実施例 66

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【化 9 3】



10

工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

酢酸パラジウム(3.89 mg、0.02 mmol)および2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル(14.22 mg、0.03 mmol)を、アセトニトリル(4 mL)に窒素下で添加した。得られた溶液を10分間撹拌した。この溶液に、水(4 mL)に溶解した炭酸カリウム(14.4 mg、0.04 mmol)、続いてN - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド(200 mg、0.35 mmol)および3 - ブロモ - 5 - ヒドロキシベンズアルデヒド(69.6 mg、0.35 mmol)を添加し、混合物を80 で2時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(x2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、明褐色泡状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 非希釈 EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色泡状物として得た。収量: 14.4 mg

20

MS: [M+H]⁺ = 572 (MultiMode+)

【0276】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

30

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 5' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(15.9 mg、0.28 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(47.6 mg、0.42 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(8.8 mg、0.42 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 6.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.16 (dt, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 12.9, 2.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 670.4 (calc = 670.3517) (MultiMode+)

【0277】

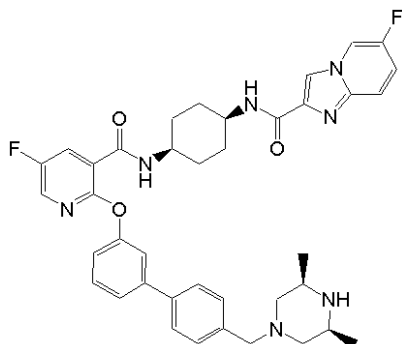
実施例 67

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 -

50

イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化94】



10

工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

Pd - 118 (0.117 g, 0.18 mmol)を、アセトニトリル(15 mL)中、15分間攪拌し、次いで炭酸カリウム(0.747 g, 5.40 mmol)、4 - ホルミルフェニルボロン酸(0.270 g, 1.80 mmol)および tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1 g, 1.80 mmol)を添加した。反応混合物を80 で8時間加熱し、次いで一夜静置した。アセトニトリルを蒸発させ、EtOAcを水性残留物に添加した。層を分離し、水性物質をEtOAc (×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、得られた油状物をDCMに溶解した。粗生成物を50% EtOAcのイソヘキササン溶液で溶出するBiotage(シリカ、50 g)で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を灰白色固体として得た。収量：0.78 g

20

MS: [M-H]⁺ = 532 (MultiMode+)

【0278】

工程(b) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

30

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.78 g, 1.46 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.250 g, 2.19 mmol)を添加した。混合物をRTで2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.465 g, 2.19 mmol)を次いで添加した。1時間攪拌後、反応は完了した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を青白色泡状物として得た。収量：0.88 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.79 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 11H), 1.41 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 632 (MultiMode+)

【0279】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.88 g, 1.39 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、4 M H

50

C 1 (ジオキサン中) (3.48 mL、13.93 mmol) を添加した。1 分後、固体は沈殿し始めた。メタノール (3 mL) を添加し、溶液を均質とした。反応を R T で一夜撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、次いでエーテルで摩砕した。青白色固体を濾過して、副題化合物を得た。
収量：0.71 g

MS: [M-H]⁺ = 532 (MultiMode+)

【0280】

工程 (d) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド (0.1 g、0.19 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 懸濁液に、6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.041 g、0.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.262 mL、1.88 mmol) を添加した。トリエチルアミン添加により反応混合物は均質な溶液となった。THF 中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (T3P) (0.126 mL、0.20 mmol) を次いで添加し、混合物を R T で 10 分間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、油状物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.1 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：69 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.82 - 8.80 (m, 1H), 8.37 - 8.35 (m, 2H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 4H), 7.54 - 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 9H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

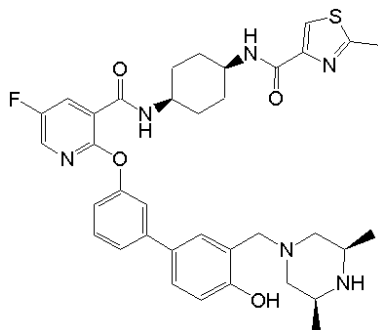
MS: [M+H]⁺ = 694.3 (calc = 694.3317) (MultiMode+)

【0281】

実施例 68

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - (((3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 95】



工程 (a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (100 mg、0.17 mmol)、5 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (34.6 mg、0.17 mmol) および炭酸ナトリウム (148 mg、0.52 mmol) を、THF (2.000 mL) および脱気水 (1 mL) に窒素下添加した。テトラ

MS: $[M+H]^+ = 575$ (MultiMode+)

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 6H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

MS: [M+H]⁺ = 673.3 (calc = 673.2972) (MultiMode+)

实施例 69

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

C[C@H]1N[C@@H](Cc2ccc(O)c(c2)-c3ccc(Oc4cnc(F)c4C(=O)N[C@H]5C[C@H](C[C@@H]5NC(=O)c6nc(C)s6)CC5)c3)CC1

工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (100 mg, 0.17 mmol)、3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (34.6 mg, 0.17 mmol) および炭酸ナトリウム (148 mg, 0.52 mmol) を、THF (2 ml) および脱気水 (1 ml) に窒素下で添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (4 mg, 3.45 μmol) を次いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc (×2) で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗物質を

Biotage(溶離剤 = 非希釈 EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色固体として得た。収量：0.74 g

MS: [M+H]⁺ = 575 (MultiMode+)

【0284】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - (((3R, 5S) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(86.2 mg、0.15 mmol)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、(2R, 6S) - 2,6 - ジメチルピペラジン(25.7 mg、0.23 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(47.7 mg、0.23 mmol)を添加した。反応をRTで2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：14.7 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.94 - 1.77 (m, 6H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

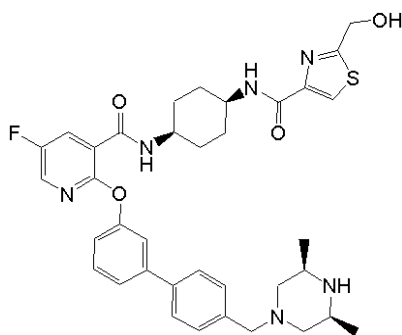
MS: [M+H]⁺ = 673.2 (calc = 673.2972) (MultiMode+)

【0285】

実施例70

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化97】



DCC(0.035 g、0.17 mmol)を、2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸(0.027 g、0.17 mmol)およびHOBt(0.026 g、0.17 mmol)のDMF(1 mL)溶液に添加し、10分間攪拌した。粗N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.08 g、0.14 mmol)およびDIPEA(0.098 mL、0.56 mmol)のDMF(1 mL)溶液を次いで添加し、反応を20時間攪拌した。溶液を真空で濃縮し、次いで水/メタノール/DMSOを残留物に添加した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.1% TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：28 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J

= 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.53 - 2.47 (m, 6H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 8H), 1.17 (d, J = 8.9 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 673.2 (calc = 673.2) (MultiMode+)

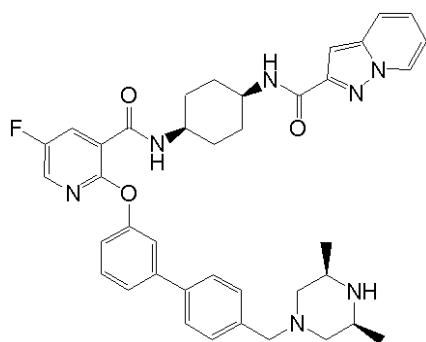
【0286】

実施例 7 1

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化98】

10



HATU (0.069 g, 0.18 mmol) を、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.08 g, 0.15 mmol)、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.024 g, 0.15 mmol) および DIPEA (0.079 mL, 0.45 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に 25 °C で室温下一度に添加した。得られた溶液を 25 °C で 10 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、連続的に飽和 NaHCO₃、飽和塩水および水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.1 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：70 mg

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.61 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 3.1, 7.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 4H), 7.53 - 7.50 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 4H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 9H), 1.17 (d, J = 10.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 676.3 (calc = 676.3411) (MultiMode+)

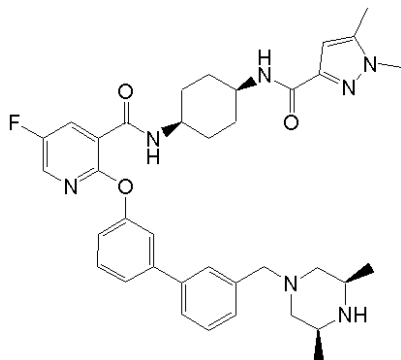
【0287】

実施例 7 2

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

40

【化 9 9】



10

工程(a) N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3'-ホルミルビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

酢酸パラジウム(3.89 mg、0.02 mmol)、および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(14.22 mg、0.03 mmol)を、アセトニトリル(3.38 mL)に窒素下添加した。得られた溶液を10分間撹拌した。この溶液に、水(3.38 mL)に溶解した炭酸カリウム(14.4 mg、1.04 mmol)、続いて3-ホルミルフェニルボロン酸(51.9 mg、0.35 mmol)およびN-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(200 mg、0.35 mmol)を添加し、混合物を80 で2時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、褐色油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤=非希釈EtOAc)を使用して精製して、明褐色泡状物を得た。収量: 123 mg

20

MS: [M+H]⁺=556 (MultiMode+).

【0288】

工程(b) N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-2-(3'-((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド

30

N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3'-ホルミルビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド(121 mg、0.22 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、(2R, 6S)-2,6-ジメチルピペラジン(37.3 mg、0.33 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(69.2 mg、0.33 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 21 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.09 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 12.9, 2.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 654.3 (calc = 654.3568) (MultiMode+)

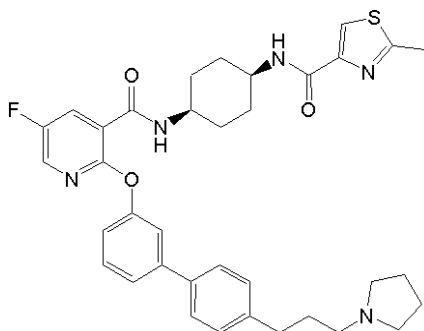
【0289】

実施例 73

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

50

【化 1 0 0】



10

工程(a) N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド(1.2 g、2.07 mmol)、4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(0.372 g、2.07 mmol)、炭酸カリウム(0.857 g、6.20 mmol)およびPd-118(0.135 g、0.21 mmol)を、DMF(15 mL)中で撹拌した。得られた混合物を、70 で一夜、撹拌および加熱した。反応混合物を水に注ぎ、有機物をEtOAc(×2)で抽出した。EtOAc抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、油状物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = EtOAc)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、副題化合物を泡状物として得た。収量：0.65 g

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 8H), 1.69 - 1.61 (m, 2H)。

【0 2 9 0】

工程(b) 3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s, 4s)-4-(2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート

30

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド(0.65 g、1.10 mmol)およびピリジン(0.107 mL、1.32 mmol)のDCM(7 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.112 mL、1.44 mmol)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。ピリジン(0.107 mL、1.32 mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.111 mL、1.44 mmol)を次いで反応に添加し、それをさらに3時間、RTで撹拌した。反応を蒸発させて、残留物を得て、それをEtOAcおよび2 M HCl(水性)に分配した。EtOAc層を次いでさらに2 M HCl(水性)、2 × 飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、褐色油状物を得た。これをエーテルで一夜摩砕して、副題化合物を白色固体として得た。収量：0.6 g

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 3H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 6H), 1.69 - 1.63 (m, 2H)。

【0 2 9 1】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

50

マイクロ波チューブに 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(120 mg、0.18 mmol)、ピロリジン(0.045 mL、0.54 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を入れた。反応を 80 で 5 分間加熱した。混合物を逆相 HPLC (溶離剤 = TFA (水性) / MeCN) を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、白色固体を得て、それを一夜、40 で真空下乾燥させて、表題化合物を得た。収量：86 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 13.09 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.36 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 3H), 7.16 (dtd, J = 7.5, 1.8, 0.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 6H), 1.67 - 1.62 (m, 2H)。

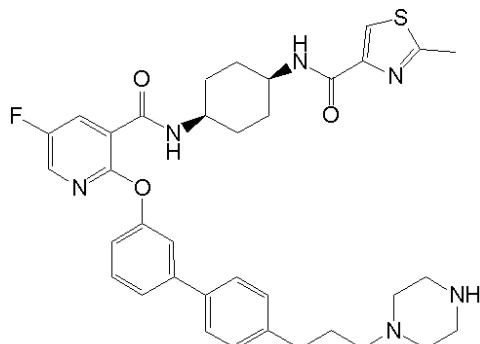
MS: [M+H]⁺ = 642.2 (calc = 642.2914) (MultiMode+)

【0292】

実施例 74

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化101】



マイクロ波チューブに 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(120 mg、0.18 mmol)、tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート(101 mg、0.54 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。混合物を 80 で 30 分間加熱した。混合物を蒸発乾固し、残留物を DCM (2 mL) および TFA (2 mL) に懸濁した。20 分後反応を蒸発乾固した。残留物をアセトニトリルに溶解し、逆相分取クロマトグラフィー(溶離剤 = TFA (水性) / MeCN) を使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、白色固体を得て、それを一夜、40 で真空で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：85 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 6H), 1.68 - 1.58 (m, 2H)。

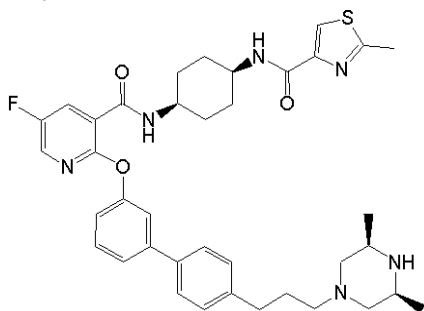
MS: [M+H]⁺ = 657.2 (calc = 657.3023) (MultiMode+)

【0293】

実施例 75

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 0 2】



マイクロ波チューブに 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - メチル
チアゾール - 4 - カルボキサミド) シクロヘキシルカルバモイル) ピリジン - 2 - イルオキシ
シ) ビフェニル - 4 - イル) プロピルメタンスルホネート (1 1 0 mg、 0 . 1 6 mmol)、 (2 R
、 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (5 6 . 5 mg、 0 . 4 9 mmol) およびアセトニトリル (1
mL) を添加した。混合物を 8 0 で 3 0 分間加熱した。混合物を逆相 H P L C (溶離剤 = T
F A (水性) / M e C N) を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、
残留物を得て、それをエーテルで摩砕して、白色固体を得た。固体を一夜、 4 0 で真空
で乾燥させて、表題化合物を得た。収量： 9 9 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.
91 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 4.24 (s, 1H)
, 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.46 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.27 (t,
J = 12.0 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.14 -
2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 6H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.36 (d, J = 5.1 Hz, 6H
) 。

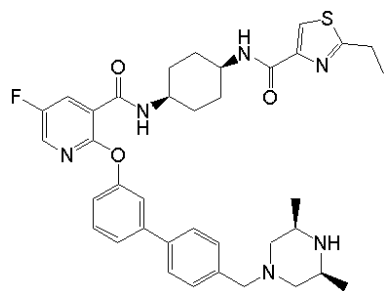
MS: [M+H]⁺ = 685.3 (calc = 685.3336) (MultiMode+)

【 0 2 9 4 】

実施例 7 6

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 -
イル) メチル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド) シクロヘキシ
ル) - 2 - エチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 0 3】



工程 (a) エチル 2 - エチルチアゾール - 4 - カルボキシレート

エチル 3 - プロモ - 2 - オキソプロパノエート (4 . 1 0 mL、 3 2 . 6 7 mmol) を 1 0 分間
にわたり、氷浴で冷却し、攪拌しているプロパンチオアミド (3 g、 3 3 . 6 5 mmol) のエ
タノール (4 0 mL) 溶液に滴下した。 1 6 時間後反応混合物を真空で蒸発させた。 E t O A
c : イソヘキサン、 1 : 3 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、副題化
合物を黄色油状物として得た。収量： 2 . 7 8 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 6H), 3.11 (q, J = 7.6 H
z, 4H) 。

【 0 2 9 5 】

工程 (b) 2 - エチルチアゾール - 4 - カルボン酸

水酸化リチウム (1 . 4 0 5 g、 5 8 . 6 8 mmol) の水 (1 3 . 7 5 mL) 溶液を 1 0 分間音波
処理し、その後攪拌しているエチル 2 - エチルチアゾール - 4 - カルボキシレート (2 . 7

10

20

30

40

50

8 g、15.01 mmol)のTHF(55 mL)中の混合物に添加した。反応をRTで一夜撹拌した。溶液を水で希釈し、EtOAc(×3)で抽出した。有機抽出物を廃棄した。水性物を2M HClで酸性化し、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させて、副題化合物を褐色油状物として得て、それを静置により固化して、蠟状固体を得た。収量：1.02 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.17 (s, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 1H), 3.11 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

【0296】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-エチルチアゾール-4-カルボキサミド

10

HATU(0.060 g、0.16 mmol)を、N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(4'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド(0.08 g、0.15 mmol)、2-エチルチアゾール-4-カルボン酸(0.021 g、0.13 mmol)およびDIEA(0.069 mL、0.40 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に25℃で窒素下に一度に添加した。得られた溶液を25℃で10分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、連続的に飽和NaHCO₃、飽和塩水および水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.1% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色羽毛状固体として得た。収量：59 mg

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8, 3.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.98 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 - 2.49 (m, 4H), 2.34 - 2.31 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 8H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 671.2$ (calc = 671.3179) (MultiMode+)

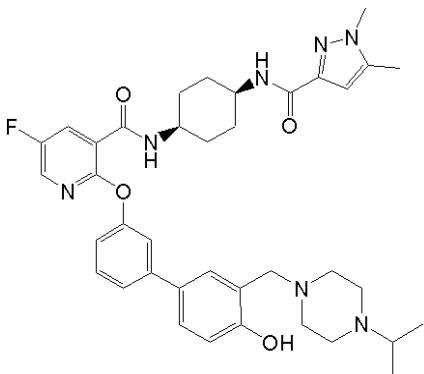
【0297】

30

実施例77

N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-ヒドロキシ-3'-((4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

【化104】



40

工程(a) N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3'-ホルミル-4'-ヒドロキシピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ

50

オキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド(450 mg、0.78 mmol)、5 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド(157 mg、0.78 mmol)および炭酸ナトリウム(669 mg、2.34 mmol)をTHF(6.00 mL)および脱気水(3 mL)に窒素下に添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18 mg、0.02 mmol)を次いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 非希釈 EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後、灰白色固体として得た。収量：275 mg

MS: [M+H]⁺ = 572 (MultiMode+)

【0298】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ヒドロキシ - 3' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(140 mg、0.24 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、1 - イソプロピルピペラジン(0.053 mL、0.37 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(78 mg、0.37 mmol)を添加した。反応をRTで2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：110 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 5H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 - 3.32 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 6H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

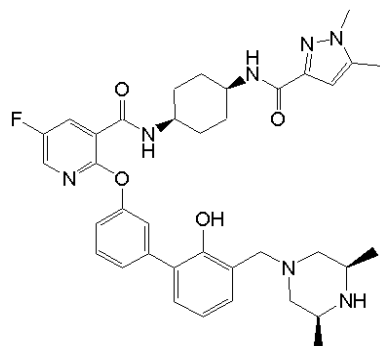
MS: [M+H]⁺ = 684.3 (calc = 684.3673) (MultiMode+)

【0299】

実施例 78

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【化105】



工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド(150 mg、0.26 mmol)、3 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド(52.2 mg、0.26 mmol)および炭酸ナトリウム(223 mg、0.78 mmol)をTHF(2.000 mL)および脱気水(1 mL)に窒素下に添加し

10

20

30

40

50

た。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(6 mg、5.20 μmol)を次いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 非希釈 EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色固体として得た。収量：108.4 mg

MS: [M+H]⁺ = 572 (MultiMode+)

【0300】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3R, 5S) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

10

N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 2' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(150 mg、0.26 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、(2R, 6S) - 2,6 - ジメチルピペラジン(45 mg、0.39 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(83 mg、0.39 mmol)を添加した。反応をRTで2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：95.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.48 - 6.35 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 2.52 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 - 1.74 (m, 6H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

20

MS: [M+H]⁺ = 670.3 (calc = 670.3517) (MultiMode+)

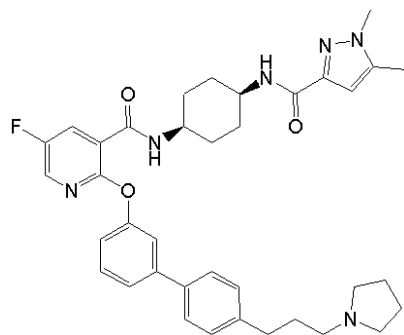
【0301】

実施例79

N - ((1S, 4S) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

30

【化106】



40

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

酢酸パラジウム(0.019 g、0.09 mmol)および2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル(0.071 g、0.17 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に窒素下添加した。得られた溶液を10分間攪拌した。この溶液に、水(10.00 mL)に溶解した炭酸カリウム(0.718 g、5.20 mmol)、続いて4 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(0.312 g、1.73 mmol)およびN - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ -

50

2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(1 g、1.73 mmol)を添加し、混合物を 80 で 2 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc (× 2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、明黄色泡状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 3 %メタノール / DCM)を使用して精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量 : 0.61 g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.95 - 1.75 (m, 6H), 1.67 - 1.54 (m, 4H)。

MS: [M+H]⁺ = 586 (MultiMode+)

【0302】

工程(b) 3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.61 g、1.04 mmol)およびピリジン(0.295 mL、3.65 mmol)のDCM(7 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.284 mL、3.65 mmol)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。反応を蒸発させて、残留物を得て、それをEtOAcおよび2 M HCl(水性)に分配した。EtOAc層を次いでさらに2 M HCl(水性)、2 × 飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、明黄色油状物を得た。これをエーテルで一夜摩砕して、副題化合物を白色固体として得た。収量 : 665 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 6H), 1.73 - 1.62 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 664 (MultiMode+)

【0303】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

マイクロ波チューブに3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(150 mg、0.23 mmol)、ピロリジン(0.057 mL、0.68 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。反応を80 で 5 分間加熱し、混合物HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 99.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.51 - 6.36 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 6H) 1.90 - 1.75 (m, 6H), 1.73 - 1.62 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 639.3 (calc = 639.3459) (MultiMode+)

【0304】

実施例 80

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シ

10

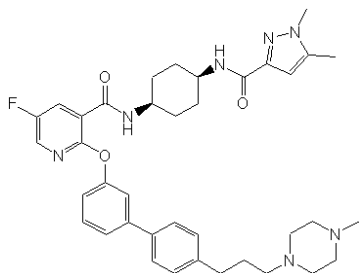
20

30

40

50

クロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロ
 ピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド
 【化 1 0 7】



10

マイクロ波チューブに 3 - (3' - (3 - ((1 s , 4 s) - 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H -
 ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン
 - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(1 5 0 mg、 0 . 2
 3 mmol)、 1 - メチルピペラジン(0 . 0 7 5 mL、 0 . 6 8 mmol)およびアセトニトリル(1 mL
)を添加した。反応を 8 0 で 2 0 分間加熱し、混合物 H P L C で精製して、表題化合物
 を白色固体として得た。収量： 7 6 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz,
 1H), 7.51 (d, J = 8.2, 2H), 7.46 (d, J = 4.9, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.
 2 Hz, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.48 - 6.39 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.97 -
 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 8H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.89 (s,
 3H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m,
 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H)。

20

MS: [M+H]⁺ = 668.3 (calc = 668.3724) (MultiMode+)

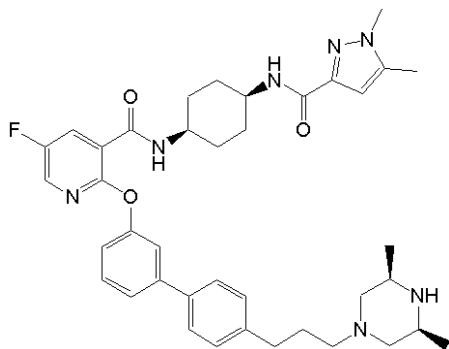
【 0 3 0 5】

実施例 8 1

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シ
 クロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)
 プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【化 1 0 8】

30



マイクロ波チューブに 3 - (3' - (3 - ((1 s , 4 s) - 4 - (1 , 5 - ジメチル - 1 H -
 ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン
 - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(1 4 5 mg、 0 . 2
 2 mmol)、 (2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン(7 4 . 8 mg、 0 . 6 6 mmol)およびア
 セトニトリル(1 mL)を添加した。反応を 8 0 で 3 0 分間加熱し、混合物を H P L C で精
 製して、表題化合物を白色固体として得た。収量： 8 6 mg

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.11 - 8.07 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.51 (d, J
 = 6.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H),
 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 1H), 3.
 73 - 3.56 (m, 6H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.71 (t,
 J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H), 1.72 -

50

1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。

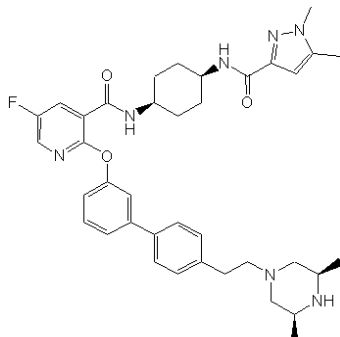
MS: [M+H]⁺ = 682.3 (calc = 682.3881) (MultiMode+)

【0306】

実施例 8 2

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - (2 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【化109】



10

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

20

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド(450 mg、0.78 mmol)、2 - (4 - プロモフェニル)エタノール(0.109 mL、0.78 mmol)および炭酸ナトリウム(669 mg、2.34 mmol)をTHF(6.00 mL)および脱気水(3 mL)に窒素下添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18 mg、0.02 mmol)を次いで添加し、反応混合物を2時間加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 3%メタノール / DCM)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色泡状物として得た。収量: 310 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.95 - 1.75 (m, 6H), 1.67 - 1.59 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 572 (MultiMode+)

【0307】

工程(b) 2 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート

40

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.315 g、0.55 mmol)およびピリジン(0.134 mL、1.65 mmol)のDCM(7 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.129 mL、1.65 mmol)を添加し、反応をRTで一晩撹拌した。反応を蒸発させて、残留物を得て、それをEtOAcおよび2 M HCl(水性)に分配した。EtOAc層を次いでさらに2 M HCl(水性)、2 × 飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これをエーテルで摩砕して、副題化合物を白色固体として得た。収量: 310 mg

MS: [M+H]⁺ = 650 (MultiMode+)

50

【 0 3 0 8 】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

マイクロ波チューブに 2 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(150 mg、0.23 mmol)、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(79 mg、0.69 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。反応を 80 で 30 分間加熱し、混合物を HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：72 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34 - 3.19 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

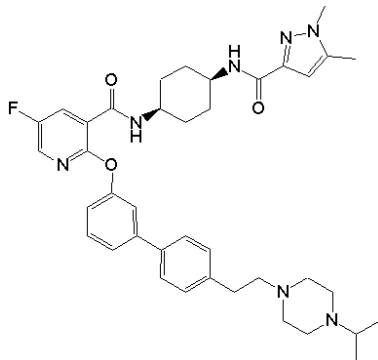
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668.3$ (calc = 668.3724) (MultiMode+)

【 0 3 0 9 】

実施例 8 3

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【 化 1 1 0 】



マイクロ波チューブに 2 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(150 mg、0.23 mmol)、1 - イソプロピルピペラジン(0.099 mL、0.69 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。反応を 80 で 30 分間加熱し、反応混合物を HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：110 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 - 3.31 (m, 9H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 682.3$ (calc = 682.3881) (MultiMode+)

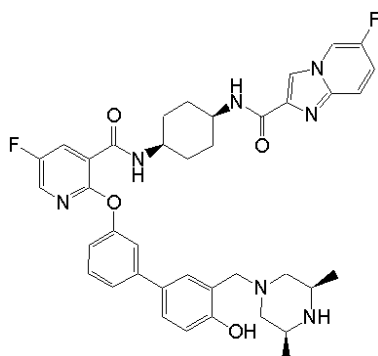
【 0 3 1 0 】

実施例 8 4

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンア

ミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 1 1】



10

工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

Tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1 g、1.80 mmol)、5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド(0.362 g、1.80 mmol)および炭酸ナトリウム(0.572 g、5.40 mmol)をTHF(6 mL)および脱気水(3 mL)に窒素下添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.042 g、0.04 mmol)を次いで添加し、反応混合物を28時間加熱還流し、次いで週末の間冷却した。さらにtert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.3 g)、炭酸ナトリウム(0.1 g)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.01 g)を添加し、80 でさらに3時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(x2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗物質をBiotage(シリカ、50 g)で精製し、100%DCMで溶出して不純物を除き、次いで20%DCMのエーテル溶液で生成物を溶出した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、副題化合物を灰白色固体として得た。収量：1.0 g

20

30

MS: [M-H]⁻ = 548 (MultiMode+)

【0311】

工程(b) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

Tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.2 g、2.18 mmol)および(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(1.247 g、10.92 mmol)を、DCM(10 mL)中、RTで撹拌した。酢酸(0.625 mL、10.92 mmol)を添加し、反応を30分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(2.314 g、10.92 mmol)を次いで添加し、反応を窒素下に一夜撹拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性(x2))で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、青白色泡状物を得た。SCXカートリッジで精製し、100%メタノールで溶出して不純物を除き、次いで20%アンモニアのメタノール溶液を流して生成物を溶出した。生成物含有フラクションを合わせ、真空で濃縮して、副題化合物を白色固体として得た。収量：0.38 g

40

MS: [M+H]⁺ = 648 (MultiMode+)

【0312】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3S, 5R) -

50

3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミドヒドロクロライド

tert-ブチル(1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.35g、0.54mmol)のDCM(1mL)溶液に、HCl(ジオキサン中4M)(1.351mL、5.40mmol)。1分後、濁った沈殿が形成し始め、そのためメタノール(0.5mL)を添加し、溶液を均質とした。反応をRTで2時間撹拌した。反応を真空中で濃縮し、エーテルで摩砕して、副題化合物を白色固体として得た。収量：0.35g

MS: [M+H]⁺ = 548 (MultiMode+)

10

【0313】

工程(d) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

N-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミドヒドロクロライド(0.08g、0.15mmol)のアセトニトリル(1mL)懸濁液に、6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(0.047g、0.22mmol)およびDIEA(0.077mL、0.44mmol)を添加した。HATU(0.167g、0.44mmol)を次いで添加し、混合物をRTで1時間撹拌した。水(0.5mL)および濃HCl(1mL)を添加し、粗生成物をPhenomenexカラムで溶離剤として95-50%勾配の水性0.1%TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを一夜凍結乾燥して、表題化合物を羽毛状白色固体として得た。収量：25mg

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.81 - 8.79 (m, 1H), 8.38 - 8.34 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.43 (m, 5H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.13 - 3.88 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.52 - 2.47 (m, 7H), 1.81 - 1.66 (m, 8H), 1.16 (d, J = 18.2 Hz, 6H)。

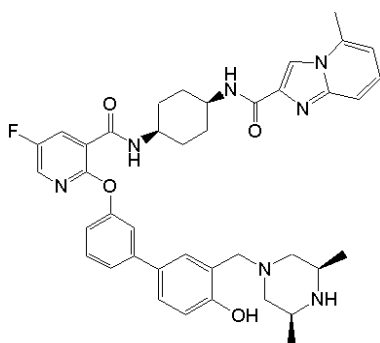
MS: [M+H]⁺ = 717.3 (calc = 710.3266) (MultiMode+)

30

【0314】

実施例 85

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド
【化112】



40

N-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド(0.08g、0.13mmol)のアセトニトリル(1mL)懸濁液に、5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸(0.034g、0.19mmol)およびDIEA(0.068mL、0.39mmol)を添加した。HATU(0.147g、

50

0.39 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで1時間撹拌した。880 アンモニア(2 mL)を添加し、反応を5日間撹拌した。水(0.5 mL)を添加し、粗生成物をWaters X-Bridge カラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.1% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色羽毛状固体として得た。収量：40 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.50 - 2.49 (m, 6H), 1.81 - 1.71 (m, 8H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

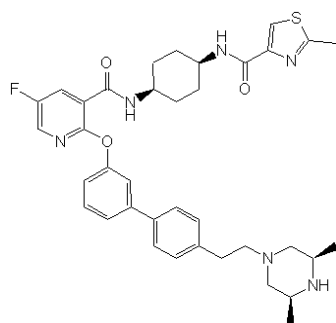
MS: [M+H]⁺ = 706.3 (calc = 706.3517) (MultiMode+)

【0315】

実施例 86

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (2 - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化113】



工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(1.2 g、2.07 mmol)、4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニルボロン酸(0.446 g、2.69 mmol)および炭酸ナトリウム(0.260 mL、6.20 mmol)のTHF(10 mL)および水(5.00 mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.048 g、0.04 mmol)を添加した。混合物を80 で一夜加熱した。さらに4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニルボロン酸(0.446 g、2.69 mmol)を添加し、反応をさらに24時間加熱した。混合物を蒸発させ、残留物を水およびEtOAcに分配した。水性層をEtOAcで再び抽出し、抽出物を合わせた。混合物を順相クロマトグラフィー(溶離剤 = EtOAc)を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、泡状物を得た。これをエーテルで一夜摩砕して、微細固体を得て、それを濾過により単離して、副題化合物を得た。収量：0.9 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 6H), 1.69 - 1.62 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 575 (MultiMode+)

【0316】

工程(b) 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル

10

20

30

40

50

ル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (0.8 g, 1.39 mmol) およびピリジン (0.225 mL, 2.78 mmol) の D C M (10 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロライド (0.226 mL, 2.92 mmol) を添加し、反応を R T で一夜撹拌した。さらに 2 当量のメタンスルホニルクロライド (0.226 mL, 2.92 mmol) およびピリジン (0.225 mL, 2.78 mmol) を添加し、反応をさらに 24 時間撹拌した。反応はこの時間の後完全に進行していた。混合物を D C M (50 mL) で希釈し、2 × 2 M H C l (水性)、N a H C O₃ (水性) で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発させて、油状物を得た。これをエーテルで摩砕して、副題化合物を固体として得た。収量 : 0.81 g

¹H NMR (300 MHz, C D C l₃) 8.38 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 6H), 1.71 - 1.62 (m, 2H)。

【0317】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート (120 mg, 0.18 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 懸濁液に、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン (63.0 mg, 0.55 mmol) を添加した。混合物を 80 でマイクロ波中、30 分間加熱した。混合物を逆相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N) で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、それをエーテルで摩砕して、固体を得て、それを濾過により単離し、一夜、真空下、40 で乾燥させて、表題化合物を得た。収量 : 102 mg

¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.25 - 2.95 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 6H)。

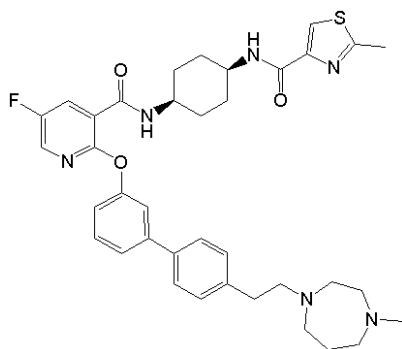
MS: [M+H]⁺ = 671.3 (calc = 671.3179) (MultiMode+)

【0318】

実施例 87

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化114】



10

20

30

40

50

マイクロ波チューブに 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(100 mg、0.15 mmol)、1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン(0.057 mL、0.46 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。反応を 80 で 1 時間加熱し、反応混合物を HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：18 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 4H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 6H), 1.77 - 1.65 (m, 2H)。

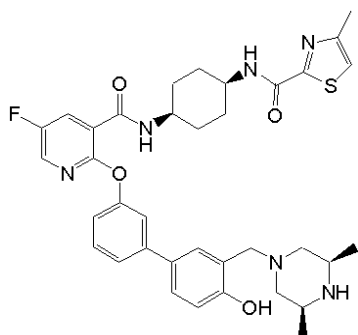
MS: [M+H]⁺ = 671.3 (calc = 671.3179) (MultiMode+)

【0319】

実施例 88

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 115】



窒素雰囲気下および RT で、N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.07 g、0.13 mmol)の乾燥 DCE (1 mL) 溶液に、トリメチルアルミニウム(0.192 mL、0.38 mmol)(ヘプタン中 2 M)をゆっくり添加した。RT で 15 分間攪拌後(注意！メタンガス発生)、エチル 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキシレート(0.022 g、0.13 mmol)を添加した。混合物を次いでマイクロ波(CEM Discover)中、80 で 1 時間攪拌した。反応を次いで水性 HCl (1 M、10 mL)の添加により注意深くクエンチし、続いて DCM (20 mL)で希釈した。有機相を次いで MgSO₄ で乾燥させ、次いで濃縮して粗アミドを得た。粗アミドをメタノールに再溶解し、Phenomenex Gemini カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.1 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：10 mg

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.66 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.50 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 1.83 - 1.79 (m, 4H), 1.69 - 1.66 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 673.2 (calc = 673.2972) (MultiMode+)

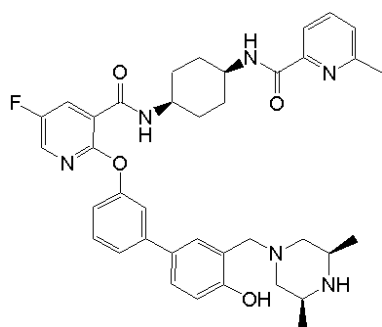
【0320】

実施例 89

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンア

ミド)シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド

【化 1 1 6】



10

N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(1 4 7 mg、0 . 2 5 mmol)のアセトニトリル(4 mL)懸濁液に、6 - メチルピコリン酸(3 4 . 5 mg、0 . 2 5 mmol)およびトリエチルアミン(0 . 3 5 1 mL、2 . 5 2 mmol)を添加した。トリエチルアミン添加により反応混合物は均質溶液となった。THF中1 . 5 7 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0 . 1 6 8 mL、0 . 2 6 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(1 5 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これを分取HPLCで精製して、表題化合物を得た。

20

収量：4 3 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 6H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 667 (calc = 667.3408) (MultiMode+)

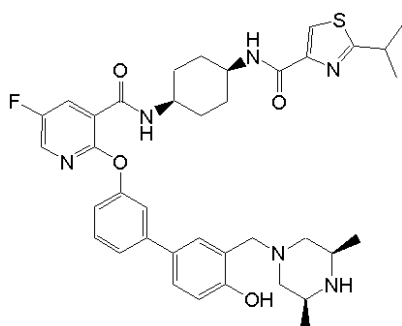
【0 3 2 1】

実施例 9 0

30

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (3' - (((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - イソプロピルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 1 7】



40

N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(1 5 0 mg、0 . 2 6 mmol)のアセトニトリル(4 mL)懸濁液に、2 - イソプロピルチアゾール - 4 - カルボン酸(4 4 . 0 mg、0 . 2 6 mmol)およびトリエチルアミン(0 . 3 5 8 mL、2 . 5 7 mmol)を添加した。トリエチルアミン添加により、反応混合物は均質溶液となった。THF中1 . 5 7 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0 . 1 7 2 mL、0 . 2 7 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間撹拌した。混合

50

物を蒸発乾固し、残留物をDCM(15 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これを分取HPLCで精製して、表題化合物を得た。収量：15 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 - 7.97 (m, 3H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.37 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 6H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 12H)。

MS: [M+H]⁺ = 701.2 (calc = 701.3285) (MultiMode+)

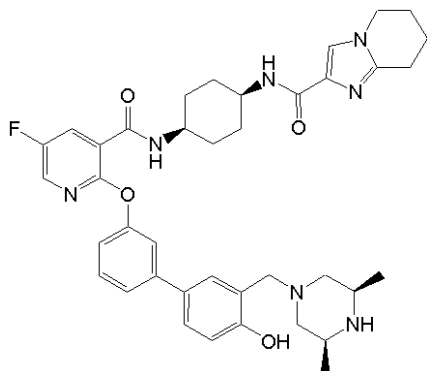
【0322】

10

実施例 9 1

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化118】



20

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(28.4 mg、0.17 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、DIPEA(0.057 mL、0.34 mmol)およびHATU(65.1 mg、0.17 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(100 mg、0.17 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液とDIPEA(0.057 mL、0.34 mmol)を添加し、混合物をRTで30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10 mL)で希釈し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これを分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：31 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 5H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.44 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.64 (m, 12H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

40

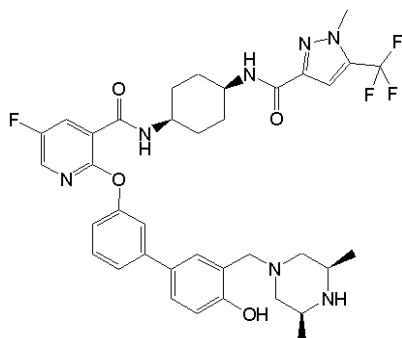
MS: [M+H]⁺ = 696.4 (calc = 696.3673) (MultiMode+)

【0323】

実施例 9 2

2 - (3' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 1 1 9】



1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (33.2 mg、0.17 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、D I P E A (0.057 mL、0.34 mmol) および H A T U (65.1 mg、0.17 mmol) を添加した。混合物を R T で 10 分間攪拌し、その後 N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (100 mg、0.17 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液と D I P E A (0.057 mL、0.34 mmol) を添加し、混合物を R T で 30 分間攪拌した。反応混合物を E t O A c (25 mL) で希釈し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これを分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：55 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.14 - 8.04 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.52 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

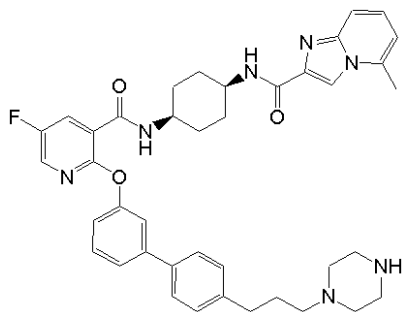
MS: [M+H]⁺ = 724.3 (calc = 724.3234) (MultiMode+)

【0324】

実施例 93

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 2 0】



工程 (a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

酢酸パラジウム(II) (5.49 mg、0.02 mmol) および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル (S - P h o s) (0.020 g、0.05 mmol) を、アセトニトリル (1.5 mL) 中、15 分間攪拌し、次いで炭酸カリウム (0.203 g、1.47 mmol) の水 (3.00 mL) 溶液、続いて 4 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニル硼酸 (0.106 g、0.59 mmol) および N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド (0.300 g、0.49 mmol) のアセトニトリル (2.000

mL)溶液を添加した。反応混合物を70℃で18時間加熱し、次いでRTで3日間静置した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。これをフラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、Biotage SNAP 100gカラム)、溶出勾配0~10% EtOAcのイソヘキサン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を薄黄色泡状物として得た。収量：0.219g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 4H), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 - 1.82 (m, 8H), 1.76 - 1.67 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 622.2 (calc = 622.2829) (MultiMode+)

【0325】

工程(b) 3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s,4s)-4-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート

メタンスルホンクロライド(0.048mL、0.62mmol)およびピリジン(0.050mL、0.62mmol)を、攪拌しているN-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(0.192g、0.31mmol)のDCM(5mL)溶液に添加した。反応混合物をRTで一夜攪拌し、次いでDCMで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗副題化合物を薄黄色油状物として得て、それをさらに精製せずに次工程に使用した。収量：0.25g

[M+H]⁺ = 700 (MultiMode+)

【0326】

工程(c) N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s,4s)-4-(5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート(0.108g、0.15mmol)およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.086g、0.46mmol)のアセトニトリル(1.2mL)中の混合物を80℃でマイクロ波中、30分間加熱した。さらにアミン(60mg)を添加し、反応混合物を同じ条件にさらに2時間付した。揮発物を蒸発させ、残留物をDCM(0.5mL)に溶解した。TFA(0.5mL、6.49mmol)を添加し、反応混合物一夜攪拌した。揮発物を蒸発させ、粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：101mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.49 - 8.36 (m, 2H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 4.19 - 4.01 (m, 2H), 3.50 - 2.89 (m, 10H), 2.74 - 2.64 (m, 5H), 2.06 - 1.72 (m, 10H)。

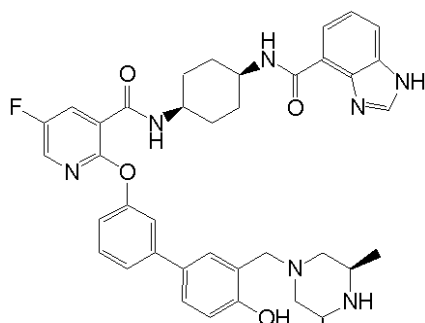
MS: [M+H]⁺ = 690.3 (calc = 690.3568) (MultiMode+)

【0327】

実施例94

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド

【化 1 2 1】



N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (100 mg、0.17 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に、窒素下、DIPEA (0.057 mL、0.34 mmol) を RT で添加した。溶液を均質になるまで撹拌した。この溶液に、1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボン酸 (27.8 mg、0.17 mmol) および 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (27.8 mg、0.17 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液を窒素下滴下し、これを 40 °C で 1 時間撹拌した。反応混合物を 50 °C で一夜撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をクロロホルム (15 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (水性)、水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これを分取 HPLC で精製して、表題化合物を得た。収量：36.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.41 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.74 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

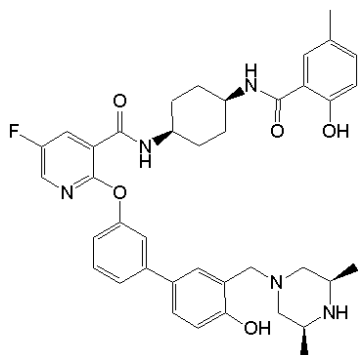
MS: [M+H]⁺ = 692.3 (calc = 692.336) (MultiMode+)

【 0 3 2 8 】

实施例 95

2 - (3' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化 1 2 2】



2 - ヒドロキシ - 5 - メチル安息香酸(29.4 mg、0.19 mmol)のTHF(1 mL)溶液に、HOBt(29.6 mg、0.19 mmol)およびEDCI(30.9 mg、0.16 mmol)を添加し、混合物を10分間RTで撹拌した。この混合物を次いでN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(100 mg、0.16 mmol)およびトリエチルアミン(0.090 mL、0.64 mmol)のTHF(1 mL)およびN - メチル - 2 - ピロリジノン(1 mL)中の溶液に添加した。反応混合物をRTで一夜撹拌した。さらに0.5当量のフェノール、EDCIおよびHOBtを予め形成させ

、次いで反応混合物に添加した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(15 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これを分取HPLCで精製して、表題化合物を得た。収量：33.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 6H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

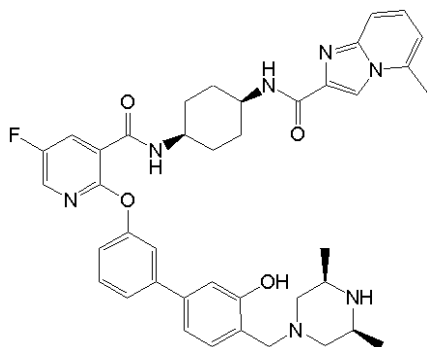
MS: [M+H]⁺ = 682.3 (calc = 682.3404) (MultiMode+)

10

【0329】

実施例 9 6

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化123】



20

工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(700 mg、1.26 mmol)のTHF(11.900 mL)溶液に、4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド(500 mg、2.49 mmol)、炭酸ナトリウム(0.158 mL、3.78 mmol)および水(5.95 mL)を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(29 mg、0.03 mmol)を次いで添加し、混合物を80 で24時間加熱した。反応をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗物質を得た。これをカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、副題化合物を泡状物として得た。収量：0.5 g

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.11 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

40

MS: [M-H]⁻ = 548 (MultiMode-)

【0330】

工程(b) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(500 mg、0.91 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、cis - 2, 6 - ジメチルピペラジン(15

50

6 mg、1.36 mmol)を添加した。混合物をRTで20分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(289 mg、1.36 mmol)を添加した。混合物をRTで一夜攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解した。EtOAc層を水、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、固体を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 5% 7N NH₃ のメタノール / DCM溶液)で精製して、副題化合物を泡状物として得た。収量 : 430 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 8H), 1.50 - 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 648 (MultiMode+)

【0331】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.4 g、0.62 mmol)のDCM(6 mL)溶液に、ジオキサン中4.0 M溶液の塩化水素(1.544 mL、6.17 mmol)を添加した。混合物をRTで一夜攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をエーテルで摩砕して、固体を得て、それを濾過により単離して、副題化合物を白色固体として得た。収量 : 478 mg

MS: [M+H]⁺ = 548 (MultiMode+)

【0332】

工程(d) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(40.2 mg、0.23 mmol)のアセトニトリル(3 mL)の溶液に、DIP EA(0.040 mL、0.23 mmol)を添加し、この混合物に次いでHATU(87 mg、0.23 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後それをN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド(150 mg、0.23 mmol)およびDIP EA(0.040 mL、0.23 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に添加した。混合物をRTで一夜攪拌した。1 mL 水および1 mL 酢酸を次いで混合物に添加し、これを次いで逆相分取HPLC(溶離剤 = TFA(水性) / MeCN)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得た。これをエーテルで摩砕して、表題化合物を固体として得て、それを濾過により単離し、一夜、真空下、40 °Cで乾燥させた。収量 : 103 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.31 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 4H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.96 - 1.78 (m, 8H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

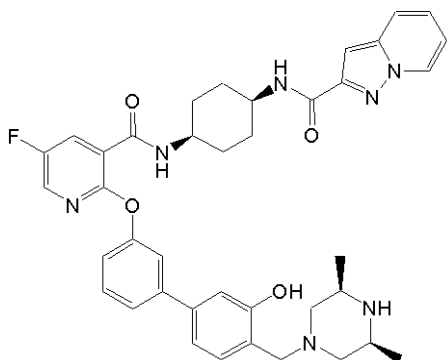
MS: [M+H]⁺ = 706.3 (calc = 706.3517) (MultiMode+)

【0333】

実施例 97

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 -

イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化 1 2 4】



10

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボン酸(30.8 mg、0.19 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に、D I P E A(0.066 mL、0.38 mmol)を添加した。この混合物に次いでH A T U(72.3 mg、0.19 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後それをN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、ヒドロクロライド(125 mg、0.19 mmol)およびD I P E A(0.066 mL、0.38 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に添加した。混合物をRTで一晩攪拌した。1 mL 水および1 mL 酢酸を次いで混合物に添加し、その後逆相分取H P L C(溶離剤 = T F A(水性) / M e C N)で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得た。これをエーテルで摩砕して、表題化合物を固体として得て、それを濾過により単離し、一夜、真空下、40 °Cで乾燥させた。収量: 9.6 mg
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.64 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 8H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

20

MS: [M+H]⁺ = 692.2 (calc = 692.336)(MultiMode+)

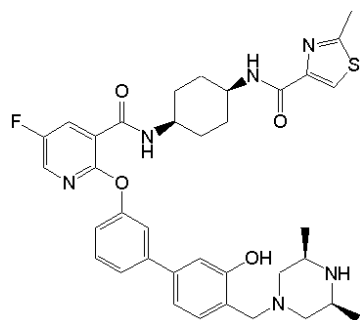
30

【0334】

実施例 98

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 2 5】



40

2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸(27.2 mg、0.19 mmol)のアセトニトリル(3.00 mL)溶液に、D I P E A(0.066 mL、0.38 mmol)を添加した。この混合物に次いでH A T U(72.3 mg、0.19 mmol)を添加した。混合物をRTで10分間攪拌し、その後それをN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((3S, 5R) - 3,5 -

50

3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-3'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド、ヒドロクロライド(125 mg、0.19 mmol)およびD I P E A(0.066 mL、0.38 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に添加した。混合物をRTで一晩撹拌した。1 mLの7 N NH_3 のメタノール溶液を反応に添加し、次いで2時間撹拌した。1 mL 水および1 mL 酢酸を次いで混合物に添加し、これを次いで逆相分取HPLC(溶離剤= T F A(水性)/ M e C N)を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得た。これをエーテルで摩砕して、表題化合物を固体として得て、それを濾過により単離し、一夜、真空下、40℃で乾燥させた。収量: 84 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.43 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 5H), 1.88 - 1.67 (m, 8H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

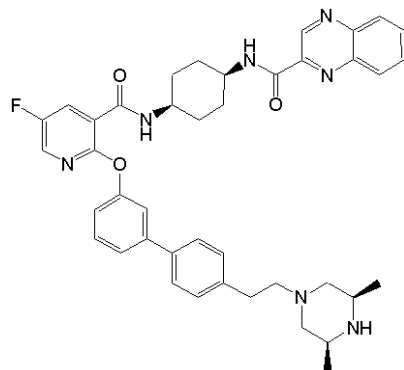
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 673.2$ (calc = 673.2972) (MultiMode+)

【0335】

実施例99

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン-2-カルボキサミド

【化126】



工程(a) N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン-2-カルボキサミド

N-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(2.56 g、5.21 mmol)のアセトニトリル(100 mL)懸濁液に、キノキサリン-2-カルボン酸(0.907 g、5.21 mmol)およびトリエチルアミン(7.26 mL、52.06 mmol)を添加した。トリエチルアミン添加により反応混合物は均質溶液となった。THF中1.57 M溶液の1-プロパンホスホン酸環状無水物(3.48 mL、5.47 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(150 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を明褐色泡状物として得た。収量: 3.08 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.67 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 2.07 - 1.82 (m, 6H), 1.80 - 1.67 (m, 2H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 612$ (MultiMode+)。

【0336】

工程(b) N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.046 g、0.08 mmol)および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライド D C M 複合体(0.067 g、0.08 mmol)を、乾燥ジメチルスルホキシド(10 mL)中、窒素下で 10 分間撹拌した。酢酸カリウム(0.482 g、4.91 mmol)、N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン - 2 - カルボキサミド(1 g、1.64 mmol)および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン)(0.552 g、2.18 mmol)を添加し、反応を 80 で一夜加熱した。反応を冷却し、水(100 mL)で希釈した。懸濁液を R T で 30 分間撹拌し、次いで沈殿を濾取した。沈殿を D C M に溶解し、乾燥させ(M g S O₄)、溶媒を除去して、褐色油状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 非希釈 E t O A c)で精製して、副題化合物を、蒸発後、褐色油状物として得た。収量：0.492 g

【0337】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン - 2 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン - 2 - カルボキサミド(485 mg、0.79 mmol)、2 - (4 - プロモフェニル)エタノール(0.111 mL、0.79 mmol)および炭酸ナトリウム(681 mg、2.38 mmol)を T H F (6 mL)および脱気水(3 mL)に窒素下添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18 mg、0.02 mmol)を次いで添加し、反応混合物を 2 時間加熱還流した。混合物を水に注ぎ、E t O A c (× 2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 3 % メタノール / D C M)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色泡状物として得た。収量：223 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.17 - 7.11 (m, 3H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 606 (MultiMode+)

【0338】

工程(d) 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (キノキサリン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン - 2 - カルボキサミド(0.265 g、0.44 mmol)およびピリジン(0.124 mL、1.53 mmol)の D C M (10 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.119 mL、1.53 mmol)を添加し、反応を R T で 4 8 時間撹拌した。反応を蒸発させて、残留物を得て、それを E t O A c および 2 M H C l (水性)に分配した。E t O A c 層を次いでさらに 2 M H C l (水性)、2 × 飽和 N a H C O₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、蒸発させて、明黄色油状物を得た。これをエーテルで摩砕して、副題化合物を灰白色固体として得た。収量：248 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.41 (s, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 3H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 5H), 7.21 - 7.17 (m, 3H), 4.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.01 - 1.73 (m, 10H)。

MS: [M+H]⁺ = 684 (MultiMode+)

【 0 3 3 9 】

工程(e) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン - 2 - カルボキサミド

マイクロ波チューブに2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (キノキサリン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(100 mg、0.15 mmol)、(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(50.1 mg、0.44 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。反応を80 で30分間加熱した。反応混合物をHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：52 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 5H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 4H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.02 - 1.71 (m, 8H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

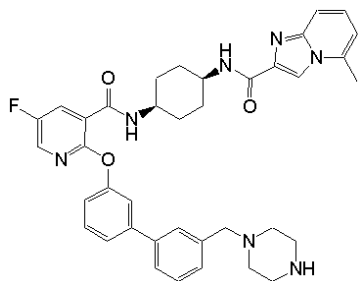
MS: [M+H]⁺ = 702.5 (calc = 702.3568) (MultiMode+)

【 0 3 4 0 】

実施例100

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【 化 1 2 7 】



工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

酢酸パラジウム(II)(7.32 mg、0.03 mmol)を、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル(S - Phos)(0.027 g、0.07 mmol)のアセトニトリル(6 mL)懸濁液に添加した。混合物をRTで窒素下、1時間攪拌した。炭酸カリウム(0.270 g、1.96 mmol)の水(3.00 mL)溶液を添加し、続いてN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.400 g、0.65 mmol)および3 - ホルミルフェニルボロン酸(0.147 g、0.98 mmol)の混合物を添加した。混合物を80 で一夜加熱し、次いで濃縮し、EtOAcで希釈し、水EtOAcおよび水で希釈し、濾過して、パラジウム残留物を除去した。層を分離し、有機層を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、50 g Biotage SNAP)、溶出勾配0 ~ 5 %メタノールのEtOAc溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物をクリーム色泡状物として得た。収量：0.341 g

MS: [M+H]⁺ = 592 (MultiMode+)

【 0 3 4 1 】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジ

ン - 2 - カルボキサミド

Tert - プチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(0.071 g、0.38 mmol)を、N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.113 g、0.19 mmol)のDCM(2 mL)溶液に添加した。40分後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.061 g、0.29 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌した。メタノール(1 mL)を添加し、次いで混合物をEtOAcおよび水に分配した。有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮した。DCM(1 mL)を添加し、続いてゆっくりTFA(1 mL、12.98 mmol)を添加した。混合物を4時間撹拌し、次いで濃縮し、粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.1 % TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：120 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 - 8.44 (m, 2H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.45 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 4H), 2.73 - 2.72 (m, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 8H)。

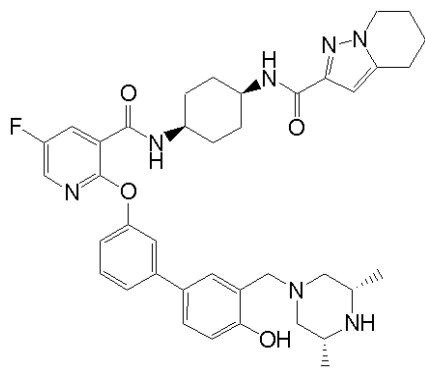
MS: [M+H]⁺ = 662.5 (calc = 662.3255) (MultiMode+)

【0342】

実施例 101

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - ((3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化128】



EDCI(0.046 g、0.24 mmol)を、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.040 g、0.24 mmol)およびHOBt(0.037 g、0.24 mmol)のDMF(2 mL)溶液に添加し、15分間撹拌した。N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - ((3R, 5S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.12 g、0.22 mmol)およびトリエチルアミン(0.061 mL、0.44 mmol)のDMF(2 mL)溶液を添加し、反応をさらに20時間撹拌した。7M NH₃/MeOH(1 mL)を添加し、2時間撹拌した。2M HClで酸性化し、溶離剤として水性TFA/MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：143 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.62 - 3.45 (m, 5H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

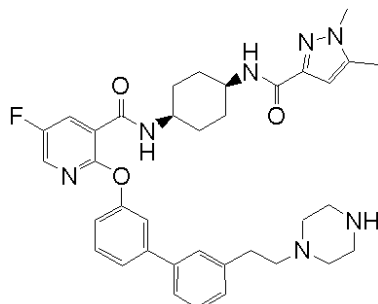
MS: APCI(+ve): 696 (M+1)

【 0 3 4 3 】

実施例 1 0 2

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【 化 1 2 9 】



10

工程 (a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド (0.5 g、0.87 mmol)、3 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニルボロン酸 (0.144 g、0.87 mmol) および炭酸ナトリウム (0.109 mL、2.60 mmol) の THF (4 mL) および水 (2 mL) の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.020 g、0.02 mmol) を添加した。混合物を 80 で一夜加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、残留物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー (溶離剤 = 5 % MeOH / DCM) を使用して精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量 : 320 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 6H), 1.72 - 1.64 (m, 2H)。

30

MS: [M+H]⁺ = 572 (MultiMode+)

【 0 3 4 4 】

工程 (b) 2 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)エチルメタンシルホネート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド (0.32 g、0.56 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、ピリジン (0.091 mL、1.12 mmol)、次いでメタンシルホニルクロライド (0.091 mL、1.18 mmol) を添加した。混合物を RT で 18 時間撹拌した。混合物を DCM で希釈し、2 M HCl (水性)、飽和 NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を白色泡状物として得た。収量 : 312 mg

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 - 1.78 (m, 6H), 1.

50

67 - 1.58 (m, 2H)。

MS: [M-H]⁻ = 647.6 (MultiMode-)

【 0 3 4 5 】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

マイクロ波バイアルに 2 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)エチルメタンスルホネート(100mg、0.15 mmol)、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(86mg、0.46 mmol)およびアセトニトリル(1mL)を添加した。混合物を 80 で 45 分間加熱した。混合物を蒸発させ、DCM(2mL)に溶解し、次いで TFA(2mL)を添加した。混合物を蒸発させ、残留物をメタノールに溶解し、逆相分取 HPLC(溶離剤 = TFA(水性) / MeCN)で精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、それを最少量の DCM に溶解し、次いでイソヘキサンを使用して沈殿させた。溶媒を真空で除去して、表題化合物を得て、それを一夜 40 で真空下に乾燥させた。収量: 73 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)。

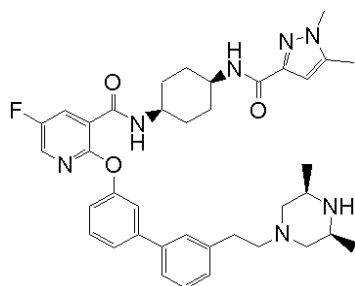
MS: [M+H]⁺ = 640 (calc = 640)(MultiMode+)

【 0 3 4 6 】

実施例 103

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (2 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【 化 130 】



マイクロ波バイアルに 2 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)エチルメタンスルホネート(100mg、0.15 mmol)、(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(52.7mg、0.46 mmol)およびアセトニトリル(1mL)を添加した。混合物を 80 で 20 分間加熱した。混合物を逆相分取 HPLC(溶離剤 = TFA / MeCN)を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕して、表題化合物を無色固体として得て、それを一夜 40 で真空下に乾燥させた。収量: 78 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 4H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 4H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.64 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 - 1.77

(m, 6H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

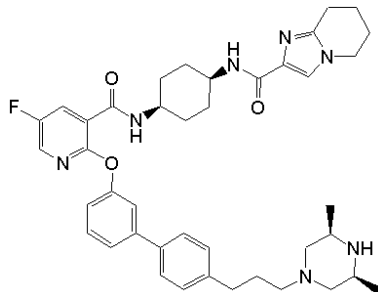
MS: [M+H]⁺ = 668.3 (calc = 668.3724) (MultiMode+)

【0347】

実施例104

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化131】



10

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

20

撹拌している4 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(345mg、1.91mmol)、N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(825mg、1.37mmol)および炭酸ナトリウム(435mg、4.10mmol)のTHF(16mL)および水(8mL)中の混合物を5分間脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(32mg、0.03mmol)で処理し、一夜加熱還流した。溶液を水で希釈し、EtOAc(2x)で抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物を溶離剤としてアセトンのイソヘキサン溶液勾配を使用して25g

シリカカートリッジで精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：351mg
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.40 - 8.35 (m, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.02 - 1.78 (m, 12H), 1.70 - 1.61 (m, 2H)。

30

【0348】

工程(b) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

撹拌しているN - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(351mg、0.57mmol)、ピリジン(0.139mL、1.72mmol)およびDMAP(7.01mg、0.06mmol)のDCM(20mL)溶液を、メタンスルホンクロライド(0.134mL、1.72mmol)で処理し、一夜撹拌した。混合物をさらにDMAP(7.01mg、0.06mmol)、続いてピリジン(0.139mL、1.72mmol)、続いてメタンスルホンクロライド(0.134mL、1.72mmol)で処理し、3時間撹拌した。混合物をさらにDMAP(7.01mg、0.06mmol)、続いてピリジン(0.139mL、1.72mmol)、続いてメタンスルホンクロライド(0.134mL、1.72mmol)で処理し、撹拌し、2時間加熱還流した。混合物をDCMで希釈し、連続的に0.1M 水性硫酸水素カリウム溶液、続いて1M 水性重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をエーテル下、3時

40

50

間攪拌し、濾過した。固体をエーテルで洗浄し、乾燥させて、副題化合物を黄色粉末として得た。収量：283mg

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8.59 - 8.51 (m, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.3, 3.1$ Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 6H), 3.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.16 - 1.80 (m, 14H)。

【0349】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

攪拌して3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(282mg、0.38mmol)および(2S, 6R) - 2,6 - ジメチルピペラジン(217mg、1.90mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液を80℃で、マイクロ波中20分間加熱した。溶液を低容積まで濃縮し、Gemini-NX C18 5ミクロン 110A 30×100mm Axiaカラムで、溶離剤として30mL/分間でメタノールの0.1%水性TFA溶液中の勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、表題化合物を白色粉末として得た。収量：240mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 4.08 - 4.05 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 4H), 2.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 1.95 - 1.70 (m, 14H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

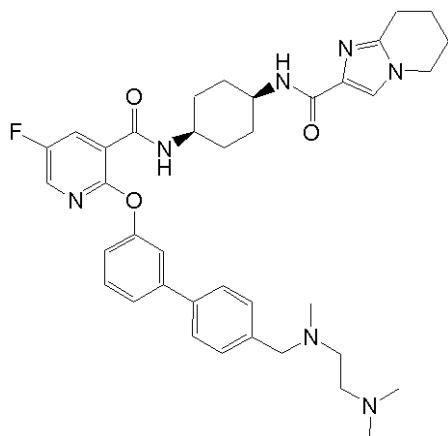
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 708.5$ (calc = 708.4037) (MultiMode+)

【0350】

実施例105

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化132】



工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5,6,7,8 - テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

酢酸パラジウム(II)(3.72mg、0.02mmol)を、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシ - 1,1' - ビフェニル(S-Phos)(0.014g、0.03mmol)

のアセトニトリル(2.210 mL)懸濁液に添加した。混合物をRTで窒素下、1時間撹拌した。炭酸カリウム(0.137 g、0.99 mmol)の水(1.105 mL)溶液を添加し、続いてN-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(0.2 g、0.33 mmol)および4-ホルミルフェニルボロン酸(0.075 g、0.50 mmol)の混合物を添加した。混合物を80℃で一夜加熱した。

溶液を濃縮し、EtOAcおよび水で希釈した。層を分離し、有機層を水および飽和塩水で洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。得られた固体を7%メタノールのEtOAc溶液で溶出するシリカ(Biotage、50 g)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、副題化合物を薄褐色泡状物として得た。収量：0.11 g

MS: [M-H]⁻ = 580 (MultiMode+)

【0351】

工程(b) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ホルミルピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(0.11 g、0.19 mmol)およびN1,N1,N2-トリメチルエタン-1,2-ジアミン(0.024 mL、0.19 mmol)を、メタノール(2 mL)中、RTで撹拌した。酢酸(0.016 mL、0.28 mmol)を添加し、反応を30分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.200 g、0.95 mmol)を次いで添加し、反応を窒素下、3時間撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)(×2)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色固体(0.12 g)を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：36 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 6H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 2.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 5H), 1.79 - 1.67 (m, 8H)。

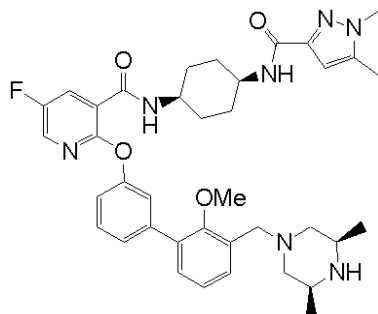
MS: [M+H]⁺ = 668.5 (calc = 668.3724) (MultiMode+)

【0352】

実施例106

N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル))-2'-メトキシピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド

【化133】



工程(a) N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキ

サミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 2' - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

炭酸カリウム(0.215 g、1.56 mmol)の水(5 mL)溶液、N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(0.3 g、0.52 mmol)および3 - ホルミル - 2 - メトキシフェニルボロン酸(0.112 g、0.62 mmol)を、連続的に、撹拌している酢酸パラジウム(II)(0.012 g、0.05 mmol)およびS - P h o s(0.042 g、0.10 mmol)のアセトニトリル(7 mL)溶液に添加し、70 で1時間加熱した。混合物をRTに冷却し、E t O A cで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を溶離剤として40% E t O A c / イソヘキサンを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を褐色泡状物として得た。収量：290 mg

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.36 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 8H)。

MS: APCI(+ve): 586 (M+1)。

【0353】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - ホルミル - 2' - メトキシビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.28 g、0.48 mmol)および(2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.109 g、0.96 mmol)を、DCM(50 mL)中、30分間撹拌した。酢酸(0.055 mL、0.96 mmol)およびM e O H(10 mL)を添加し、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.203 g、0.96 mmol)を添加し、反応をさらに20時間撹拌した。反応を2 M H C l(30 mL)でクエンチし、E t O A cで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(N a₂ S O₄)、真空中で蒸発させた。残留物を溶離剤として5% M e O H / D C Mを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：234 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.81 - 9.54 (m, 1H), 9.03 - 8.77 (m, 1H), 8.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 - 3.30 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 8H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 684 (M+1)。

【0354】

実施例107

2 - (2' - クロロ - 3' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロニコチンアミド

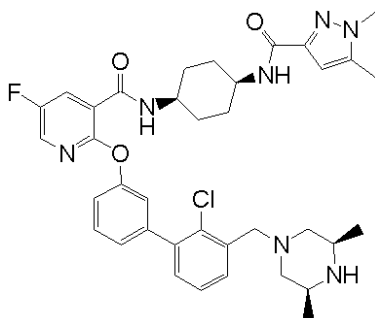
10

20

30

40

【化 1 3 4】



10

工程(a) 2-(2'-クロロ-3'-ホルミルピフェニル-3-イルオキシ)-N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロニコチンアミド

炭酸カリウム(0.215 g、1.56 mmol)の水(5 mL)溶液、3-ブromo-2-クロロベンズアルデヒド(0.137 g、0.62 mmol)およびN-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ニコチンアミド(0.3 g、0.52 mmol)を、連続的に酢酸パラジウム(II)(0.012 g、0.05 mmol)およびS-Phos(0.043 g、0.10 mmol)のアセトニトリル(7 mL)溶液に添加し、70℃で2時間加熱した。混合物をRTに冷却し、EtOAcで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤として40% EtOAc / イソヘキサンを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を褐色泡状物として得た。収量：170 mg

20

【0355】

工程(b) 2-(2'-クロロ-3'-((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロニコチンアミド

2-(2'-クロロ-3'-ホルミルピフェニル-3-イルオキシ)-N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロニコチンアミド(0.17 g、0.29 mmol)および(2S, 6R)-2,6-ジメチルピペラジン(0.066 g、0.58 mmol)を、DCM(50 mL)中、30分間撹拌した。酢酸(0.033 mL、0.58 mmol)およびMeOH(10 mL)を添加し、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.122 g、0.58 mmol)を添加し、反応をさらに20時間撹拌した。反応を2M HCl(30 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤として5% MeOH / DCMを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：145 mg

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 9.07 - 8.93 (m, 1H), 8.34 - 8.18 (m, 1H), 8.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.58 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 8H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

40

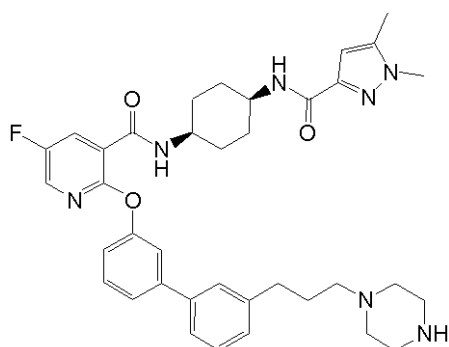
MS: APCI(+ve): 688 (M+1)。

【0356】

実施例108

N-((1s, 4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3'-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

【化 1 3 5】



10

工程(a) tert-ブチル(1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(3'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.033g、0.03mmol)を、tert-ブチル(1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.8g、1.44mmol)、3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(0.285g、1.58mmol)および炭酸ナトリウム(0.458g、4.32mmol)の水(5.00mL)およびTHF(10mL)中の混合物に添加した。混合物を70℃で17時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を1:1 イソヘキサン/EtOAcで溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィー(Biotage、100g)で精製した。純粋フラクションを合わせ、蒸発乾固して、副題化合物を白色固体として得た。収量: 0.55g

20

MS: [M+H]⁺ = 564 (MultiMode+)

【0357】

工程(b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-3-イル)プロピルメタンスルホネート

tert-ブチル(1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(3'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.5g、0.89mmol)およびピリジン(0.143mL、1.77mmol)のDCM(5mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.145mL、1.86mmol)を添加し、反応をRTで2時間撹拌した。反応混合物を水性2M HClで希釈し、DCM(x3)およびEtOAc(x3)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して副題化合物を灰白色泡状物として得た。収量: 0.56g

30

MS: [M-H]⁻ = 640 (MultiMode+)

【0358】

工程(c) ベンジル4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-3-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-3-イル)プロピルメタンスルホネート(0.278g、0.43mmol)のアセトニトリル(2.5mL)溶液に、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート(0.167mL、0.87mmol)を添加した。混合物を80℃で、マイクロ波中、45分間加熱した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機物を分離し(x3)、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、黄色油状物を得た。油状物をDCMに再溶解し、次いで100%EtOAcで溶出するシリカ(Biotage、25g)で精製した。有機物を合わせ、濃縮して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量: 0.26g

MS: [M+H]⁺ = 766 (MultiMode+)

50

【0359】

工程(d) ベンジル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートヒドロクロライド

ベンジル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(0.26 g、0.34 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、HCl(ジオキサン中4 M)(1.5 mL、6.00 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。反応を真空中で濃縮し、エーテルで摩砕して、副題化合物を白色固体としてHCl塩として得た。収量：0.17 g

MS: [M+H]⁺ = 666 (MultiMode+)

【0360】

工程(e) ベンジル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

ベンジル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(0.17 g、0.26 mmol)および1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(0.036 g、0.26 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.356 mL、2.55 mmol)を添加した。最初の懸濁液を10分間静置して、溶液となった。1.57 M T3PのTHC溶液(0.171 mL、0.27 mmol)を次いで添加し、混合物を2時間撹拌した。溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、副題化合物を白色羽毛状泡状物として得た。収量：0.18 g

MS: [M+H]⁺ = 788 (MultiMode+)

【0361】

工程(f) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

ベンジル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(0.15 g、0.19 mmol)のHCl(水性5 M)(10.74 mL、53.69 mmol)溶液を80℃で1時間加熱した。粗濃縮生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCにより精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：16.1 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 5H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 6H), 2.53 - 2.46 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 10H)。

MS: [M+H]⁺ = 654 (calc = 654)(MultiMode+)

【0362】

実施例109

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

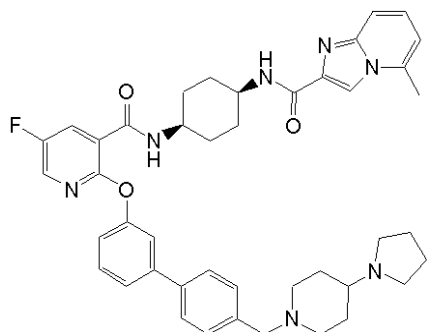
10

20

30

40

【化 1 3 6】



4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン(0.044 g、0.29 mmol)を、N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.085 g、0.14 mmol)のDCM(2 mL)溶液に添加した。40分後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.046 g、0.22 mmol)を添加し、混合物を一夜撹拌した。メタノール(1 mL)を添加し、次いで混合物をEtOAcおよび水に分配した。有機層を飽和塩水で洗浄し、濃縮し、次いで粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.1 % TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色泡状物として得た。収量：107 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.54 - 8.43 (m, 2H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 4H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 4H), 2.73 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 1.74 (m, 14H)。残ったプロトンは溶媒により不明瞭。

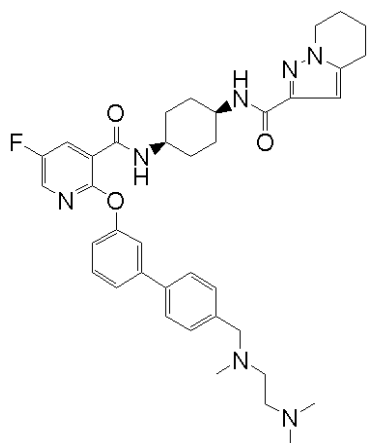
MS: [M+H]⁺ = 730 (calc = 730) (MultiMode+)

【 0 3 6 3 】

实施例 110

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロライド

【化 1 3 7】



工程 (a) 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(1 g、6.17 mmol)のメタノール(100 mL)溶液を、3・1/2パールの5%ロジウム炭素(100 mg)で一夜水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、パッドをメタノールで洗浄した。濾液を蒸発させて、副題化

合物をクリーム色粉末として得た。収量：0.953 g

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 6.41 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H)。

【0364】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

撹拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(2 g、4.07 mmol)、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.676 g、4.07 mmol)およびD I P E A(3.55 mL、20.34 mmol)のD M F(20 mL)溶液をH A T U(1.624 g、4.27 mmol)で処理し、一夜撹拌した。混合物を蒸発させて、ほとんどのD M Fを除去し、残留物をD C Mに取り込み、水(3 x)で洗浄し、乾燥させ(N a₂ S O₄)、蒸発させた。残留物をメタノールのD C M溶液の勾配で溶出する50 g シリカカートリッジで精製して、黄色ガラス状物を得た。数ミリグラムの黄色ガラス状物を1滴のアセトニトリルで摩砕して、固体を得た。バルク物質を僅かに温めたアセトニトリルに溶解し、固体を種晶添加した。溶液を次いで加熱せずに、ロータリーエバポレーター(rotavapor)で50 mbarで蒸発させて、副題化合物をクリーム色粉末として得た。収量：2.27 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 10H)。また2.689に一重項、恐らくH A T Uからのテトラメチルウレア。

【0365】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

撹拌しているジアセトキシパラジウム(15 mg、0.07 mmol)およびジシクロヘキシル(2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル)ホスフィン(54 mg、0.13 mmol)のアセトニトリル(2.5 mL)溶液を、連続的に炭酸カリウム(275 mg、1.99 mmol)の水(2 mL)溶液、次いでN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(400 mg、0.66 mmol)、次いで4 - ホルミルフェニルボロン酸(139 mg、0.93 mmol)で処理し、70 で6時間加熱した。混合物をE t O A cで希釈し、水、次いで塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、蒸発させた。残留物を溶離剤としてE t O A cを使用する50 g シリカカートリッジで精製して、副題化合物を褐色ガラス状物として得た。収量：349 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.03 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 15.5, 8.3 Hz, 4H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.00 (mult, obscured by EtOAc), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 10H) +0.65 mol%EtOAc。

【0366】

工程(d) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((2 - (ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロライド

撹拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾ

口[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(100 mg、0.17 mmol)およびN1, N1, N2 - トリメチルエタン - 1, 2 - ジアミン(17.57 mg、0.17 mmol)のDCM(10 mL)溶液を酢酸(9.84 μ L、0.17 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(54.7 mg、0.26 mmol)で処理し、一夜撹拌した。混合物を1 M 水性重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残留物を溶離剤として0.7 M メタノール性アンモニア溶液のDCM溶液の勾配を使用する25 g シリカカートリッジで精製して、ガラス状油状物を得た。ガラス状物を少量のDCMに取り込み、数滴のジオキサン中4 M 塩化水素で処理し、蒸発させた。残留物を摩砕して、表題化合物をクリーム色粉末として得た。収量：81 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 11.40 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 14.9, 8.5$ Hz, 4H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 10H)。また0.5 mol % ジオキサンの存在も示した

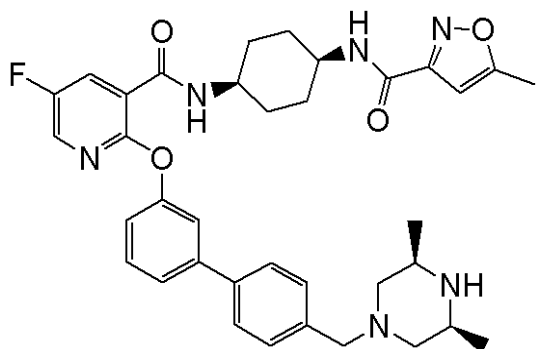
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668$ (calc = 668) (MultiMode+)

【0367】

実施例111

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化138】



HATU(0.104 g、0.27 mmol)を、5 - メチルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸(0.035 g、0.27 mmol)、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.15 g、0.25 mmol)およびDIPEA(0.173 mL、0.99 mmol)のDMF(5 mL)溶液に添加し、溶液をRTで20時間撹拌した。混合物を溶離剤として水性TFA/MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：47 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.92 - 1.66 (m, 8H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 641 (M+1)。

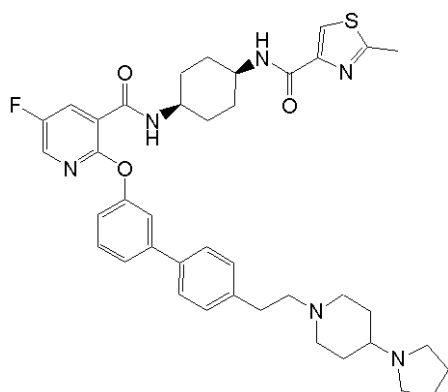
【0368】

実施例112

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキ

シル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 3 9】



10

工程(a) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.062 g、0.05 mmol)を、
tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメ
チル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキ
シルカルバメート(1.500 g、2.70 mmol)、2 - (4 - プロモフェニル)エタノール(
0.416 ml、2.97 mmol)および炭酸ナトリウム(0.859 g、8.10 mmol)の水(10
.00 ml)およびTHF(20 ml)中の混合物に添加した。混合物を70 で17時間加熱し、
次いで反応混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸
ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュ
シリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、100 g Biotage SNAP)、溶出勾配
20 ~ 100 % EtOAc のイソヘキサン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固
して、副題化合物を無色ガム状物として得た。収量：1.036 g

20

MS: [M-H]⁻ = 548 (MultiMode+)

【0369】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド
tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.1 g、
2.00 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、HCl(ジオキサン中4 M)(10 mL、40.00 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。反応を真空中で濃縮し、エーテルで摩砕して、副題化合物を灰白色固体として、-HCl塩として得た。収量：0.8 g

30

MS: [M+H]⁺ = 450 (MultiMode+)

【0370】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

40

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.3 g、0.67 mmol)および2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸(0.105 g、0.73 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.930 mL、6.67 mmol)を添加した。最初の懸濁液を10分間静置して、溶液となった。THF中1.57 M 1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(0.446 mL、0.70 mmol)を次いで添加し、混合物を30分間撹拌した。溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮して、副題化合物を白色羽毛状泡状物として得た。収量：0.33 g

MS: [M+H]⁺ = 575 (MultiMode+)

【0371】

50

工程(d) 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (0.33 g, 0.57 mmol) およびピリジン (0.093 mL, 1.15 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、メタンスルホンクロライド (0.094 mL, 1.21 mmol) を添加し、反応を RT で 2 時間撹拌した。反応混合物を水性 2 M HCl で希釈し、DCM (× 3) および EtOAc (× 3) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して油状物を得た。油状物を DCM に溶解し、次いでイソヘキサンを固体が析出 (crushed out) するまで添加した。懸濁液を真空で濃縮して、副題化合物を灰白色泡状物として得た。収量: 0.38 g

MS: [M+H]⁺ = 653 (MultiMode+)

【0372】

工程(e) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート (0.19 g, 0.29 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン (0.112 g, 0.73 mmol) を添加した。混合物を 80 ° でマイクロ波中、30 分間加熱した。さらに 4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン (0.112 g, 0.73 mmol) を添加し、反応をさらに 1 時間、80 ° で撹拌した。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC により精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 86 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 10.29 - 10.21 (m, 1H), 10.03 - 9.96 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 3 H), 2.67 (s, 3H), 2.53 - 2.48 (m, 9H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 1.83 (m, 5H), 1.78 - 1.65 (m, 8H)。

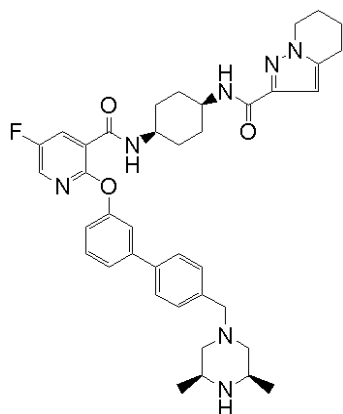
MS: [M+H]⁺ = 711 (calc = 711) (MultiMode+)

【0373】

実施例 113

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 140】



10

20

30

40

50

攪拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル
 - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾ
 ロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(100 mg、0.17 mmol)および(2 R, 6 S)
) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(29.4 mg、0.26 mmol)のDCM(10 mL)溶液を酢酸(
 9.84 μ L、0.17 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(54.7
 mg、0.26 mmol)で処理し、一夜攪拌した。混合物をさらに(2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチ
 ルピペラジン(15 mg)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(22 mg)で処理
 し、6時間攪拌した。混合物を1 M 水性重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、
 乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残留物をGemini-NX C18 5ミクロン 110A 3
 0 \times 100 mm Axiaカラムで、溶離剤として30 mL/分間でメタノールの0.1%水性TFA
 溶液中の勾配を使用する逆相分取HPLCで精製して、表題化合物を白色粉末として得
 た。収量：9.4 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H DMSOにより不明瞭), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 10H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

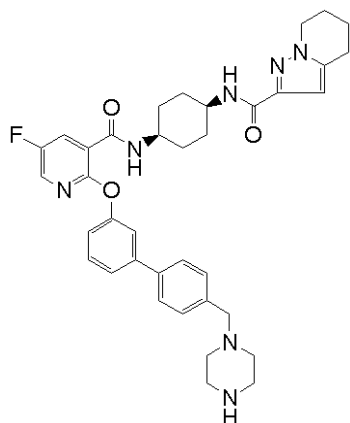
MS: $[M+H]^+ = 680$ (calc = 680) (MultiMode+)

【 0 3 7 4 】

实施例 1 1 4

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピフ
 エニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ
 ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 1】



攪拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(100 mg、0.17 mmol)および tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(48.0 mg、0.26 mmol)の DCM(10 mL)溶液を、酢酸(9.84 μ L、0.17 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(54.7 mg、0.26 mmol)で処理し、一夜攪拌した。混合物をさらに tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(24 mg、0.26 mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(22 mg)で処理し、6 時間攪拌した。混合物を 1 M 水性重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残留物を DCM(20 mL)に取り込み、TFA(10 mL、129.80 mmol)で処理し、1 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物を Gemini-NX C18 5 ミクロン 110A 30 \times 100 mm Axia カラムで、溶離剤として 30 mL / 分間でメタノールの 0.1 % 水性 TFA 溶液中の勾配

10

20

30

40

50

を使用する逆相分取 H P L C で精製して、表題化合物を白色粉末として得た。収量：8.8 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 2H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 10H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 652.2$ (calc = 652.3411) (MultiMode+)

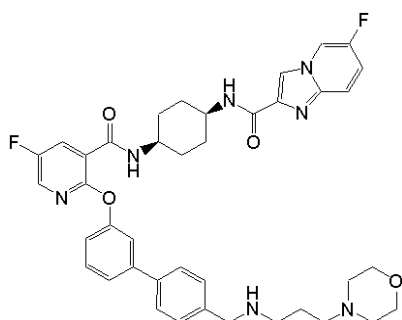
【0375】

10

実施例 115

6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((3 - モルホリノプロピルアミノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化142】



20

工程(a) 6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

酢酸パラジウム(II)(0.013 g、0.06 mmol)および2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル(0.047 g、0.11 mmol)のアセトニトリル(9.45 ml)溶液を、RTで窒素下、15分間撹拌した。炭酸カリウム(0.470 g、3.40 mmol)の水(4.72 ml)溶液を添加し、続いて4 - ホルミルフェニルボロン酸(0.255 g、1.70 mmol)および6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.7 g、1.13 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で1時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を精製したIsco Companion、100 g シリカカラム、溶出勾配3 ~ 7%メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色固体として得た。収量：0.500 g

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.03 (s, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.3, 3.9$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)。

40

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596.2$ (Multimode+)

【0376】

工程(b) 6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((3 - モルホリノプロピルアミノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

撹拌している6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミルピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]

50

ピリジン - 2 - カルボキサミド (0.200 g、0.34 mmol) の D C M (5 mL) 溶液に、酢酸 (0.038 mL、0.67 mmol) を添加した。反応混合物を R T で 15 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (0.142 g、0.67 mmol) を添加し、反応混合物を R T で 3 日間撹拌した。反応混合物を D C M で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Phenomenex Gemini カラムで、溶離剤として 95 - 15 % 勾配の水性 0.2 % T F A のアセトニトリル溶液を使用する分取 H P L C で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：35 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.61 - 8.58 (m, 1H), 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 3.23 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 8H)。

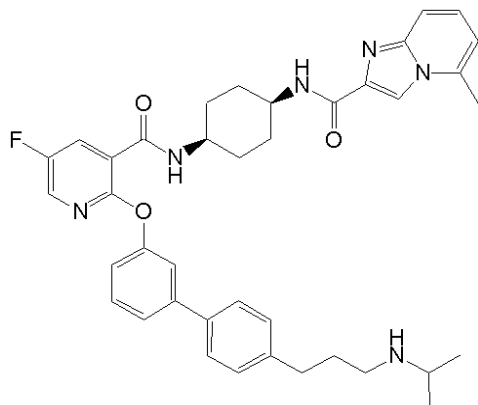
MS: [M+H]⁺ = 724.2 (Multimode+)

【0377】

実施例 116

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (イソプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化143】



マイクロ波チューブに 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート (0.2 g、0.29 mmol)、プロパン - 2 - アミン (0.122 mL、1.43 mmol) およびアセトニトリル (1.5 mL) を添加した。反応をマイクロ波中、80 で 2 時間加熱した。これを H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：96 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 5H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 5H), 2.99 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.03 - 1.74 (m, 10H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

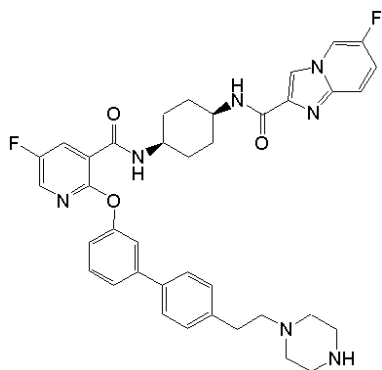
MS: [M+H]⁺ = 663 (calc = 663) (MultiMode+)

【0378】

実施例 117

6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 4】



10

工程(a) 6-フルオロ-N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

攪拌している 6 - フルオロ - N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨード
 フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボ
 キサミド(0.304 g、0.49 mmol)の THF (3.81 mL) 溶液に、4 - (2 - ヒドロキシ
 エチル)フェニルボロン酸(0.09 g、0.54 mmol)および炭酸ナトリウム(0.157 g
 、1.48 mmol)の水(1.903 mL)を添加した。反応混合物を RT で窒素下、15 分間攪
 拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.011 g、9.86 μm
 ol)を添加し、反応混合物を 70 ° で一夜加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、
 水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物
 を得た。粗生成物を Isco Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配 3 ~ 7 % メタノール
 の DCM 溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラク
 ションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色泡状物として得た。収量：0.295 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.39 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)

MS: $[M+H]^+ = 612.2$ (Multimode+)

【 0 3 7 9 】

工程(b) 2-(3'-(5-フルオロ-3-((1s,4s)-4-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチルメタンスルホネート

攪拌している 6 - フルオロ - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.295 g、0.48 mmol)の D C M (6.74 mL)溶液に、ピリジン(0.078 mL、0.96 mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.075 mL、0.96 mmol)を添加した。反応混合物を R T で室素下に一夜攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、2 M 塩酸で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗ガム状物をジエチルエーテルで摩砕して、固体を得て、それを濾過により回収し、空気乾燥させて、副題化合物を黄色固体として得た。収量：0.200 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.04 - 1.50 (m, 8H)。

MS: $[M+H]^+ = 690.2$ (Multimode+)

【 0 3 8 0 】

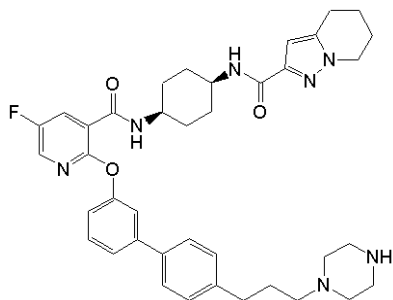
50

マイクロ波バイアルに2-(3'-(5-フルオロ-3-((1s,4s)-4-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)エチルメタンスルホネート(0.200g、0.29mmol)およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.270g、1.45mmol)のアセトニトリル(2mL)を添加した。反応混合物を100℃でマイクロ波により4時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、DCMに再溶解した(2mL)、およびTFA(0.894mL、11.60mmol)を添加した。反応混合物をRTで1時間攪拌し、次いで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として80-0%勾配の水性0.2%TFAのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：100mg

MS: (M+H)⁺ = 680.2

实施例 1 1 8

【化 1 4 5】



攪拌しているジアセトキシパラジウム(7 mg、0.03 mmol)およびジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(27 mg、0.07 mmol)のアセトニトリル(2.5 mL)溶液を、連続的に炭酸カリウム(137 mg、0.99 mmol)の水(2 mL)溶液、次いでN-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-カルボキサミド(200 mg、0.33 mmol)、次いで4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル硼酸(84 mg、0.46 mmol)で処理し、70℃で6時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残留物を50~100%アセトンのイソヘキサン溶液勾配で溶出する25 g BiotageSnapカートリッジで精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：170 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 4H), 7.14 (dt, J = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.11

- 4.05 (m, 1H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 10H), 1.66 - 1.60 (m, 2H)。

【 0 3 8 2 】

工程(b) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

撹拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド (170 mg、0.28 mmol) およびピリジン (0.067 mL、0.83 mmol) の D C M (10 mL) 溶液をメタンスルホニルクロライド (0.065 mL、0.83 mmol) で処理し、週末の間撹拌した。溶液を D C M で希釈し、2 M H C l および飽和塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.33 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 5H), 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 4H), 1.95 - 1.70 (m, 10H)。

MS: [M+H]⁺ = 690.2 (Multimode+)

【 0 3 8 3 】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

マイクロ波バイアルに 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート (0.09 g、0.13 mmol) およびピペラジン (0.225 g、2.61 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を添加した。反応混合物を 100 でマイクロ波により 30 分間加熱した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、それを Phenomenex Gemini カラムで溶離剤として 95 - 15 % 勾配の水性 0.2 % T F A のメタノール溶液を使用する分取 H P L C で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.043 g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 2.92 - 2.64 (m, 9H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.63 (m, 10H)。

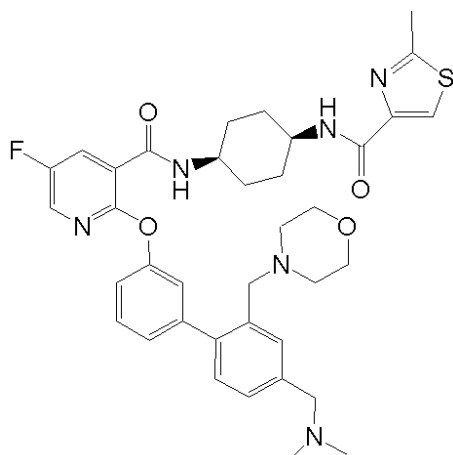
MS: [M+H]⁺ = 680.3 (Multimode+)

【 0 3 8 4 】

実施例 119

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 4 6】



10

工程(a) 4 - ヒドロキシ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (モルホリノメチル)ベンズアミド

EDCI (4.44 g、23.18 mmol)を、4 - ヒドロキシ - 3 - (モルホリノメチル)安息香酸 (5 g、21.07 mmol)、N,O - ジメチルヒドロキシルアミン (2.67 g、27.40 mmol)、DIEA (4.05 mL、23.18 mmol)およびHOBt (3.55 g、23.18 mmol)のDMF (25 mL)溶液に、温度を10℃以下に維持しながら少しずつ添加した。混合物を48時間攪拌し、EtOAc (200 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃ (200 mL)、水 (2 × 100 mL)および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を溶離剤としてEtOAcを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：3.20 g

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.67 - 2.50 (m, 4H)。

MS: APCI(+ve): 281 (M+1)

【0385】

工程(b) 4 - ヒドロキシ - 3 - (モルホリノメチル)ベンズアルデヒド

ビス(シクロペンタジエニル)ジクロニウムクロライドハイドライド (4.29 g、16.27 mmol)を、10分間にわたり、4 - ヒドロキシ - N - メトキシ - N - メチル - 3 - (モルホリノメチル)ベンズアミド (3.8 g、13.56 mmol)のTHF (50 mL)溶液に、N₂下、温度を20℃以下に維持しながら少しずつ添加した。2時間攪拌し、飽和酒石酸カリウムナトリウムでクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL)で抽出し、さらに飽和酒石酸カリウムナトリウムおよび塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で蒸発させた。溶離剤としてEtOAcを用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：2.1 g

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.71 - 2.49 (m, 4H)。

MS: APCI(+ve): 222 (M+1)

40

【0386】

工程(c) 4 - ホルミル - 2 - (モルホリノメチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート

N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (5.09 g、14.24 mmol)を、0℃に冷却した4 - ヒドロキシ - 3 - (モルホリノメチル)ベンズアルデヒド (2.1 g、9.49 mmol)およびトリエチルアミン (3.97 mL、28.47 mmol)のDCM (20 mL)溶液に添加した。混合物をRTにし、さらに16時間攪拌した。溶液を水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を溶離剤として30% EtOAc / イソヘキサンを用いるクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：3.17 g

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 7H), 3.71 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.48 (m, 4H)。

MS: APCI(+ve): 354 (M+1)

【0387】

工程(d) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ホルミル-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

炭酸カリウム(2.426 g、17.55 mmol)の水(30 mL)溶液、4-ホルミル-2-(モルホリノメチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(2.481 g、7.02 mmol)および tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(3.25 g、5.85 mmol)を、連続的に撹拌している酢酸パラジウム(II)(0.131 g、0.59 mmol)および S-Phos(0.480 g、1.17 mmol)のアセトニトリル(50 mL)溶液に添加し、70 で2時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、EtOAcで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤として30% EtOAc/イソヘキサンを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を褐色泡状物として得た。収量: 2.3 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.07 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.88 - 1.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H)。

MS: APCI(+ve): 633 (M+1)

【0388】

工程(e) N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(4'-((ジメチルアミノ)メチル)-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-ホルミル-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.2 g、1.90 mmol)のDCM(300 mL)溶液に、MTBE中2.07 Mのジメチルアミン(1.832 mL、3.79 mmol)を添加した。混合物をRTで30分間撹拌し、その後酢酸(0.217 mL、3.79 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.804 g、3.79 mmol)を添加した。反応をRTで20時間撹拌した。反応を2 M水性HCl(300 mL)でクエンチし、EtOAcで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、真空で蒸発させた。酸の洗浄は部分的にBOC基を除去し、その結果ほとんどの生成物を水性とし、それを続いて2 M水性NaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出した。全有機抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO_4)、真空で濃縮した。残留物をDCM(15 mL)に溶解し、ジオキサン中4 MのHCl(8 mL、32.00 mmol)を添加し、混合物を30分間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を固体が得られるまでジエチルエーテルで摩砕した。固体を濾過により回収して、副題化合物を白色固体として得た。収量: 0.952 g

^1H NMR (300 MHz, DMSO) 11.05 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.05 (dd, $J = 8.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.01 - 3.68 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.93 - 1.56 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 562 (calc = 562) (MultiMode+)

【0389】

工程(f) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-((ジメチルアミノ)メチル)-2'-(モル

ホルノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

H A T U (116 mg、0.30 mmol)を、一度に、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(170 mg、0.25 mmol)、2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸(39.9 mg、0.28 mmol)およびD I P E A (0.221 mL、1.27 mmol)のD M F (2 mL)溶液に、25 で窒素下にお添加した。得られた溶液を25 で2時間撹拌した。反応をメタノール(2 mL)で希釈し、H C lで酸性化した。粗反応を次いで逆相H P L C 95 / 05 M e O H / T F Aで精製した。表題化合物を凍結乾燥後に白色固体として得た。収量：90 mg

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.33 (s, 6H), 3.99 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.68 (s, 3H), 1.69 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 687 (calc = 687)(MultiMode+)

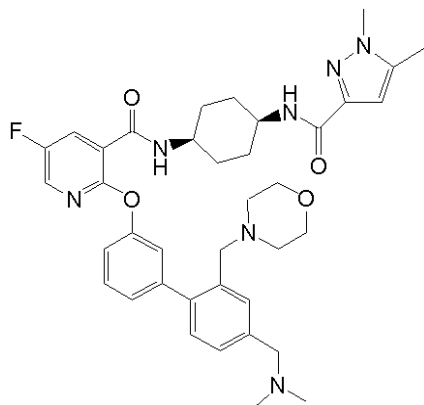
【0390】

実施例120

N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

20

【化147】



30

H A T U (116 mg、0.30 mmol)を、一度に、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(170 mg、0.25 mmol)、1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(39.1 mg、0.28 mmol)およびD I P E A (0.221 mL、1.27 mmol)のD M F (2 mL)溶液に、25 で窒素下に添加した。得られた溶液を25 で2時間撹拌した。反応をメタノール(2 mL)で希釈し、H C lで酸性化した。粗反応を次いで逆相H P L C 95 / 05 M e O H / T F Aで精製した。表題化合物を凍結乾燥後に白色固体として得た。収量：132 mg

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.36 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.33 (s, 6H), 3.96 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 684 (calc = 684)(MultiMode+)

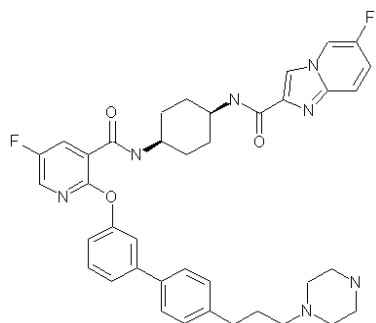
【0391】

実施例121

6 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミ

50

ダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド
【化148】



10

工程(A) 3-(4-ブロモフェニル)PROPAN-1-オール

撹拌している3-(4-ブロモフェニル)プロパン酸(7 g、30.56 mmol)のTHF(50.9 ml)溶液に、-10 で、ボランテトラヒドロフラン複合体(THF中1 M)(153 ml、152.79 mmol)を、1時間にわたり、温度を0 以下に維持しながら滴下した。反応混合物をRTに一夜温め、次いで5 に冷却し、MeOH(50 mL)でクエンチした。反応混合物をRTで1時間撹拌し、次いで濃縮して油状物を得た。油状物をエーテル(120 mL)および2 M NaOH(60 mL)に分配した。有機層を次いで水(60 mL)および塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量：6.17 g

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H)。

【0392】

工程(B) 3-(4-ブロモフェニル)プロピルメタンSULFONATE

撹拌している3-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オール(6.17 g、28.69 mmol)のジクロロメタン(40 ml)溶液に、トリエチルアミン(4.80 ml、34.42 mmol)およびメタンスルホニルクロライド(2.68 ml、34.42 mmol)を添加した。反応混合物をRTで窒素下に一夜撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、EtOAc(50 mL)および水(25 mL)に分配し、水性部分をEtOAc(2 x 25 mL)で抽出した。合わせた有機物を2 M塩酸(2 x 25 mL)および飽和塩水(25 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量：8.60 g

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H)。

【0393】

工程(C) TERT-ブチル4-(3-(4-ブロモフェニル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

撹拌している3-(4-ブロモフェニル)プロピルメタンスルホネート(4.2 g、14.33 mmol)のアセトニトリル(33.2 ml)溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(3.47 g、18.62 mmol)およびトリエチルアミン(2.60 ml、18.62 mmol)を添加した。反応混合物を75 で一夜加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、EtOAcに再溶解し(40 mL)、2:8 飽和塩水:水(45 mL)で洗浄した。水性物をEtOAc(2 x 25 mL)で抽出し、有機物を合わせ、2:8 飽和塩水:水(2 x 45 mL)および飽和塩水(25 mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をIsco Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配30~50% EtOAcのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：2.4 g

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 6H), 1.78 (q

50

uintet, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H)。

MS: $[M+H]^+ = 383.0$ (Multimode+)

【0394】

工程(d) tert-ブチル4-(3-(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)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

撈拌しているtert-ブチル4-(3-(4-ブロモフェニル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.4 g、6.26 mmol)のアセトニトリル(12 ml)溶液に、トリエチルアミン(2.62 ml、18.78 mmol)およびPd-118(0.122 g、0.19 mmol)を添加した。反応混合物をRTで窒素下、10分間撈拌した。4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.363 ml、9.39 mmol)を添加し、反応混合物80
10
で1時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、EtOAcに再溶解し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をIsco Companion、100 g シリカカラム、溶出勾配40~100% EtOAcのイソヘキサン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を褐色油状物として得た。収量: 0.9 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 6H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 12H)。

MS: $[M+H]^+ = 431.2$ (Multimode+)

【0395】

工程(E) TERT-ブチル4-(3-(3'-(3-((1S,4S)-4-アミノシクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート

N-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(1.587 g、3.49 mmol)およびtert-ブチル4-(3-(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)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.5 g、3.49 mmol)のTHF(22.85 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(0.584 mL、13.94 mmol)、水(11.42 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.201 g、0.17 mmol)を添加した
30
。混合物を80で36時間加熱した。混合物を冷却し、水に注ぎ、有機物をEtOAc($\times 2$)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ、蒸発させて、油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 4% 7N NH_3 のメタノール/DCM溶液)を使用して精製して、副題化合物を油状物として得た。収量: 1.5 g

MS: $[M+H]^+ = 632.43$ (MultiMode+)

【0396】

工程(f) 6-フルオロ-N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

tert-ブチル4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(150 mg、0.24 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸、ヒドロクロライド(51.4 mg、0.24 mmol)およびトリエチルアミン(0.331 mL、2.37 mmol)を添加した
40
。THF中1.57 M溶液の1-プロパンホスホン酸環状無水物(0.159 mL、0.25 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで1時間撈拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 (水性)に注ぎ、有機物をEtOAc($\times 2$)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させて、残留物を得た。これをDCM(2 mL)に溶解し、これにTFA(2 mL)を添加し、混合物をRTで20分間撈拌した。溶媒を真空で除去し、残留物をメタノールに溶解し、p溶離剤 = TFA(水性)/MeOH)を使用する逆相分取クロマトグラフィーを使用
50

して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、エーテルでの摩砕により、固体を得た。固体を一夜、真空下、40℃で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：64mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.57 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 5H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 4H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 694 (calc = 694) (MultiMode+)

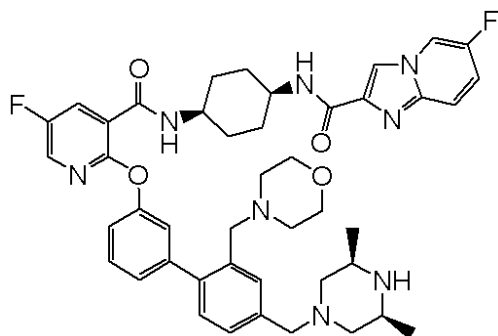
【0397】

10

実施例122

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化149】



20

工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

Tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.0g、1.58mmol)および(2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.361g、3.16mmol)を、DCM(30mL)中、15分間撹拌した。酢酸(0.181mL、3.16mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.670g、3.16mmol)を添加し、反応をさらに20時間撹拌した。反応を2M HCl(30mL)でクエンチし、EtOAcで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤として5% MeOH / DCMを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を白色固体として得た。収量：1.05g

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.36 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.55 (m, 8H), 3.41 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.88 - 1.43 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

40

MS: APCI(+ve): 731 (M+1)

【0398】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド

HCl / ジオキサソ(10mL、329.12mmol)に、tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロ

50

ヘキシルカルバメート(1.0 g、1.37 mmol)のDCM(20 mL)溶液を添加し、2時間撹拌した。真空で蒸発させて、副題化合物を白色固体として得た。収量：1.1 g

¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 2H), 8.04 (m, 5H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.46 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.04 (m, 12H), 2.85 - 2.66 (m, 4H), 1.93 - 1.56 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 631 (M+1)

【0399】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

HATU(0.113 g、0.30 mmol)を、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドHCl(0.2 g、0.27 mmol)、6 - フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.064 g、0.30 mmol)およびDIEA(0.236 mL、1.35 mmol)のDMF(5 mL)溶液に添加し、溶液をRTで20時間撹拌した。混合物を溶離剤として水性TFA/MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：203 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.73 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.75 (m, 2H), 2.66 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

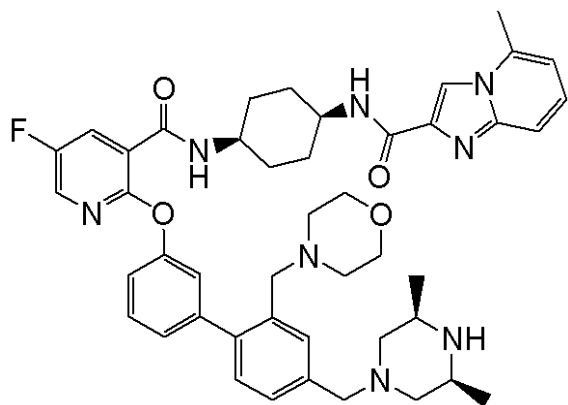
MS: APCI(+ve): 793 (M+1)。

【0400】

実施例123

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化150】



HATU(0.113 g、0.30 mmol)を、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドHCl(0.2 g、0.27 mmol)、5 - メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.052 g、0.30 mmol)およびDIEA(0.236 mL、1.35 mmol)のDMF(5 mL)溶

液に添加し、溶液をRTで20時間撹拌した。混合物を溶離剤として水性TFA/MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：253mg
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.73 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 3.87 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 8H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 789 (M+1)。

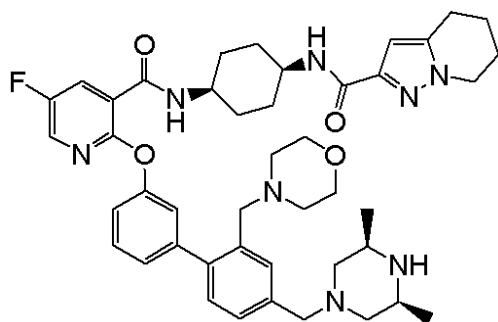
【0401】

10

実施例124

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化151】



20

HATU (0.113 g, 0.30 mmol) を、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.2 g, 0.27 mmol)、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (0.049 g, 0.30 mmol) および DIPEA (0.236 mL, 1.35 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に添加し、溶液をRTで20時間撹拌した。混合物を溶離剤として水性TFA/MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：144 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 6H), 3.71 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 4H), 2.97 - 2.75 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 12H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 779 (M+1)

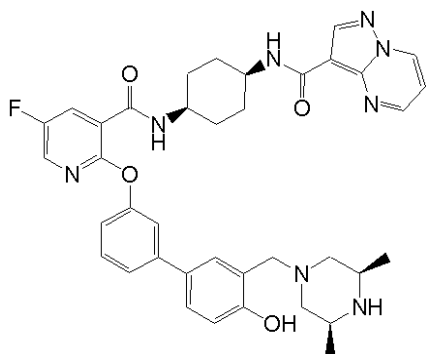
40

【0402】

実施例125

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4' - ヒドロキシピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【化 1 5 2】



10

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.031 g、0.19 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解し、次いでD I P E A(0.067 mL、0.38 mmol)およびH A T U(0.073 g、0.19 mmol)を添加し、次いで20分間撹拌した。それを撹拌しているN-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(3'-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-4'-ヒドロキシビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミドヒドロクロライド(トリ-と仮定)(0.120 g、0.18 mmol)のアセトニトリル(5 mL)およびD I P E A(0.064 mL、0.37 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を一夜撹拌し、次いで880水性アンモニア(2 mL)を添加し、反応混合物を4時間撹拌した。反応混合物をE t O A cで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をS u n f i r eカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.1% T F Aのメタノール溶液を用いる分取H P L Cで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：100 mg

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 9.30 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0, 3.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.05 - 3.77 (m, 4H), 3.45 - 3.30 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 8H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。残ったプロトンは溶媒により不明瞭。

30

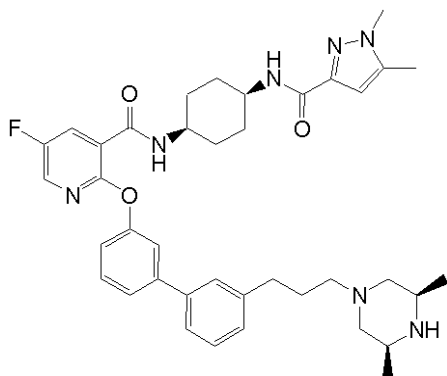
MS: $[M+H]^+ = 693$ (calc = 693) (MultiMode+)

【0403】

実施例126

N-((1s,4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3'-(3-(3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

【化 1 5 3】



40

工程(a) N-((1s,4s)-4-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(3'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

50

攪拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(0.350 g、0.61 mmol)のTHF(4.04 ml)溶液に、3 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニル硼酸(0.120 g、0.67 mmol)および炭酸ナトリウム(0.193 g、1.82 mmol)の水(2.021 ml)溶液を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.035 g、0.03 mmol)を添加し、反応混合物を70 で一夜加熱した。反応混合物水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をIsco Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配1 ~ 5 %メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色固体として得た。収量：0.293 g

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 8H), 1.68 - 1.58 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 586.2 (Multimode+)

【0404】

工程(b) 3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピルメタンスルホネート

20

攪拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.293 g、0.50 mmol)のジクロロメタン(3 ml)溶液に、ピリジン(0.162 ml、2.00 mmol)、続いてメタンスルホニルクロライド(0.156 ml、2.00 mmol)を添加した。反応混合物をRTで窒素下に一夜攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、2 M塩酸、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得て、それをさらに精製せずに使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (quintet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 6H), 1.70 - 1.60 (m, 2H)

30

MS: [M+H]⁺ = 663.9 (Multimode+)

【0405】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (3' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

40

マイクロ波バイアルに、3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.150 g、0.23 mmol)および(2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.103 g、0.90 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液を添加した。反応混合物を80 でマイクロ波により30分間加熱した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、それをPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 15 %勾配の水性0.2 % TFAのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：21 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz,

50

1H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.78 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.37 (d, J = 3.9 Hz, 6H)。

MS: m/z (APCI+), (M+H)+ = 682.4

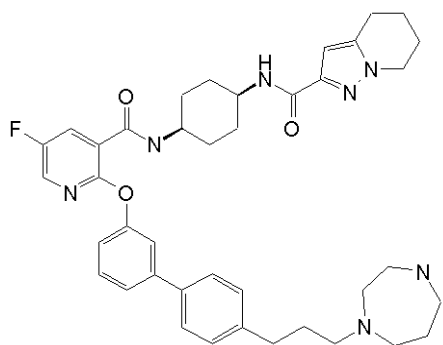
【0406】

実施例127

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【化154】



20

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.011g、9.94 μmol)を、N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.3g、0.50mmol)、4 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(0.098g、0.55mmol)および炭酸ナトリウム(0.158g、1.49mmol)の水(2.500mL)およびTHF(5mL)中の混合物に添加した。混合物を70℃で18時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を100% EtOAc、次いで5%メタノールのEtOAc溶液で溶出するフラッシュシリカクロマトグラフィー(Biotage、100g)で精製した。純粋フラクションを合わせ、蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.25g

30

MS: m/z (APCI+), (M+H)+ = 612

【0407】

工程(b) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

40

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.3g、0.49mmol)およびピリジン(0.079mL、0.98mmol)のDCM(2mL)溶液に、メタンスルホンクロライド(0.080mL、1.03mmol)を添加し、反応をRTで一晩撹拌した。反応混合物を水性2M HClで希釈し、DCM(x3)およびEtOAc(x3)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して油状物を得た。油状物をDCMに溶解し、次いでイソヘキサンを固体が析出するまで添加した。懸濁液を真空中で濃縮して、油状物を得た。油状物を再びDCMに溶解し、イソヘキサンを固体が析出するまで添加した(4回繰り返し)。濃縮

50

により、表題化合物は灰白色泡状物となった。収量：0.25 g

MS: [M+H]⁺ = 690 (MultiMode+)

【0408】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド

3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s, 4s)-4-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート(0.125 g、0.18 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、1,4-ジアゼパン(0.363 g、3.62 mmol)を添加した。混合物を80℃でマイクロ波中、30分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.1% TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：43 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.22 - 3.18 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 4H), 1.87 - 1.77 (m, 8H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H)。

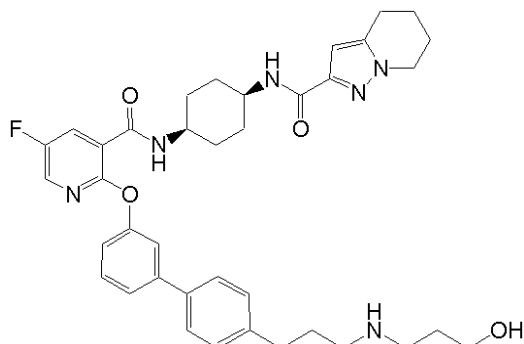
MS: [M+H]⁺ = 694 (calc = 694) (MultiMode+)

【0409】

実施例128

N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド

【化155】



3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s, 4s)-4-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート(0.125 g、0.18 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3-アミノプロパン-1-オール(0.069 mL、0.91 mmol)を添加した。混合物を80℃でマイクロ波により20分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.1% TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：59 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 4H), 2.0

3 - 1.96 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 10H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)。

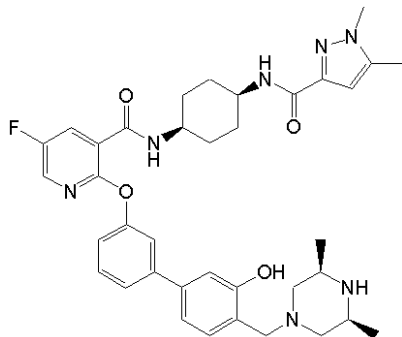
MS: [M+H]⁺ = 669 (calc = 669) (MultiMode+)

【 0 4 1 0 】

実施例 1 2 9

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

【 化 1 5 6 】



10

1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (32.0 mg, 0.23 mmol) のアセトニトリル (3.00 mL) 溶液に、D I P E A (0.080 mL, 0.46 mmol) および H A T U (87 mg, 0.23 mmol) を添加した。5 分間攪拌後この溶液を次いで N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3' - ヒドロキシビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、トリヒドロクロライド (150 mg, 0.23 mmol) および D I P E A (0.080 mL, 0.46 mmol) のアセトニトリル (3 mL) 中の混合物に添加した。混合物を R T で 1 時間攪拌した。この溶液に、次いで 2 mL の 0.88 N H₃ (水性) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残留物を次いでメタノールに溶解し、0.2 mL T F A を使用して酸性化し、その後逆相分取 H P L C (溶離剤 = T F A (水性) / M e C N) で精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、エーテルでの摩砕後、固体を得た。固体を一夜 40 °C で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：88 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.75 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.77 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

30

MS: [M+H]⁺ = 670 (calc = 670) (MultiMode+)

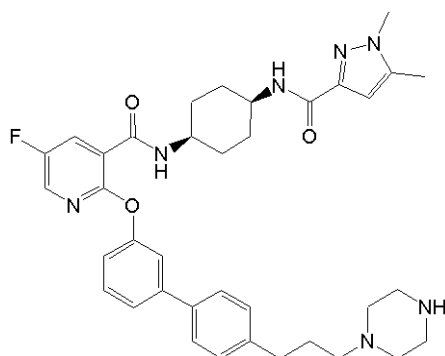
【 0 4 1 1 】

実施例 1 3 0

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

40

【化 1 5 7】



10

マイクロ波チューブに 3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(90 mg、0.14 mmol)、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(76 mg、0.41 mmol)およびアセトニトリル(1.667 mL)を添加した。反応を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、その後 DCM(5 mL)に溶解した。これに、TFA(5 mL、65.29 mmol)添加し、反応混合物を一夜撹拌した。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：57 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.22 - 3.11 (m, 4H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 2H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ (calc = 654)(MultiMode+)

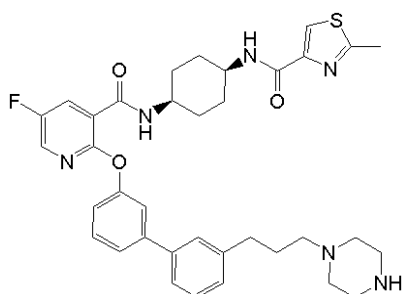
【0 4 1 2】

実施例 1 3 1

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

30

【化 1 5 8】



40

工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

撹拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド(0.300 g、0.52 mmol)の THF(3.45 mL)溶液に、3 - (3 - ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(0.112 g、0.62 mmol)および炭酸ナトリウム(0.164 g、1.55 mmol)の水(1.723 mL)溶液を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.030 g、0.03 mmol)を添加し、反応混合物を 70 で 2 日間加熱した。反応を混合物水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し

50

、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をIsco Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配 1 ~ 5 % メタノールのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を灰白色固体として得た。収量：0.235 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.38 (dd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 - 1.77 (m, 8H), 1.72 - 1.58 (m, 2H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589.2$ (Multimode+)

10

【0413】

工程(b) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピルメタンスルホネート

撈拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド (0.235 g, 0.40 mmol) のジクロロメタン (1.742 ml) 溶液に、ピリジン (0.129 ml, 1.60 mmol) およびメタンスルホンクロライド (0.124 ml, 1.60 mmol) を添加した。反応混合物を RT で窒素下に一夜撈拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、2 M 塩酸で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得て、それをさらに精製せずに次工程に使用した。収量：0.260 g

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.10 (quintet, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 8H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 667.2$ (Multimode+)

【0414】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

30

マイクロ波バイアルに、3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピルメタンスルホネート (0.260 g, 0.39 mmol) およびピペラジン (0.672 g, 7.80 mmol) のアセトニトリル (2 mL) を添加した。反応混合物 80 で 30 分間加熱した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 95 - 15 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液する分岐 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.081 g

40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 3H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.63 (m, 8H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 657.2$ (MultiMode+)

【0415】

実施例 132

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]

50

O=C1C(=O)N1[C@H]2C[C@@H](C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)CCN5CCNCC5)C(=O)N2C(=O)c6nc7ccccc7n6

10

20

30

实施例 133

O=C1C(=O)c2cc(F)nc(Oc3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)CCCN5CCNCC5)c2N1[C@H]2CCCC[C@@H]2NC(=O)c3c4c(ncn4)CC5

40

50

中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (0.159 mL、0.25 mmol) を次いで添加し、混合物を RT で 1 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水性) に注ぎ、有機物を EtOAc (× 2) で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、残留物を得た。これを DCM (2 mL) に溶解し、それに TFA (2 mL) を添加し、混合物を RT で 20 分間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物をメタノールに溶解し、溶離剤 = TFA (水性) / MeOH を使用する逆相分取クロマトグラフィーを使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、エーテルでの摩砕により、固体を得た。固体を一夜、真空下、40 °C で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：48 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.24 - 3.19 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 6H), 1.73 - 1.64 (m, 2H)。

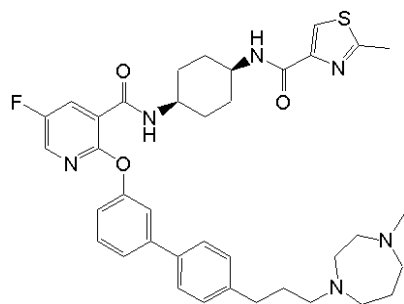
MS: [M+H]⁺ = 666 (calc = 666) (MultiMode+)

【0417】

実施例 134

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) プロピル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) ニコチンアミド) シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【化161】



3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド) シクロヘキシルカルバモイル) ピリジン - 2 - イルオキシ) ビフェニル - 4 - イル) プロピルメタンスルホネート (0.125 g、0.19 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン (0.117 mL、0.94 mmol) を添加した。混合物を 80 °C でマイクロ波中、30 分間加熱した。粗生成物を Phenomenex Gemini カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.1 % TFA を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：49 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 8.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 6H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 685 (calc = 685) (MultiMode+)

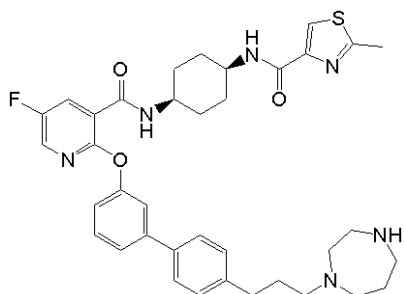
【0418】

実施例 135

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) プロピル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド) シクロヘキシル) - 2 - メチル

チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化 1 6 2】



10

3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.125 g、0.19 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、1, 4 - ジアゼパン(0.376 g、3.75 mmol)を添加した。混合物を80 でマイクロ波中、30 分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.1 % TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションをDCMおよびイソヘキサンで摩砕し、次いで真空下、45 で一夜乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。収量：48 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 0.88 - 0.83 (m, 2H)。

20

MS: [M+H]⁺ = 671 (calc = 671)(MultiMode+)

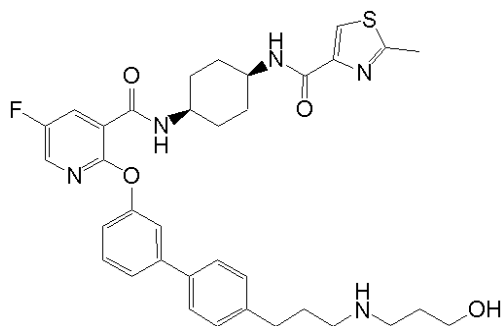
【0 4 1 9】

実施例 1 3 6

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

30

【化 1 6 3】



40

3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.12 g、0.18 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール(0.068 mL、0.90 mmol)を添加した。混合物を80 でマイクロ波中、30 分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.1 % TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：71 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H),

50

8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 8H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)。

MS: [M+H]⁺ = 646 (calc = 646) (MultiMode+)

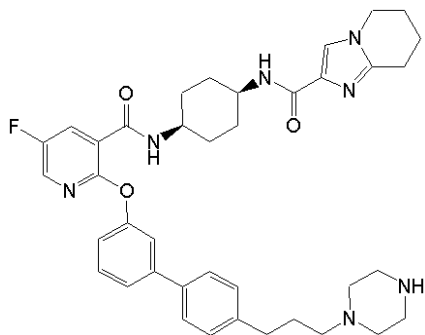
【0420】

実施例 137

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

10

【化164】



20

tert - ブチル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg, 0.24 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (39.5 mg, 0.24 mmol) およびトリエチルアミン (0.331 mL, 2.37 mmol) を添加した。THF 中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (0.159 mL, 0.25 mmol) を次いで添加し、混合物を RT で 1 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水性) に注ぎ、有機物を EtOAc (×2) で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、残留物を得た。これを DCM (2 mL) に溶解し、それに TFA (2 mL) を添加し、混合物を RT で 20 分間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残留物をメタノールに溶解し、溶離剤 = TFA (水性) / MeOH を使用する逆相分取クロマトグラフィーを使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、エーテルでの摩砕により、固体を得た。固体を一夜、真空下、40 °C で乾燥させて、表題化合物を得た。収量：42 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.21 - 3.16 (m, 4H), 2.97 - 2.89 (m, 4H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 6H), 1.75 - 1.66 (m, 2H)。

40

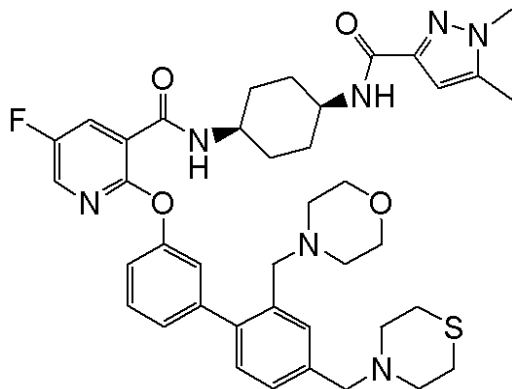
MS: [M+H]⁺ = 680 (calc = 680) (MultiMode+)

【0421】

実施例 138

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化 1 6 5】



10

工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

炭酸カリウム(0.144 g、1.04 mmol)の水(3 mL)溶液、4 - ホルミル - 2 - (モルホリノメチル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.147 g、0.42 mmol)およびN - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド(0.2 g、0.35 mmol)を、連続的に攪拌している酢酸パラジウム(II)(7.78 mg、0.03 mmol)およびS - P h o s (0.028 g、0.07 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に添加し、70 で2時間加熱した。混合物をRTに冷却し、E t O A cで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄)、濾過し、真空で蒸発させた。残留物を溶離剤として5% M e O H / D C Mを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を褐色泡状物として得た。収量：0.13 g

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.05 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.96 - 1.53 (m, 8H)。

30

MS: APCI(+ve): 655 (M+1)。

【0 4 2 2】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

チオモルホリン(0.041 g、0.40 mmol)を、N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.13 g、0.20 mmol)のD C M (5 mL)溶液に添加し、15分間攪拌した。A c O H (0.011 mL、0.20 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.084 g、0.40 mmol)を添加し、反応を20時間攪拌した。反応を水性N a H C O₃でクエンチし、E t O A cで抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ(N a₂ S O₄)、濾過し、真空で蒸発させた。残留物を逆相H P L Cで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.102 g

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.20 - 2.78 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 8H)。

50

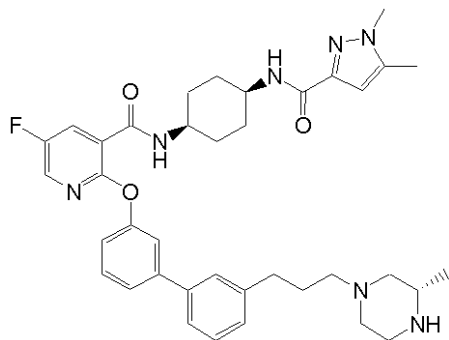
MS: APCI(+ve): 742 (M+1)。

【 0 4 2 3 】

実施例 1 3 9

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3' - (3 - ((S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化 1 6 6】



10

マイクロ波バイアルに、3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.120 g、0.18 mmol)、(S) - tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(0.145 g、0.72 mmol)およびトリエチルアミン(0.076 mL、0.54 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液を添加した。反応混合物を、80 でマイクロ波により3時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、DCMに再溶解した。4 M HCl / ジオキサン(0.904 mL、3.62 mmol)を添加し、反応混合物をRTで3時間撹拌した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、それをPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 15 %勾配の水性0.2 % TFAのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：56 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (t, J = 13.3 Hz, 4H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 3H), 2.89 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (quintet, J = 8.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 6H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

20

30

MS: [M+H]⁺ = 668 (MultiMode+)

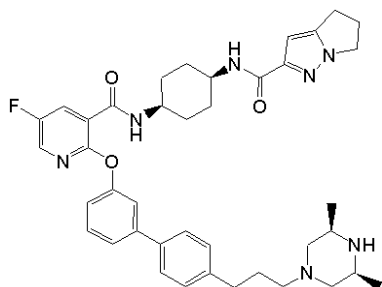
【 0 4 2 4 】

実施例 1 4 0

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボキサミド

40

【化 1 6 7】



50

工程(a) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(3g、5.40mmol)、4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニルboron酸(1.021g、5.67mmol)および炭酸ナトリウム(4.64g、16.21mmol)を、THF(36.0ml)および脱気水(18.01ml)に窒素下で添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.125g、0.11mmol)を次いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(x2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、明褐色泡状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤=非希釈EtOAc)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色泡状物として得た。収量: 2.6g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 6H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

MS: [M+H]⁺ = 564 (MultiMode+)

【0425】

工程(b) 3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.5g、2.66mmol)およびピリジン(0.646mL、7.98mmol)のDCM(12mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.622mL、7.98mmol)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。反応を蒸発させて、残留物を得て、それをDCMおよび2M HCl(水性)に分配した。DCM層を次いでさらに2M HCl(水性)、2x飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を灰白色固体として得た。収量: 1.54g

MS: [M+H]⁺ = 642 (calc = 642) (MultiMode+)

【0426】

工程(c) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(2-(4'-(3-((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

3-(3'-(3-((1s, 4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート(1.5g、2.34mmol)のアセトニトリル(10ml)溶液に、(2R, 6S)-2,6-ジメチルピペラジン(0.294g、2.57mmol)およびトリエチルアミン(0.358ml、2.57mmol)を添加した。反応を90℃で一夜加熱した。反応混合物を冷却し、その後蒸発乾固して、褐色泡状物を得た。泡状物を飽和NaHCO₃およびEtOAcに分配した。水性層を再びEtOAcで抽出した。有機フラクションを合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して灰白色泡状物を得た。生成物をBiotage(溶離剤=2.5% 7M アンモニアのメタノール/DCM溶液)で精製して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量: 1.124g

MS: [M+H]⁺ = 660 (MultiMode+)

【0427】

工程(d) N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(4'-(3-((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド

10

20

30

40

50

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチル
 ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチン
 アミド)シクロヘキシルカルバメート(1.124 g、1.70 mmol)のDCM(20 mL)溶液
 に、ジオキサン中4.0 M塩化水素(4.26 mL、17.03 mmol)を添加した。混合物をR
 Tで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物塩酸塩を白色固体として得た。
 収量：1.2 g

MS: [M+H]⁺ = 560 (MultiMode+)

【0428】

工程(e)((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジ
 ン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シ
 クロヘキシル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボキ
 サミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチル
 ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フル
 オロニコチンアミド(150 mg、0.24 mmol)のアセトニトリル(4 mL)懸濁液に、5, 6 -
 ジヒドロ - 4H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボン酸(36.1 mg、0.24 mmol)
 およびトリエチルアミン(0.330 mL、2.37 mmol)を添加した。THF中1.57 M
 溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0.159 mL、0.25 mmol)を次いで添加し、
 混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(100 mL)に溶解
 し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状
 物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：95 mg
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8
 .08 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H),
 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H),
 4.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 4H),
 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 6H),
 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。

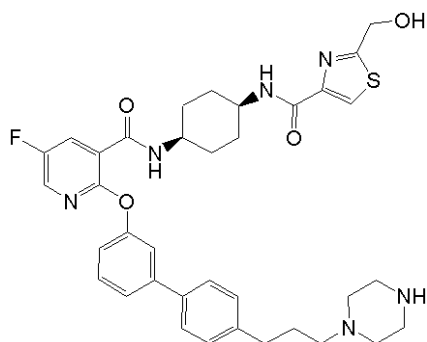
MS: [M+H]⁺ = 694 (calc = 694) (MultiMode+)

【0429】

実施例141

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピ
 ル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (ヒドロキシメ
 チル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化168】



2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸(45.7 mg、0.29 mmol)のDMF
 (4 mL)懸濁液に、tert - ブチル4 - (3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - アミノシ
 クロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 -
 イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(145 mg、0.23 mmol)、HOBt(
 46.5 mg、0.34 mmol)およびEDCI(53.4 mg、0.34 mmol)を添加した。混合物
 をRTで一夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。有機抽出
 物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。油

状物をDCM(5 mL)に溶解した。これにTFA(5 mL、64.90 mmol)を添加し、反応混合物を一夜撹拌した。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：51 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.36 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.13 - 3.07 (m, 4H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 2H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 673$ (calc = 673) (MultiMode+)

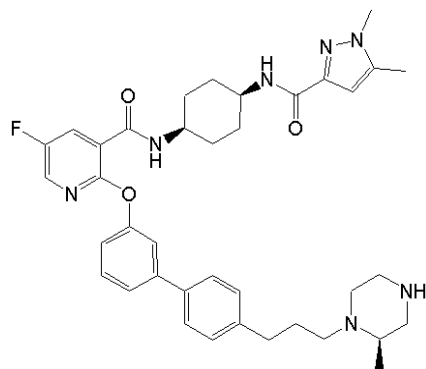
10

【0430】

実施例142

N - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ((R) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化169】



20

マイクロ波チューブに3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(95 mg、0.14 mmol)、(R) - tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート(102 mg、0.43 mmol)およびアセトニトリル(1.667 mL)を添加した。反応を80 で3時間加熱した。トリエチルアミン(0.060 mL、0.43 mmol)を添加し、反応を80 で一夜加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、その後DCM(5 mL)に溶解した。これにTFA(5 mL、65.29 mmol)を添加し、反応混合物を一夜撹拌した。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：60 mg

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 - 3.33 (m, 4H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.51 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

40

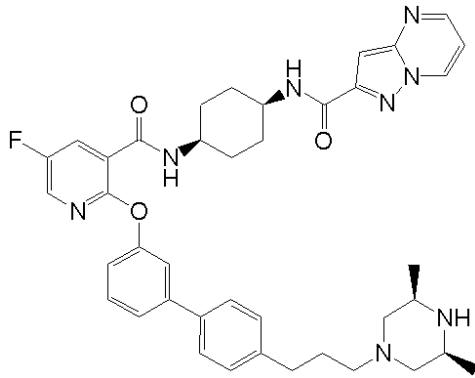
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668$ (calc = 668) (MultiMode+)

【0431】

実施例143

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【化 1 7 0】



10

N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(150 mg、0.24 mmol)のアセトニトリル(4 mL)懸濁液に、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - カルボン酸(48.3 mg、0.30 mmol)およびトリエチルアミン(0.330 mL、2.37 mmol)を添加した。THF 中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0.189 mL、0.30 mmol)を次いで添加し、混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を DCM (150 mL)に溶解し、飽和 NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：88 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 4H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.52 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 10H) 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 705 (calc = 705) (MultiMode+)

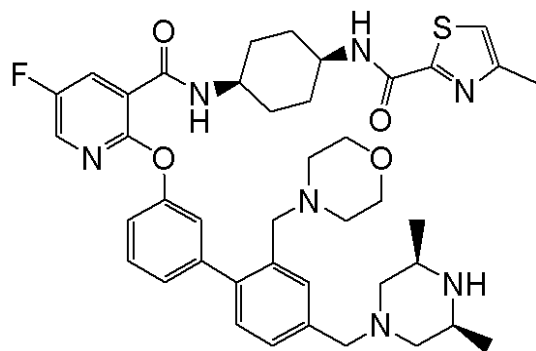
【0432】

実施例 144

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

30

【化 1 7 1】



40

EDCI (0.021 g、0.11 mmol)を、4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸(0.016 g、0.11 mmol)および 1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - オール水和物(0.017 g、0.11 mmol)の THF (2 mL) 溶液に添加し、10 分間撹拌した。N - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(0.075 g、0.10 mmol)およびトリエチルアミン(0.042 mL、0.30 mmol)の DMF (2 mL) 溶液を次いで添加し、反応を 20 時間撹拌し

50

た。反応を 10% 2 M HCl / MeCN (1 mL) で希釈し、溶離剤として水性 TFA / MeOH を用いる逆相 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：70 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.29 - 2.74 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 8H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 756 (M+1)

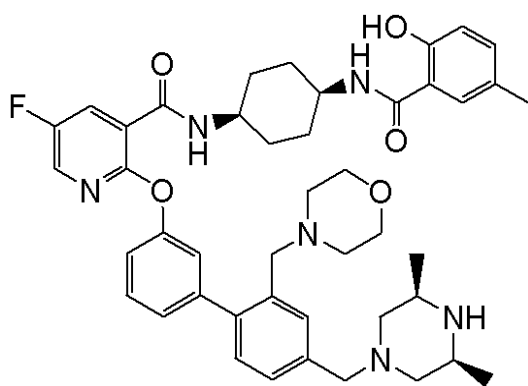
【0433】

10

実施例 145

2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンズアミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化172】



20

EDCI (0.214 g、1.11 mmol) を、2 - ヒドロキシ - 5 - メチル安息香酸 (0.017 g、0.11 mmol) および 1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - オール水和物 (0.171 g、1.11 mmol) の THF (2 mL) 溶液に添加し、10 分間撹拌した。N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.75 g、1.01 mmol) およびトリエチルアミン (0.424 mL、3.04 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を次いで添加し、反応を 20 時間撹拌した。反応を MeCN (1 mL) で希釈し、2 M HCl (1 mL) で酸性化し、溶離剤として水性 TFA / MeOH を用いる逆相 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：50 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 2.67 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 8H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

40

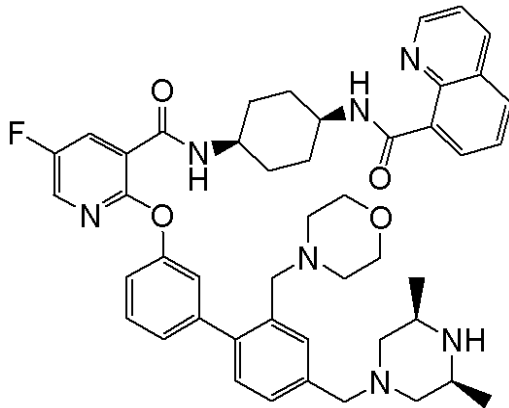
MS: APCI(+ve): 765 (M+1)

【0434】

実施例 146

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン - 8 - カルボキサミド

【化 1 7 3】



10

EDCI (0.214 g、1.11 mmol)を、キノリン - 8 - カルボン酸 (0.019 g、0.11 mmol) および 1 H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - オール水和物 (0.171 g、1.11 mmol) の THF (2 mL) 溶液に添加し、10 分間撹拌した。N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - ((4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.75 g、1.01 mmol) およびトリエチルアミン (0.424 mL、3.04 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を次いで添加し、反応を 20 時間撹拌した。反応を MeCN (1 mL) で希釈し、2 M HCl (1 mL) で酸性化し、溶離剤として水性 TFA / MeOH

20

を用いる逆相 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：67 mg
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.83 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.13 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.83 - 3.59 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.26 - 2.65 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 8H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 786 (M+1)

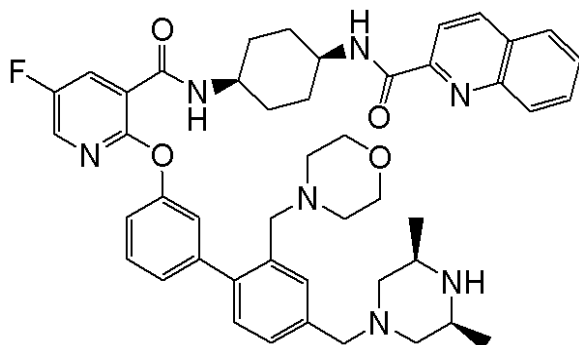
【0 4 3 5】

実施例 1 4 7

30

N - ((1s, 4s) - 4 - ((2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン - 2 - カルボキサミド

【化 1 7 4】



40

EDCI (0.214 g、1.11 mmol)を、キノリン - 2 - カルボン酸 (0.019 g、0.11 mmol) および 1 H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - オール水和物 (0.171 g、1.11 mmol) の THF (2 mL) 溶液に添加し、10 分間撹拌した。N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - ((4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.75 g、1.01 mmol) およびトリエチルアミン (0.424 mL、3

50

. 0 4 mmol) の D M F (2 mL) 溶液を次いで添加し、反応を 2 0 時間撹拌した。反応を M e C N (1 mL) で希釈し、2 M H C l (1 mL) で酸性化し、溶離剤として水性 T F A / M e O H を用いる逆相 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：64mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.84 - 3.59 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.28 - 2.66 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.25 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 8H), 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。

MS: APCI(+ve): 786 (M+1)

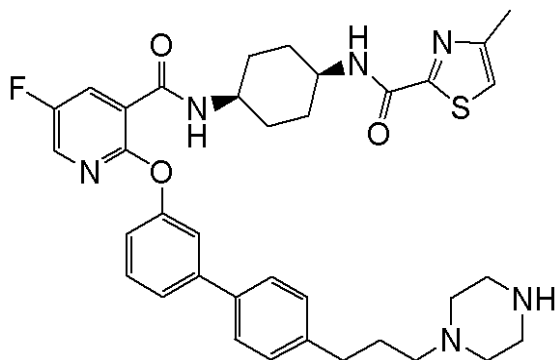
10

【 0 4 3 6 】

実施例 1 4 8

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4 ' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロピル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) ニコチンアミド) シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

【 化 1 7 5 】



20

H A T U (0 . 0 9 3 g 、 0 . 2 4 mmol) を、 t e r t - ブチル 4 - (3 - (3 ' - (3 - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ) ビフェニル - 4 - イル) プロピル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 4 g 、 0 . 2 2 mmol) 、 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸 (0 . 0 3 5 g 、 0 . 2 4 mmol) および D I P E A (0 . 1 9 4 mL 、 1 . 1 1 mmol) の D M F (5 mL) 溶液に添加し、溶液を R T で 2 0 時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、E t O A c (5 0 mL) で抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空中で蒸発させた。残留物を D C M (1 0 mL) に溶解し、4 M H C l / ジオキサン (5 mL 、 2 0 . 0 0 mmol) を添加し、2 時間撹拌した。混合物を真空中で蒸発させ、残留物を溶離剤として水性 T F A / M e C N を用いる逆相 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。これを D C M (2 mL) および M e O H (1 mL) 中、トリエチルアミン (0 . 0 3 1 mL 、 0 . 2 2 mmol) および P S - ベンズアルデヒド (0 . 0 7 g 、 0 . 2 2 mmol) と 4 8 時間撹拌した。濾過し、溶離剤として M e O H / 水性 T F A を用いる逆相 H P L C で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：4 0 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 - 1.70 (m, 10H)。

MS: APCI(+ve): 657 (M+1)

40

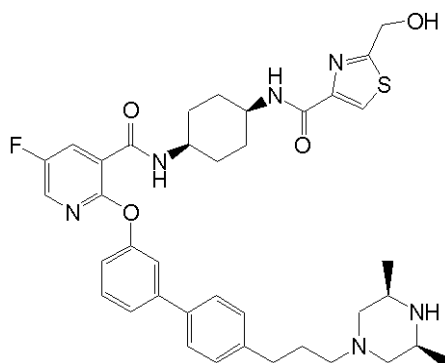
【 0 4 3 7 】

実施例 1 4 9

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (2 - (4 ' - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド) シクロ

50

ヘキシル) - 2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド
【化 1 7 6】



10

2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸 (44.0 mg、0.28 mmol) の DMF (4 mL) 懸濁液に、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (140 mg、0.22 mmol)、トリエチルアミン (0.123 mL、0.89 mmol)、1H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール - 1 - オール (44.9 mg、0.33 mmol) および EDCI (51.5 mg、0.33 mmol) を添加した。混合物を RT で一夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (×2) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：48 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 701 (calc = 701) (MultiMode+)

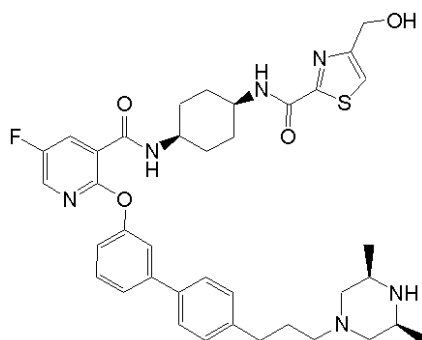
【0438】

実施例 150

30

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 1 7 7】



40

工程 (a) エチル 4 - (アセトキシメチル)チアゾール - 2 - カルボキシレート

エチル 2 - アミノ - 2 - チオキソアセテート (0.5 g、3.75 mmol) および 3 - クロロ - 2 - オキソプロピルアセテート (0.565 g、3.75 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、マイクロ波中、100 で 1 時間加熱し、次いでさらに 3 時間、120 で加熱した。RT に冷却し、真空で蒸発させ、溶離剤として 20% EtOAc / イソヘキサンを用いるシリカクロマトグラフィーで精製して、副題化合物を薄黄色固体として得た。収量：0.7 g

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0439】

工程(b) 4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-カルボン酸

2 M NaOH (4.58 mL, 9.16 mmol)を、エチル 4-(アセトキシメチル)チアゾール-2-カルボキシレート(0.7 g, 3.05 mmol)の MeOH (3 mL)溶液に添加し、1時間撹拌した。2 M HCl で酸性化し、溶離剤として水性 TFA/MeOH を用いる逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥して、副題化合物を白色固体として得た。収量：0.510 g

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.78 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

【0440】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(3-(3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-カルボキサミド

4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-カルボン酸(44.0 mg, 0.28 mmol)の DMF (4 mL)懸濁液に、N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(4'-(3-(3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド(140 mg, 0.22 mmol)、トリエチルアミン(0.123 mL, 0.89 mmol)、 HOBt (44.9 mg, 0.33 mmol)および EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol)を添加した。混合物を RT で一晩撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、 DCM ($\times 2$)で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：78 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 10H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

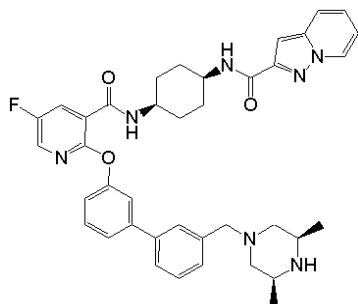
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 701$ (MultiMode+)

【0441】

実施例151

N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド

【化178】



工程(a) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3'-ホルミルビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3-ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.5 g, 2.70 mmol)、3-ホルミルフェニル硼酸(0.425 g, 2.84 mmol)および炭酸ナトリウム(2.319 g, 8.10 mmol)を、 THF (18.01 mL)および脱気水(9.00 mL)中に窒素下添加した。テトラキス(

10

20

30

40

50

トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(62 mg、0.05 mmol)を次いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色泡状物を得た。粗物質をBiotage(溶離剤 = 40% EtOAc : イソヘキサン)で精製して、副題化合物を、蒸発後に、灰白色泡状物として得た。収量 : 1.2 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.09 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 1H), 1.88 - 1.65 (m, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

MS: [M+H]⁺ = 534 (MultiMode+)

【0442】

工程(b) tert-ブチル(1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(3'-ホルミルピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(250 mg、0.47 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、(2R, 6S)-2,6-ジメチルピペラジン(80 mg、0.70 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(149 mg、0.70 mmol)を添加した。反応をRTで一夜攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、黄色ガラス状物を得た。これをBiotage(溶離剤 = 2.5% 7M アンモニアのメタノール/DCM溶液)で精製して、副題化合物を、蒸発後、白色泡状物として得た。収量 : 220 mg

MS: [M+H]⁺ = 632 (MultiMode+)

【0443】

工程(c) N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド

tert-ブチル(1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(220 mg、0.35 mmol)のDCM(4 mL)溶液に、ジオキサソラン中4.0 M塩化水素(0.871 mL、3.48 mmol)を添加した。混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物を白色固体として得た。収量 : 210 mg

MS: [M+H]⁺ = 532 (MultiMode+)

【0444】

工程(d) N-((1s, 4s)-4-(2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド

N-((1s, 4s)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(3'-(((3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド(210 mg、0.35 mmol)のアセトニトリル(4.2 mL)懸濁液に、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸(70.4 mg、0.43 mmol)およびトリエチルアミン(484 μL、3.47 mmol)を添加した。THF中1.57 M溶液の1-プロパンホスホン酸環状無水物(277 μL、0.43 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(100 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 197 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (

10

20

30

40

50

m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.17 (m, 4H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.20 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.68 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

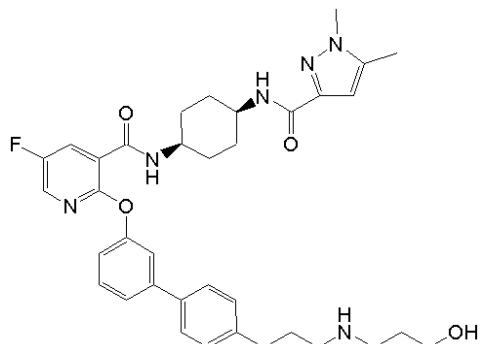
MS: [M+H]⁺ = 676 (calc = 676) (MultiMode+)

【0445】

実施例 152

N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化179】



3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.12 g、0.18 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール(0.069 mL、0.90 mmol)を添加した。混合物を80 でマイクロ波中、30分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.1%アンモニアのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：50 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 4H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.95 - 1.59 (m, 10H)。

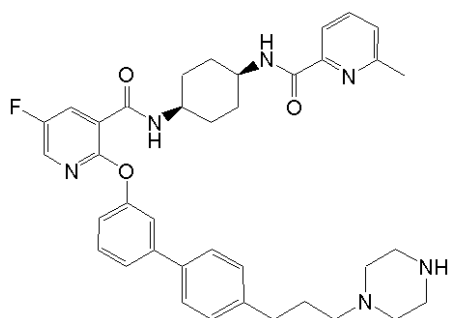
MS: [M+H]⁺ = 643 (calc = 643) (MultiMode+)

【0446】

実施例 153

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド

【化180】



攪拌しているtert - ブチル4 - (3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロ

ヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(0.080 g、0.13 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、6 - メチルピコリン酸(0.035 g、0.25 mmol)およびトリエチルアミン(0.176 mL、1.27 mmol)を添加した。反応混合物をRTで10分間撹拌した。THF中1.57 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(0.169 mL、0.25 mmol)を添加し、反応混合物をRTで一夜撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、DCMに再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を4 M HCl / ジオキサン(0.633 mL、2.53 mmol)で処理し、RTで2時間撹拌した。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として75 - 0%勾配の水性0.2% TFAのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：17 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 8H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (quintet, J = 8.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 2H)。

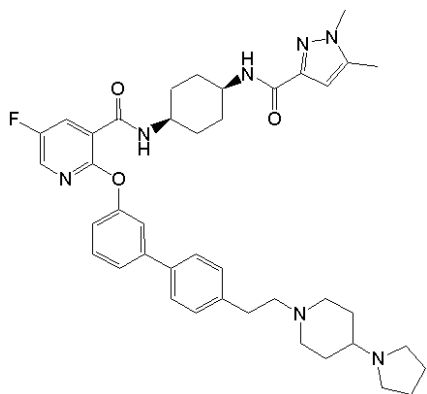
MS: m/z (APCI+), (M+H)+ = 651.2

【0447】

実施例154

N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化181】



マイクロ波チューブに2 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(120 mg、0.18 mmol)、4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピペリジン(85 mg、0.55 mmol)およびアセトニトリル(1 mL)を添加した。反応をマイクロ波中、80 で2時間加熱した。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：65 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.23 - 2.04 (m, 8H), 2.50 - 2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.63 (m, 2H)。

MS: [M+H]+ = 708 (calc = 708) (MultiMode+)

【0448】

実施例155

10

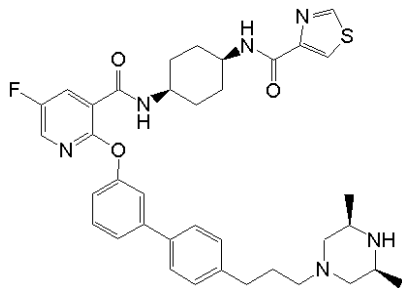
20

30

40

50

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)チアゾール - 4 - カルボキサミド
【化182】



10

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(150mg、0.24mmol)のアセトニトリル(4mL)懸濁液に、チアゾール - 4 - カルボン酸(38.3mg、0.30mmol)およびトリエチルアミン(0.330mL、2.37mmol)を添加した。THF中1.57M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0.189mL、0.30mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCM(100mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：68mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.92 - 1.66 (m, 9H), 1.60 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 671 (calc = 671) (MultiMode+)

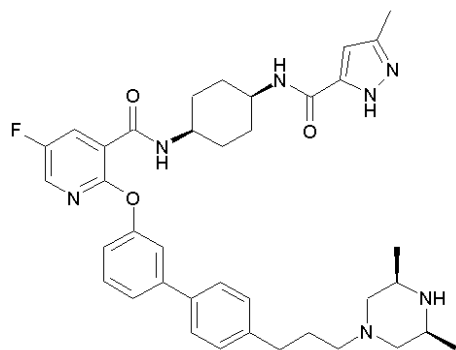
【0449】

実施例156

2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

30

【化183】



40

3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸(34.9mg、0.28mmol)のDMF(4mL)懸濁液に、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド(140mg、0.22mmol)、トリエチルアミン(0.123mL、0.89mmol)、HOBt(44.9mg、0.33mmol)およびEDCI(51.5mg、0.33mmol)を添加した。混合物をRTで一夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(

50

MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.110g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 4H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.64 (m, 6H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

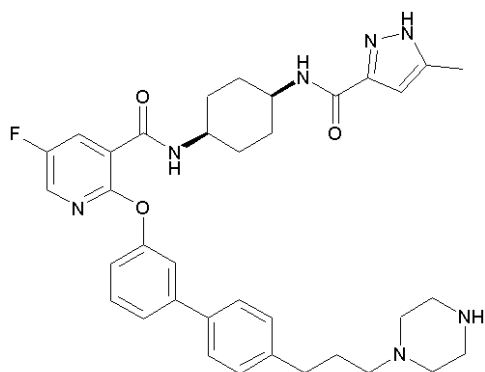
MS: [M+H]⁺ = 668 (calc = 668) (MultiMode+)

【0450】

10

実施例157

5 - フルオロ - N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド
【化184】



20

tert - ブチル 4 - (3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)プロピル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150mg, 0.24mmol) のアセトニトリル (2mL) 溶液に、5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (29.9mg, 0.24mmol) およびトリエチルアミン (0.331mL, 2.37mmol) を添加した。THF 中 1.57M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (0.159mL, 0.25mmol) を次いで添加し、混合物を RT で 1 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水性) に注ぎ、有機物を EtOAc (×2) で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、残留物を得た。これをジクロロメタン (2mL) に溶解し、それに TFA (2mL) を添加し、混合物を RT で 20 分間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物をメタノールに溶解し、2 回、溶離剤 = TFA (水性) / MeOH、次いで溶離剤 = NH₃ (水性) / MeOH を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製した。精製後に残った残留物に、水および数滴の TFA を添加した。これを次いで凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：19mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 6H), 1.74 - 1.66 (m, 2H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 640 (calc = 640) (MultiMode+)

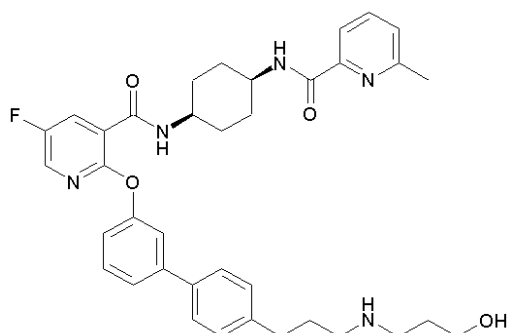
【0451】

実施例158

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド

50

【化 185】



10

工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.9 g、1.60 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、ジオキサン中 4 M HCl(4 mL、16.00 mmol)を添加した。反応を RT で 2 時間撹拌した。反応を真空中で濃縮し、エーテルで摩砕し、濾過して、副題化合物塩酸塩を灰白色固体として得た。収量：0.690 g

MS: [M+H]⁺ = 464 (calc = 464)(MultiMode+)

【0452】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド

20

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(0.1 g、0.22 mmol)および 6 - メチルピコリン酸(0.030 g、0.22 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、窒素下、DIPEA(0.075 mL、0.43 mmol)を RT で添加した。溶液を 10 分間撹拌した。この溶液に、HATU(0.164 g、0.43 mmol)を添加した。反応を EtOAc で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機物を抽出し(× 3)、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、黄色ガム状物を得た。粗生成物を 100% EtOAc で溶出するシリカ(Isolute、10 g)で精製した。純粋フラクションを合わせて、副題化合物を薄黄色固体として得た。収量：0.120 g

30

MS: [M+H]⁺ = 583 (calc = 583)(MultiMode+)

【0453】

工程(c) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (6 - メチルピコリンアミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - メチルピコリンアミド(0.12 g、0.21 mmol)およびピリジン(0.033 mL、0.41 mmol)の DCM(1 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.034 mL、0.43 mmol)を添加し、反応を RT で一夜撹拌した。反応混合物を水性 2 M HCl で希釈し、DCM(× 3)および EtOAc(× 3)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して油状物を得た。油状物を DCM に溶解し、次いでイソヘキサンを固体が析出するまで添加した。懸濁液を真空中で濃縮して、油状物を得た。油状物を再び DCM に溶解し、イソヘキサンを固体が析出するまで添加した(4 回繰り返し)。濃縮により、副題化合物は灰白色泡状物となった。収量：0.110 g

40

MS: [M-H]⁻ = 659 (calc = 659)(MultiMode+)

【0454】

工程(d) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)

50

- 6 - メチルピコリンアミド

3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (6 - メチルピコリンアミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.1 g、0.15 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール(0.058 mL、0.76 mmol)を添加した。混合物を80 でマイクロ波中、30分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで、溶離剤として95 - 5 %勾配の水性0.2 %アンモニアのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：35 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.38 - 7.37 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 4H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.98 - 1.63 (m, 12H)。

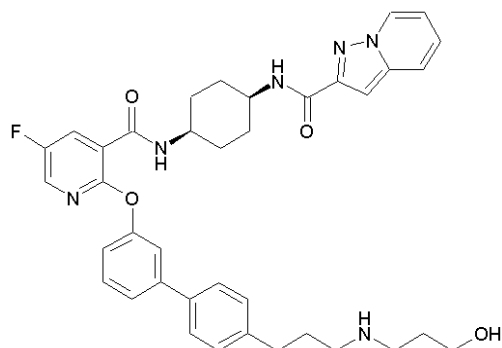
MS: [M+H]⁺ = 640 (calc = 640) (MultiMode+)

【0455】

実施例159

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化186】



工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

撹拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド(0.500 g、1.10 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.196 g、1.21 mmol)およびトリエチルアミン(1.5 mL、10.98 mmol)を添加した。反応混合物をRTで窒素下、15分間撹拌した。1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P、THF中1.5 M)(0.805 mL、1.21 mmol)を添加し、反応混合物をRTで5時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、ジクロロメタンに再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をIsco Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配70 ~ 100 % EtOAcのイソヘキサン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を白色固体として得た。収量：0.322 g

MS: [M+H]⁺ = 600 (calc = 600) (MultiMode+)

【0456】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

撹拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニ

コチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド(0.320 g、0.53 mmol)のTHF(1.780 ml)溶液に、4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニルボロン酸(0.144 g、0.80 mmol)および炭酸ナトリウム(0.170 g、1.60 mmol)の水(0.890 ml)溶液を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31 mg、0.03 mmol)を添加し、反応混合物を70℃で3日間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー、溶出勾配0~5%メタノールのジクロロメタン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：0.259 g

MS: [M+H]⁺ = 608 (calc = 608) (MultiMode+)

10

【0457】

工程(c) 3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s,4s)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート

撹拌しているN-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド(0.259 g、0.43 mmol)のジクロロメタン(2.5 mL)溶液に、ピリジン(0.103 mL、1.28 mmol)およびメタンスルホンクロライド(0.100 mL、1.28 mmol)を添加した。反応混合物をRTで一夜撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、2 M塩酸で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量：0.307 g

20

MS: [M+H]⁺ = 686 (calc = 686) (MultiMode+)

【0458】

工程(d) N-((1s,4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド

マイクロ波バイアルに、3-(3'-(5-フルオロ-3-((1s,4s)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)プロピルメタンスルホネート(0.307 g、0.45 mmol)および3-アミノプロパン-1-オール(0.034 mL、0.45 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液を添加した。反応混合物を80℃でマイクロ波により1時間加熱し、次いで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として75-5%勾配の水性0.1%アンモニアのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：3.2 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 6H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.59 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 - 2.55 (m, 4H), 1.97 - 1.66 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺ = 665 (calc = 665) (MultiMode+)

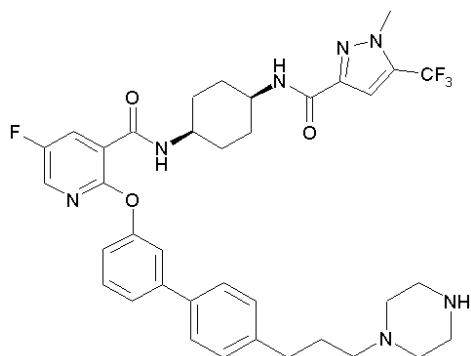
40

【0459】

実施例160

5-フルオロ-N-((1s,4s)-4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-2-(4'-(3-(ピペラジン-1-イル)プロピル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

【化 1 8 7】



10

攪拌している *tert*-ブチル 4-(3-(3'-(3-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.08 g, 0.13 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸(0.049 g, 0.25 mmol)およびトリエチルアミン(0.176 mL, 1.27 mmol)を添加した。反応混合物を RT で 10 分間攪拌した。1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P、THF 中 1.5 M)(0.169 mL, 0.25 mmol)を添加し、反応混合物を RT で一夜攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、ジクロロメタンに再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を 4 M HCl / ジオキサン(0.633 mL, 2.53 mmol)で処理し、RT で 2 時間攪拌した。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 75 - 0 % 勾配の水性 0.2 % TFA のメタノール溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 22 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.1, 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.12 - 3.04 (m, 4H), 2.82 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.99 - 1.62 (m, 10H)。

30

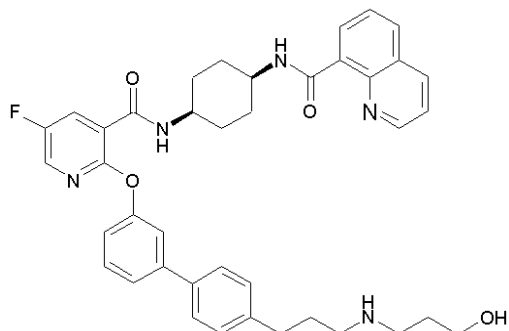
MS: [M+H]⁺ = 708 (calc = 708) (MultiMode+)

【0 4 6 0】

実施例 161

N-((1*s*, 4*s*)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン-8-カルボキサミド

【化 1 8 8】



40

工程(a) *N*-((1*s*, 4*s*)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒドロキシプロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン-8-カルボキサミド

N-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル)-5-フルオロ-2-(4'-(3-ヒド

50

ロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.14 g、0.30 mmol) およびキノリン - 8 - カルボン酸(0.058 g、0.33 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、窒素下、トリエチルアミン(0.421 mL、3.02 mmol)をRTで添加した。溶液を10分間撹拌した。この溶液に、1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(THF中1.57 M)(0.212 mL、0.33 mmol)を添加した。反応をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機物を抽出し(×3)、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：0.150 g

MS: [M+H]⁺=619 (calc=619)(MultiMode+)

【0461】

工程(b) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (キノリン - 8 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン - 8 - カルボキサミド(0.15 g、0.24 mmol)およびピリジン(0.038 mL、0.47 mmol)のDCM(1 mL)溶液に、メタンスルホニクロライド(0.039 mL、0.50 mmol)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。反応混合物を水性2 M HClで希釈し、DCM(×3)およびEtOAc(×3)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して油状物を得た。油状物をDCMに溶解し、次いでイソヘキサンを固体が析出するまで添加した。懸濁液を真空中で濃縮して、油状物を得た。油状物を再びDCMに溶解し、イソヘキサンを固体が析出するまで添加した(4回繰り返し)。濃縮により、副題化合物は白色泡状物となった。収量：0.170 g

MS: [M+H]⁺=697 (calc=697)(MultiMode+)

【0462】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノリン - 8 - カルボキサミド

3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (キノリン - 8 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネートのアセトニトリル(1 mL)溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オールを添加した。混合物を80℃でマイクロ波中、30分間加熱した。粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.1%アンモニアのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、生成物を得て、それをPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.1% TFAを使用する分取HPLCで再精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：65 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.64 - 8.59 (m, 2H), 8.53 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 5H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 - 1.81 (m, 12H)。

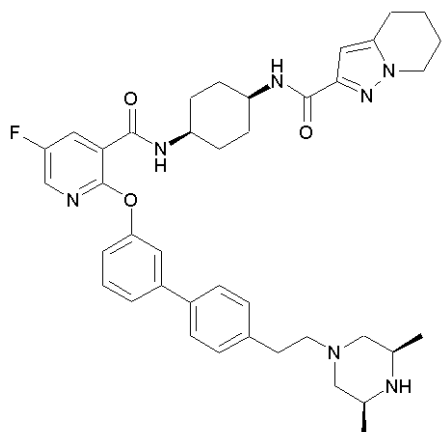
MS: [M+H]⁺=676 (calc=676)(MultiMode+)

【0463】

実施例162

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (2 - ((3S, 5R) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 189】



10

工程(a) 2-(3'-(3-((1*s*, 4*s*)-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)エチルメタンスルホネート

メタンスルホンクロライド(0.338 mL、4.37 mmol)およびピリジン(0.353 mL、4.37 mmol)を、撹拌している *tert*-ブチル(1*s*, 4*s*)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(2-ヒドロキシエチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.200 g、2.18 mmol)のジクロロメタン(15 mL)溶液に添加した。反応混合物をRTで一夜撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム($\times 2$)、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得て、それをエーテルで摩砕して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：1.09 g

20

MS: [M-Boc]⁺ = 528 (calc = 528) (MultiMode⁺)

【0464】

工程(b) *tert*-ブチル(1*s*, 4*s*)-4-(2-(4'-(2-((3*S*, 5*R*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

2-(3'-(3-((1*s*, 4*s*)-4-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)エチルメタンスルホネート(0.4 g、0.64 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液/懸濁液に、*cis*-2,6-ジメチルピペラジン(0.291 g、2.55 mmol)を添加した。混合物を密閉マイクロ波チューブで100℃で2分間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、蒸発させて、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 2% 7*N* NH₃のMeOH/DCM溶液)を使用して精製して、副題化合物を黄色泡状物として得た。収量：0.25 g

30

MS: [M+H]⁺ = 646 (calc = 646) (MultiMode⁺)

【0465】

工程(c) N-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(4'-(2-((3*S*, 5*R*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド

40

tert-ブチル(1*s*, 4*s*)-4-(2-(4'-(2-((3*S*, 5*R*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(250 mg、0.39 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、ジオキサン中4.0 M溶液の塩化水素(3 mL、12.00 mmol)を添加した。混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物塩酸塩をクリーム色固体として得た。収量：0.295 g

MS: [M+H]⁺ = 546 (calc = 546) (MultiMode⁺)

【0466】

50

工程(d) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、トリヒドロクロライド(140 mg、0.21 mmol)および4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(35.5 mg、0.21 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.298 ml、2.14 mmol)を添加した。混合物を溶液となるまで撹拌した。THF中1.57 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(0.667 ml、1.05 mmol)を次いで添加し、混合物を2時間撹拌した。さらに1当量の酸およびT3Pの両方を添加した。混合物を真空で濃縮し、残留物をEtOAcおよび飽和NaHCO₃(水性)に分配した。EtOAcを蒸発させ、残留物を逆相分取クロマトグラフィー(溶離剤 = TFA(水性) / MeCN)を使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、残留物を得て、それを水に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 38 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.0 Hz, 3.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 8H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

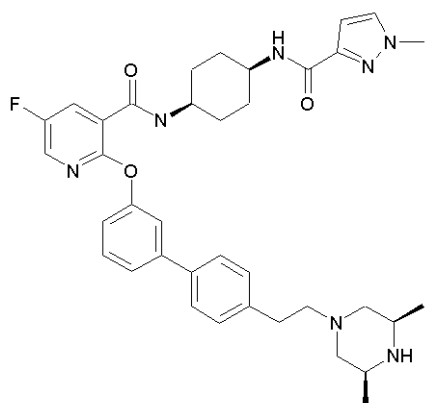
MS: [M+H]⁺ = 694 (calc = 694)(MultiMode+)

【0467】

実施例163

2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化190】



N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (2 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド、トリヒドロクロライド(140 mg、0.21 mmol)および1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(27.0 mg、0.21 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.298 ml、2.14 mmol)を添加した。混合物を溶液となるまで撹拌した。THF中1.57 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(0.667 ml、1.05 mmol)を次いで添加し、混合物を2時間撹拌した。さらに1当量の酸およびT3Pの両方を添加した。混合物を真空で濃縮し、残留物EtOAcおよび飽和NaHCO₃(水性)に分配した。EtOAcを蒸発させ、残留物を逆相分取クロマトグラフィー(溶離剤 = TFA(水性) / MeOH)を使用して精製した。適切なフラクションを合わせ

、蒸発させて、残留物を得て、それを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。

収量：35 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.46 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$, 3.1Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.47 (dd, $J = 6.7\text{Hz}$, 3.3Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 4H), 2.45 (t, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H)。

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ (calc = 654) (MultiMode+)

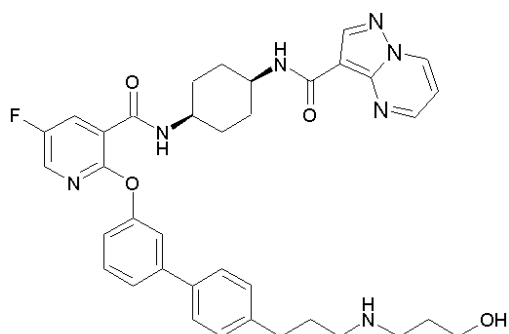
【0468】

10

実施例164

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【化191】



20

工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.1 g、0.22 mmol)およびピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸(0.035 g、0.22 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.301 mL、2.16 mmol)を添加し、反応10分間撹拌した。1 - プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(THF中1.57 M)(0.151 mL、0.24 mmol)を添加し、反応一夜撹拌した。溶液をEtOAcで希釈し、水($\times 3$)で洗浄した。有機物を合わせ、塩水($\times 3$)で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：0.120 g

30

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 609$ (calc = 609) (MultiMode+)

【0469】

工程(b) 3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

40

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド(0.11 g、0.18 mmol)およびピリジン(0.029 mL、0.36 mmol)のDCM(1 mL)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.030 mL、0.38 mmol)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。反応混合物を水性2 M HClで希釈し、DCM($\times 3$)およびEtOAc($\times 3$)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して油状物を得た。

油状物をDCMに溶解し、次いでイソヘキサンを固体が析出するまで添加した。懸濁液を真空で濃縮して、油状物を得た。油状物を再びDCMに溶解し、イソヘキサンを固体が析出するまで添加した(4回繰り返し)。濃縮により、副題化合物はベージュ色泡状物とな

50

った。収量：0.110 g

MS: [M+H]⁺ = 687 (calc = 687) (MultiMode+)

【0470】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

3 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.11 g、0.16 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール(0.061 mL、0.80 mmol)を添加した。混合物を80 でマイクロ波中、30分間加熱した。粗生成物をPhenomenex N-Xカラムで溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.1%アンモニアのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：17 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.93 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.46 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 3H), 6.94 - 6.91 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 6H), 1.95 - 1.66 (m, 12H)。

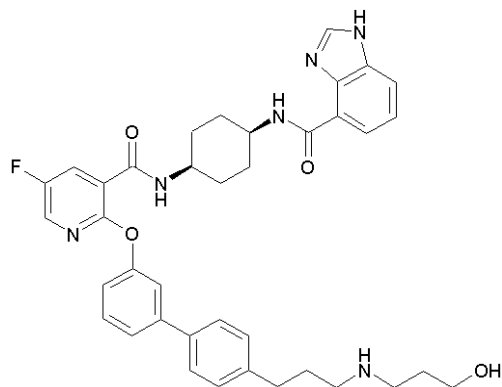
MS: [M+H]⁺ = 666 (calc = 666) (MultiMode+)

【0471】

実施例164

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【化192】



工程(a) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(0.1 g、0.22 mmol)および1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボン酸(0.035 g、0.22 mmol)のアセトニトリル溶液に、窒素下、DIP EA(0.075 mL、0.43 mmol)をRTで添加した。溶液を10分間撹拌した。この溶液に、HATU(0.164 g、0.43 mmol)を添加した。反応をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機物を抽出し(×3)、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、副題化合物を黄色固体として得た。収量：0.120 g

MS: [M+H]⁺ = 608 (calc = 608) (MultiMode+)

【0472】

工程(b) 3 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カ

ルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - ヒドロキシプロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド(0.12 g、0.20 mmol)およびピリジン(0.032 ml、0.39 mmol)のDCM(1 ml)溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.032 ml、0.41 mmol)を添加し、反応をRTで一夜撹拌した。反応混合物を水性2 M HClで希釈し、DCM(x3)およびEtOAc(x3)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して油状物を得た。油状物をDCMに溶解し、次いでイソヘキサンを固体が析出するまで添加した。懸濁液を真空で濃縮して、油状物を得た。油状物を再びDCMに溶解し、イソヘキサンを固体が析出するまで添加した(4回繰り返し)。濃縮により、副題化合物は灰白色泡状物となった。収量：0.110 g

MS: [M-H]⁻=684 (calc=684)(MultiMode+)

【0473】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド

3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.11 g、0.16 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール(0.061 mL、0.80 mmol)を添加した。混合物を80℃でマイクロ波中、30分間加熱した。粗生成物をSunfireカラムで溶離剤として95 : 5%勾配の水性0.1% TFAのメタノール溶液を用いる分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを凍結乾燥して、表題化合物を白色固体として得た。収量：6.4 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 8.08 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 5H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 12H)。

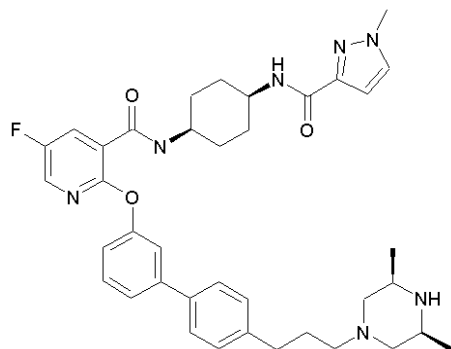
MS: [M+H]⁺ = 665 (calc = 665)(MultiMode+)

【0474】

実施例165

2 - (4' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル)ニコチンアミド

【化193】



N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド(150 mg、0.24 mmol)のアセトニトリル(4 mL)懸濁液に、1 - メ

チル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (37 mg、0.30 mmol) およびトリエチルアミン (0.330 mL、2.37 mmol) を添加した。THF 中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (0.189 mL、0.30 mmol) を次いで添加し、混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を DCM (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：84 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 4H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

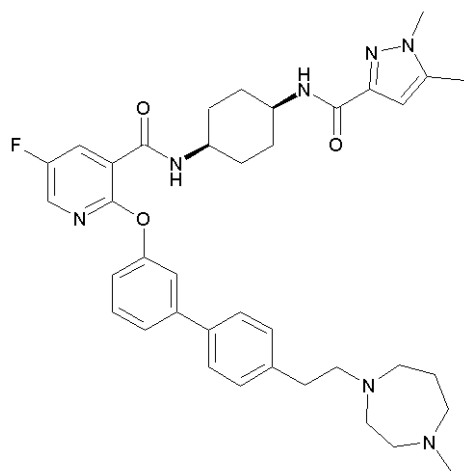
MS: [M+H]⁺ = 668 (calc = 668) (MultiMode+)

【0475】

実施例 166

N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - メチル - 1,4 - ジアゼパン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化194】



2 - (3' - (3 - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート (120 mg、0.18 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、1 - メチル - 1,4 - ジアゼパン (0.069 mL、0.55 mmol) を添加した。反応混合物を RT で一夜撹拌した。これを HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：42 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 7H), 3.58 - 3.38 (m, 6H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 1.96 - 1.62 (m, 10H)。

MS: [M+H]⁺ = 668 (calc = 668) (MultiMode+)

【0476】

実施例 167

N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

10

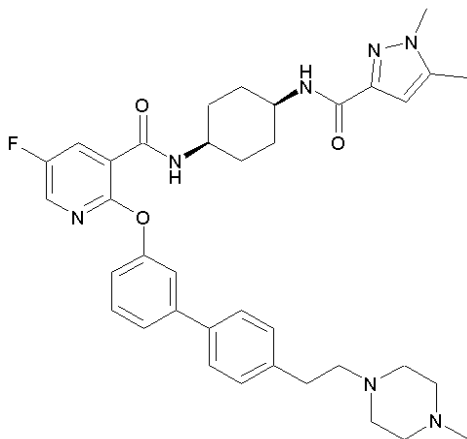
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

2 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(120 mg、0.18 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、1 - メチルピペラジン(0.061 mL、0.55 mmol)を添加した。反応混合物をRTで一晩撹拌した。これをHPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：65 mg

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.47 - 8.42 (m, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23 - 2.87 (m, 12H), 2.83 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 2H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ (calc = 654) (MultiMode+)

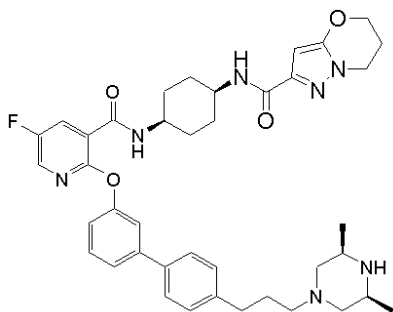
【0477】

実施例 168

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ[5, 1 - b][1, 3]オキサジン - 2 - カルボキサミド

30

【化 1 9 6】



40

工程(a) 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピラゾロ[5, 1 - b][1, 3]オキサジン - 2 - カルボン酸

エチル 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(0.5 g、3.20 mmol)、1, 3 - ジブロモプロパン(0.358 mL、3.52 mmol)および炭酸カリウム(1.770 g、12.81 mmol)を、アセトニトリル(20 mL)中で20時間加熱還流し、次いでRTに冷却し、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をMeOH(10 mL)および水(20 mL)の混合物に溶解し、NaOH(0.384 g、9.61 mmol)を添加し、2時間撹拌した。反応混合物を2 M HClでpH 5に調節し、溶離剤としてMeCN/水性TFAを用いる逆相HPLCで精製した。溶媒を真空で~15 mLまで蒸発させ、凍結乾燥させて、副題化合

50

物を白色固体として得た。収量：440mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 5.87 (s, 1H), 4.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.50 (m, 2H)。

【0478】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ[5, 1 - b][1, 3]オキサジン - 2 - カルボキサミド

HATU (0.063 g, 0.16 mmol) を、N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド (0.1 g, 0.15 mmol)、6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピラゾロ[5, 1 - b][1, 3]オキサジン - 2 - カルボン酸 (0.028 g, 0.16 mmol) および DIPEA (0.131 mL, 0.75 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に添加し、溶液を RT で 20 時間撹拌した。混合物を溶離剤として水性 TFA / MeCN を用いる逆相 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：62 mg
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.05 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 8H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

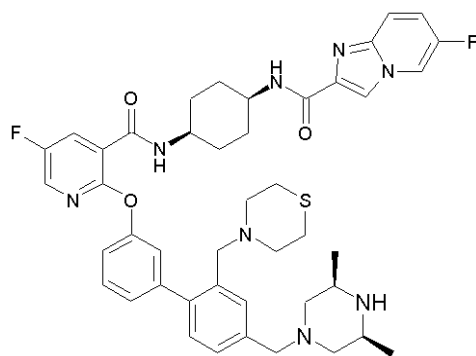
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 710$ (calc = 710) (MultiMode+)

【0479】

実施例 169

N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化197】



工程(a) 4 - ブロモ - 3 - (チオモルホリノメチル)ベンゾニトリル

4 - ブロモ - 3 - (ブロモメチル)ベンゾニトリル (0.95 g, 3.46 mmol) の DMF (13.40 mL) 溶液に、チオモルホリン (0.417 mL, 4.15 mmol) および炭酸カリウム (0.573 g, 4.15 mmol) を添加した。反応混合物を RT で一夜撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (×2) で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し (×3)、乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させて、黄色油状物を得た。これをフラッシュシリカクロマトグラフィー (Biotage カラム) (溶離剤 = 25% エーテル / イソヘキサン) で精製して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：0.951 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.82 - 2.67 (m, 8H)。

【0480】

工程(b) 4 - ブロモ - 3 - (チオモルホリノメチル)ベンズアルデヒド

4 - ブロモ - 3 - (チオモルホリノメチル)ベンゾニトリル(0.92 g、3.10 mmol)のDCM(10.67 ml)溶液に、0 で、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(3.40 ml、3.40 mmol)を添加した。反応混合物を0 で10分間撹拌した。反応混合物を破砕氷および6 M HClの混合物に注ぎ、1時間撹拌した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物をピンク色油状物として得た。収量：0.735 g

MS: [M+H]⁺ = 300/302 (calc = 300/302) (MultiMode+)

【0481】

工程(c) 4 - (2 - ブロモ - 5 - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジル)チオモルホリン

10

4 - ブロモ - 3 - (チオモルホリノメチル)ベンズアルデヒド(0.73 g、2.43 mmol)のジクロロメタン(24.32 ml)溶液に、(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.416 g、3.65 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間撹拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.773 g、3.65 mmol)を添加した。反応をRTで2時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を薄黄色油状物として得た。収量：0.92 g

MS: [M+H]⁺ = 398/400 (calc = 398/400) (MultiMode+)

【0482】

工程(d) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

20

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.283 g、2.31 mmol)、4 - (2 - ブロモ - 5 - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジル)チオモルホリン(0.92 g、2.31 mmol)および炭酸ナトリウム(1.983 g、6.93 mmol)を、THF(15.39 ml)および脱気水(7.70 ml)に窒素下で添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.053 g、0.05 mmol)を次いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc(×2)で抽出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、明褐色泡状物を得た。粗物質をフラッシュシリカクロマトグラフィー(Biotageカラム)(溶離剤 = 4% 7 M アンモニアのメタノール/DCM溶液)で精製して、副題化合物を明褐色油状物として得た。収量：1.25 g

30

MS: [M+H]⁺ = 747 (calc = 747) (MultiMode+)

【0483】

工程(e) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1.24 g、1.66 mmol)のDCM(20 mL)溶液に、ジオキサン中4.0 M塩化水素(4.15 mL、16.60 mmol)を添加した。混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物ヒドロクロライドを白色固体として得た。収量：1.32 g

40

MS: [M+H]⁺ = 647 (calc = 647) (MultiMode+)

【0484】

工程(f) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

50

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド (150 mg, 0.19 mmol) のアセトニトリル (2.29 ml) 懸濁液に、6 - フルオロイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸 (49.2 mg, 0.23 mmol) およびトリエチルアミン (0.264 ml, 1.89 mmol) を添加した。THF 中 1.57 M 溶液の 1 - プロパンホスホン酸環状無水物 (0.151 ml, 0.24 mmol) を次いで添加し、混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を DCM (100 ml) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。粗生成物を溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % TFA のメタノール溶液を使用する分取 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：64 mg

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.59 (m, 8H), 2.40 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

MS: [M+H]⁺ = 809 (calc = 809) (MultiMode+)

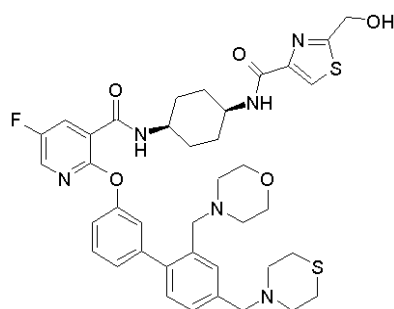
【0485】

実施例 170

20

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

【化198】



30

工程 (a) tert - ブチル (1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert - ブチル (1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート (0.28 g, 0.44 mmol) およびチオモルホリン (0.091 g, 0.89 mmol) を、DCM (30 mL) 中、15 分間撹拌した。酢酸 (0.051 mL, 0.89 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (0.188 g, 0.89 mmol) を添加し、反応をさらに 20 時間撹拌した。反応を 2 M HCl (30 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で蒸発させて、副題化合物を白色固体として得た。収量：0.300 g

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.54 - 4.08 (m, 2H), 3.77 - 3.47 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.70 (m, 8H), 2.33 (m, 2H), 1.87 - 1.46 (m, 10H), 1.42 (s, 9H)。

【0486】

50

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

ジオキササン中4 M HCl (5 ml、20.00 mmol)を、tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.3 g、0.42 mmol)のDCM (5 mL)溶液に添加し、2時間撹拌した。溶媒を真空で蒸発させて、副題化合物塩酸塩を薄黄色ガム状物として得た。収量：0.280 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 4H), 8.05 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97 - 3.57 (m, 8H), 3.45 - 3.08 (m, 8H), 2.79 (m, 2H), 1.92 - 1.59 (m, 10H)。

【0487】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボキサミド

HATU (0.094 g、0.25 mmol)を、N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(0.14 g、0.23 mmol)、2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - カルボン酸(0.040 g、0.25 mmol)およびDIPEA (0.197 mL、1.13 mmol)のDMF (2 mL)溶液に添加し、溶液をRTで20時間撹拌した。混合物を溶離剤として水性TFA / MeCNを用いる逆相HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：45 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.56 (m, 4H), 3.43 - 2.69 (m, 12H), 1.93 - 1.68 (m, 8H)。

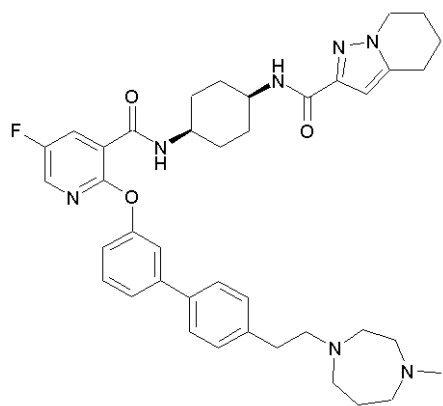
MS: [M+H]⁺ = 761 (calc = 761) (MultiMode+)

【0488】

実施例171

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化199】



工程(a) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(0.034 g、0.06 mmol)および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体(0.049 g、0.06 mmol)溶液を、窒素下で 10 分間撹拌した。酢酸カリウム(0.356 g、3.63 mmol)、N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - ヨードフェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.730 g、1.21 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(0.399 g、1.57 mmol)を添加し、反応混合物 80 で一夜加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Isco Companion、100 g シリカカラム、溶出 100% EtOAc を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：0.324 g

MS: [M+H]⁺=604 (calc=604) (MultiMode+)

【0489】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

撹拌している N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.320 g、0.53 mmol)の THF (3 mL)溶液に、2 - (4 - ブロモフェニル)エタノール(0.111 mL、0.80 mmol)および炭酸ナトリウム(0.169 g、1.59 mmol)の水(1.500 mL)溶液を添加した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.031 g、0.03 mmol)を添加し、反応混合物を 70 で 1 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を ISCO Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配 90 ~ 100% EtOAc のイソヘキサン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：68 mg

MS: [M+H]⁺ = 598 (calc = 598) (MultiMode+)

【0490】

工程(c) 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ビフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート

撹拌している N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - ヒドロキシエチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド(0.068 g、0.11 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液に、ピリジン(0.037 mL、0.46 mmol)およびメタンスルホニルクロライド(0.035 mL、0.46 mmol)を添加した。反応混合物を RT で 3 日間撹拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、2 M 塩酸および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗油状物をジエチルエーテルで摩砕して、固体を得て、それを濾過により回収し、空気乾燥させて、副題化合物(また幾分か N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (4' - (2 - クロロエチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド含有)を黄色固体として得た。収量：60 mg

MS: [M+H]⁺ = 676 (calc = 676) (MultiMode+)

【0491】

工程(d) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エチル)ビフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘ

10

20

30

40

50

キシル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

マイクロ波バイアルに 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(0.060 g、0.09 mmol)および 1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン(0.033 mL、0.27 mmol)のアセトニトリル(0.5 mL)溶液を添加した。反応混合物をマイクロ波により 80 で 3 時間加熱した。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 65 - 0 % 勾配の水性 0.2 % TFA のメタノール溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：3 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H), 1.74 - 1.62 (m, 2H)。

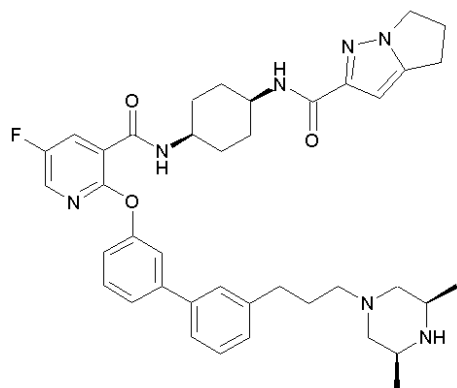
MS: [M+H]⁺ = 694 (calc = 694) (MultiMode+)

【0492】

実施例 172

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボキサミド

【化200】



工程(a) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (2 - (3' - (3 - ((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

マイクロ波バイアルに、3 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 3 - イル)プロピルメタンスルホネート(0.150 g、0.23 mmol)および(2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.214 g、1.87 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液を添加した。反応混合物を 80 で、マイクロ波により 40 分間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、EtOAc に再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を ISCO Companion、50 g シリカカラム、溶出勾配 2 ~ 4 % 7 N メタノール性アンモニアのジクロロメタン溶液を使用するフラッシュシリカクロマトグラフィーで精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：0.120 g

MS: [M+H]⁺ = 660 (calc = 660) (MultiMode+)

【0493】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

撹拌しているtert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.175 g、0.27 mmol)のジクロロメタン(1.2 mL)溶液に、4 M HCl / ジオキサン(0.995 mL、3.98 mmol)を添加した。反応混合物をRTで窒素下に一夜撹拌し、次いで濃縮して副題化合物ヒドロクロ

10

MS: [M+H]⁺ = 560 (calc = 560) (MultiMode+)

【0494】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (2 - (3' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボキサミド

撹拌しているN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (3' - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド(0.180 g、0.28 mmol)のアセトニ

20

トリル(2 mL)溶液に、5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ[1, 2 - b]ピラゾール - 2 - カルボン酸(0.052 g、0.34 mmol)およびトリエチルアミン(0.397 mL、2.85 mmol)を添加した。反応混合物をRTで10分間撹拌した。THF中1.57 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0.228 mL、0.34 mmol)を添加し、反応混合物をRTで窒素下に2時間撹拌し、次いで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をWaters X-Bridgeカラムで溶離剤として70 - 20%勾配の水性0.2% TFAのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 14 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.69 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.65 (m, 6H), 1.64 - 1.52 (m, 4H), 1.40 - 1.25 (m, 6H), 0.97 - 0.90 (m, 1H)。

[M+H]⁺ = 694 (calc = 694) (MultiMode+)

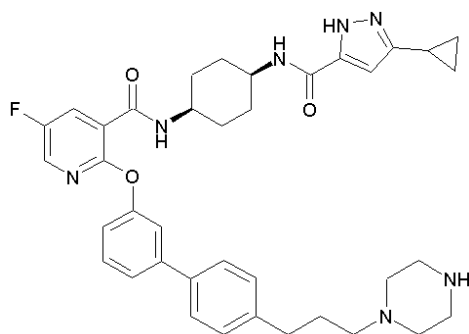
【0495】

実施例173

N - ((1s, 4s) - 4 - (3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

40

【化201】



50

攪拌している *tert*-ブチル 4-(3-(3'-(3-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ピフェニル-4-イル)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.080 g、0.13 mmol)のアセトニトリル(2 mL)溶液に、3-シクロプロピル-1*H*-ピラゾール-5-カルボン酸(0.039 g、0.25 mmol)およびトリエチルアミン(0.176 mL、1.27 mmol)を添加した。反応混合物を RT で 10 分間攪拌した。THF 中 1.57 M 溶液の 1-プロパンホスホン酸環状無水物(0.081 g、0.25 mmol)を添加し、反応混合物を RT で一夜攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、ジクロロメタンに再溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を 4 M HCl / ジオキサン(0.633 mL、2.53 mmol)で処理し、RT で一夜攪拌した。粗生成物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 75 - 0 % 勾配の水性 0.2 % TFA のメタノール溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、粗生成物を得て、それを DCM / メタノールに溶解し、トリエチルアミン(0.1 mL)および PS-ベンズアルデヒド(0.030 g)を添加し、溶液を RT で 3 日間攪拌した。樹脂を濾取し、化合物を Waters X-Bridge カラムで溶離剤として 90 - 40 % 勾配の水性 0.2 % TFA のアセトニトリル溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：8 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.63 (m, 11H), 0.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.69 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H)。

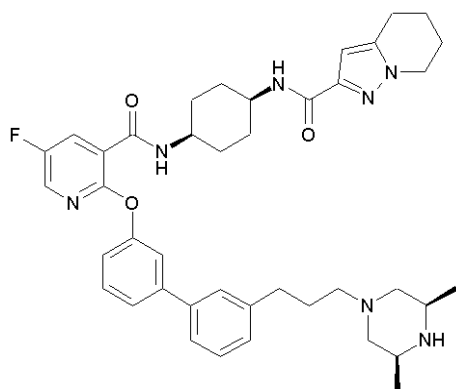
MS: [M+H]⁺ = 666 (calc = 666) (MultiMode+)

【0496】

実施例 174

N-((1*s*, 4*s*)-4-(2-(3'-(3-((3*S*, 5*R*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-2-カルボキサミド

【化202】



N-((1*s*, 4*s*)-4-アミノシクロヘキシル)-2-(3'-(3-((3*S*, 5*R*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)プロピル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド(0.1 g、0.18 mmol)および 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-2-カルボン酸(0.033 g、0.20 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.249 mL、1.79 mmol)。反応を 10 分間攪拌した、その後 THF 中 1.57 M 溶液の 1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(0.137 mL、0.21 mmol)を添加した。反応を RT で 1 時間攪拌し。粗生成物を Phenomenex Gemini カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.1 % TFA を使用する分取 HPLC で精

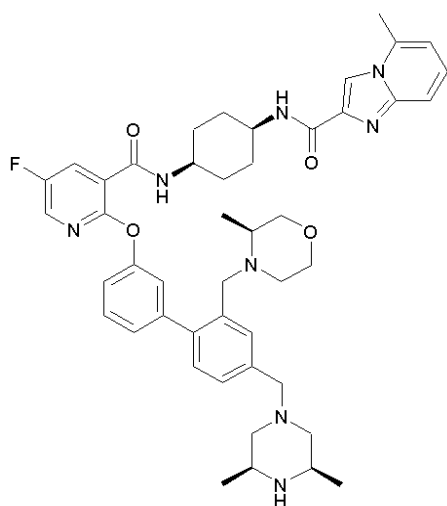
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 6H), 7.32 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 3H), 3.87 - 3.67 (m, 4H), 3.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 4H), 2.16 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.61 (m, 10H), 1.39 (d, J = 17.1 Hz, 6H)。

【 0 4 9 7 】

10

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 0 3】



20

30

4 - プロモ - 3 - (プロモメチル)ベンゾニトリル(0.9 g、3.27 mmol)のDMF(13.09 ml)溶液に、(S) - 3 - メチルモルホリン(0.541 g、3.93 mmol)および炭酸カリウム(0.995 g、7.20 mmol)を添加した。反応混合物をRTで一夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(x2)で抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し(x3)、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：0.75 g

【 0 4 9 8 】

40

(S)-4-ブromo-3-((3-メチルモルホリノ)メチル)ベンゾニトリル(0.750 g、2.54 mmol)のDCM(10 ml)溶液を氷浴で0℃に冷却し、ジイソブチルアルミニウムハイドライド(DCM中1 M)(3.04 ml、3.04 mmol)でゆっくり処理した。氷浴を除去し、反応混合物を0℃で15分間撹拌した。反応混合物を氷水(100 ml)および6 M HCl(20 ml)の混合物に注ぎ、1時間撹拌した。2 M NaOHを添加し、溶液を塩基性(pH 10)とし、DCMで希釈した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、薄黄色油状物を得た。粗生成物を30% EtOAcのイソヘキサン溶液で溶出するBiotage(シリカ、50 g)で精製した。生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：0.530 g

【 0 4 9 9 】

50

工程(c)(S) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 3 - メチルモルホリン

(2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルピペラジン(0.304 g、2.67 mmol)および(S) - 4 - ブロモ - 3 - ((3 - メチルモルホリノ)メチル)ベンズアルデヒド(0.530 g、1.78 mmol)のDCM(10 ml)溶液を、RTで窒素下に30分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.565 g、2.67 mmol)を次いで添加し、得られた溶液をRTで週末の間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃でクエンチした。反応混合物をDCM(x3)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を黄色油状物として得た。収量：0.620 g

MS: [M+H]⁺ = 396/398 (calc = 396/398)(MultiMode+)

10

【0500】

工程(d) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.033 g、0.03 mmol)を、tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.790 g、1.42 mmol)、(S) - 4 - (2 - ブロモ - 5 - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ベンジル) - 3 - メチルモルホリン(0.62 g、1.56 mmol)および炭酸ナトリウム(0.452 g、4.27 mmol)の水(5 ml)およびTHF(10 ml)中の混合物に添加した。混合物を70 °Cで18時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物を褐色油状物として得た。粗生成物を50% : 50% EtOAc / イソヘキサンで溶出し、次いで10 / 1 / 0.1 DCM / メタノール / トリエチルアミンで流すフラッシュシリカクロマトグラフィー(Biotage、100 g)で精製した。純粋フラクションを合わせ、蒸発乾固して、副題化合物を褐色固体として得た。収量：0.50 g

MS: [M-H]⁻ = 743 (calc = 743)(MultiMode+)

20

【0501】

工程(e) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.5 g、0.67 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、ジオキササン中4 M HCl(1.678 mL、6.71 mmol)を添加した。反応混合物をRTで2時間撹拌した。反応を真空中で濃縮し、エーテルで摩砕し、濾過して、副題化合物塩酸塩を灰白色固体として得た。収量：0.490 g

MS: [M+H]⁺ = 645 (calc = 645)(MultiMode+)

40

【0502】

工程(f) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 2 - (4' - (((3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ) - 5 - フルオロニコチンアミドヒドロクロライド(0.126 g、0.16 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に、5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(0.031 g、0.18 mmol)およびトリエチルアミン(0.222

50

mL、1.59 mmol)を添加し、反応を5分間撹拌した。1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)(THF中1.57 M)(0.112 mL、0.18 mmol)を添加し、反応を30分間撹拌した。メタノールを添加し、次いで粗生成物をPhenomenex Geminiカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.1% TFAを使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを濃縮し、次いでエーテルで摩砕して、表題化合物を白色固体として得た。収量：22 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.50 - 8.43 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 3H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.95 - 1.59 (m, 8H), 1.34 - 1.21 (m, 6H), 1.04 - 0.99 (m, 3H)。

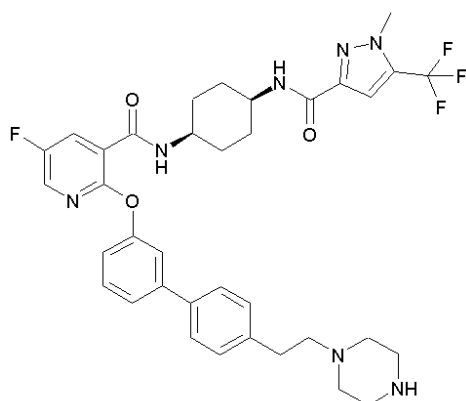
[M+H]⁺ = 803 (calc=803)(MultiMode+)

【0503】

実施例176

5-フルオロ-N-((1s,4s)-4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-2-(4'-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

【化204】



工程(a) ベンジル4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ベンジル1-ピペラジincarボキシレート(0.922 mL、4.78 mmol)および2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチルメタンスルホネート(0.600 g、0.96 mmol)を、100 および50 Wでマイクロ波中、2時間15分間加熱した。揮発物を蒸発させ、残留物を少量のEtOAcに懸濁し、次いで濾過して、得られた白色固体を取った。濾液をフラッシュシリカクロマトグラフィー(Combi-Flash Companion、100 g SNAPカートリッジ)、溶出勾配60~100% EtOAcのイソヘキサン溶液で精製した。純粋フラクションを蒸発乾固して、副題化合物を無色油状物として得た。収量：0.453 g

[M+H]⁺ = 752 (calc = 752)(MultiMode+)

【0504】

工程(b) ベンジル4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

TFA(2 mL、25.96 mmol)を、ベンジル4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレー

ト(0.453 g、0.60 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液にゆっくり添加した。反応混合物を5時間、RTで攪拌し、次いで濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム(×2)、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を無色ガム状物として得た。収量：0.368 g

MS: [M+H]⁺ = 652 (calc = 652) (MultiMode+)

【0505】

工程(c) ベンジル4-(2-(3'-(5-フルオロ-3-((1s, 4s))-4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル))-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.055 g、0.28 mmol)をアセトニトリル(1 mL)に溶解し、次いでDIEA(0.066 mL、0.38 mmol)およびHATU(HATU)(0.108 g、0.28 mmol)を添加し、混合物を20分間攪拌した。それを次いで攪拌しているベンジル4-(2-(3'-(3-((1s, 4s))-4-アミノシクロヘキシルカルバモイル)-5-フルオロピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.123 g、0.19 mmol)のアセトニトリル(1 mL)溶液に添加した。反応混合物を一夜攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量：0.156 g

MS: [M+H]⁺ = 828 (calc = 828) (MultiMode+)

【0506】

工程(d) 5-フルオロ-N-((1s, 4s))-4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル))-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシル)-2-(4'-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド

臭化水素酸(酢酸中33%)(1 mL、5.79 mmol)を、ベンジル4-(2-(3'-(5-フルオロ-3-((1s, 4s))-4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル))-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.156 g、0.19 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液にゆっくり添加した。1時間、RTで攪拌後、反応混合物をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和した。層を分離し、水性層をさらにジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をGemini-NXカラムで溶離剤として95-5%勾配の水性0.1% TFAのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：26 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 4H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 8H)。

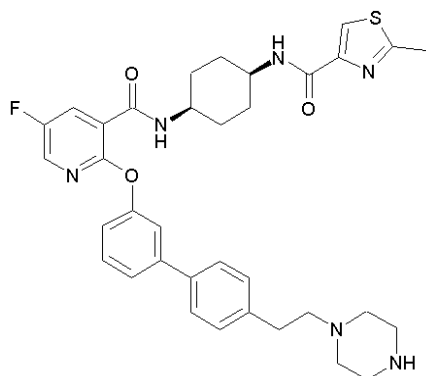
MS: [M+H]⁺ = 694 (calc = 694) (MultiMode+)

【0507】

実施例177

N-((1s, 4s))-4-(5-フルオロ-2-(4'-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)ビフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

【化 205】



10

工程(a) ベンジル 4 - (2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

2 - メチルチアゾール - 4 - カルボン酸 (0.041 g, 0.28 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、次いで DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) および HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol) を添加し、混合物を 20 分間攪拌した。それを次いで攪拌しているベンジル 4 - (2 - (3' - (3 - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.123 g, 0.19 mmol) のアセトニトリル (1.000 mL) 溶液に添加した。反応混合物を一夜攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量: 0.147 g

20

MS: [M+H]⁺ = 777 (calc = 777) (MultiMode+)

【0508】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

臭化水素酸 (酢酸中 33%) (1 mL, 5.79 mmol) を、ベンジル 4 - (2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s, 4 s) - 4 - (2 - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.147 g, 0.19 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にゆっくり添加した。1 時間、RT で攪拌後、反応混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和した。層を分離し、水性層をさらにジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を Gemini-NX カラムで溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.1 % TFA のメタノール溶液を使用する分取 HPLC で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 18 mg

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 4H), 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.88 - 1.67 (m, 8H)。

40

MS: [M+H]⁺ = 643 (calc = 643) (MultiMode+)

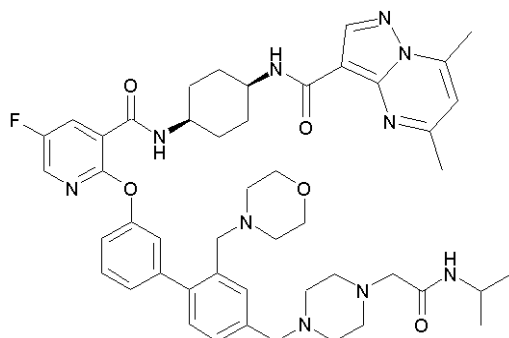
【0509】

実施例 178

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 2 0 6】



10

工程(a) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

撹拌している tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.800 g、1.26 mmol)のジクロロメタン(8 mL)溶液に、N - イソプロピル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル)アセトアミド(0.468 g、2.53 mmol)および酢酸(0.145 mL、2.53 mmol)を添加した。反応混合物をRTで5分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.536 g、2.53 mmol)を添加し、反応混合物をRTで1時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量：0.781 g

20

MS: [M+H]⁺ = 802 (calc = 802)(MultiMode+)

【0510】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

撹拌している tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.781 g、0.97 mmol)のジクロロメタン(7.5 mL)溶液に、4 M HCl / ジオキサン(3.65 mL、14.61 mmol)を添加した。反応混合物をRTで1時間撹拌し、次いで濃縮して副題化合物を塩酸塩として得た。収量：0.800 g

30

MS: [M+H]⁺ = 702 (calc = 702)(MultiMode+)

【0511】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5,7 - ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

撹拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキシエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(0.200 g、0.19 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、5,7 - ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボン酸(0.040 g、0.21 mmol)およびDIEA(0.234 mL、1.34 mmol)を添加した。HATU(0.087 g、0.23 mmol)を添加し、反応混合物をRTで一晩撹拌した。反応混合物を2 M HClを使用してpH4に酸性化し、Waters X-Bridgeカラムで溶離剤として95 - 0%勾配の水性0.2% TFAのアセトニトリル溶液を使用する分取HPLCで精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量：36 mg

40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, J =

50

3.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 7H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.17 - 3.01 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.99 - 1.75 (m, 8H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

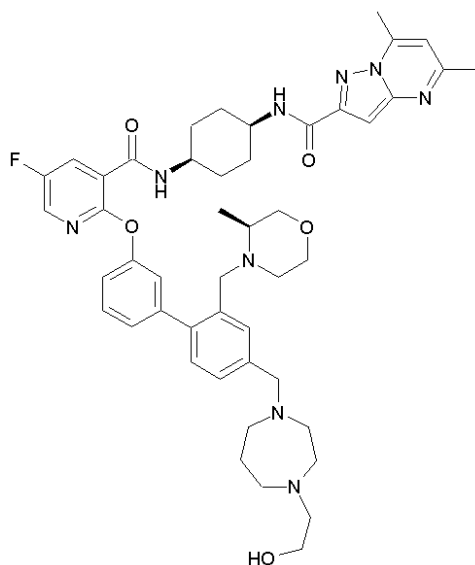
MS: $[M+H]^+ = 875$ (calc = 875) (MultiMode+)

【0512】

実施例179

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフ
フェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[
1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

【化207】



工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド
)シクロヘキシルカルバメート

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラ
メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘ
キシルカルバメート(1.526 g、2.75 mmol)、(S) - 4 - ブロモ - 3 - ((3 - メチル
モルホリノ)メチル)ベンズアルデヒド(0.819 g、2.75 mmol)および炭酸ナトリウム
(2.359 g、8.24 mmol)を、THF(18 ml)および脱気水(9 ml)に窒素下に添加した。
。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.063 g、0.05 mmol)を次
いで添加し、反応混合物を一夜加熱還流した。混合物を水に注ぎ、EtOAc($\times 2$)で抽
出した。抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、蒸発させて、明褐色油
状物を得た。粗物質をフラッシュシリカクロマトグラフィー(Biotageカラム)(溶離剤 = 6
0 / 40 EtOAc / ヘキサン)で精製して、明褐色油状物を得た。収量: 1.42 g

MS: $[M+H]^+ = 647$ (calc = 647) (MultiMode+)

【0513】

工程(b) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 -
ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチル
モルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバ
メート

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (((S)
) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロ
ヘキシルカルバメート(0.7 g、1.08 mmol)のジクロロメタン(10.5 ml)溶液に、2

- (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エタノール(0.283 ml、2.17 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.573 g、2.71 mmol)を添加した。反応をRTで2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、薄黄色泡状物を得た。これをフラッシュシリカクロマトグラフィー(Biotageカラム)(溶離剤 = 4% 7 M アンモニアのメタノール / DCM 溶液)で精製して、副題化合物を白色固体として得た。収量: 0.710 g

MS: [M+H]⁺ = 775 (calc = 775) (MultiMode+)

【0514】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.65 g、0.84 mmol)のDCM(6 ml)溶液に、ジオキサン中4.0 M 塩化水素(2.1 ml、8.39 mmol)を添加した。混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固して、副題化合物塩酸塩を白色固体として得た。収量: 0.69 g

MS: [M+H]⁺ = 675 (calc = 675) (MultiMode+)

【0515】

工程(d) N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボキサミド

N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(200 mg、0.24 mmol)のアセトニトリル(2.74 ml)懸濁液に、5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボン酸(48.9 mg、0.26 mmol)およびトリエチルアミン(0.340 ml、2.44 mmol)を添加した。THF中1.57 M 溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0.171 ml、0.27 mmol)を次いで添加し、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物をDCMに溶解し(150 ml)および飽和NaHCO₃(水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、泡状物を得た。粗生成物を溶離剤として95 - 5%勾配の水性0.2%アンモニアのメタノール溶液を使用する分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量: 33 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.52 - 3.31 (m, 9H), 3.31 - 3.26 (m, 2H) 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 4H) 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.68 (m, 10H), 0.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

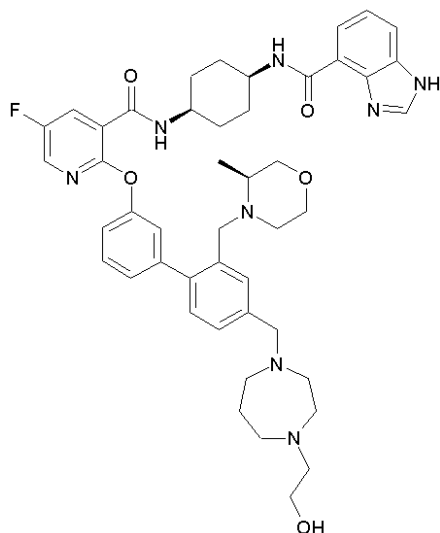
MS: [M+H]⁺ = 848 (calc = 848) (MultiMode+)

【0516】

実施例180

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 0 8】



10

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - ((4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (((S) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド (200 mg、0.24 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に、窒素下、DIPEA (0.161 mL、0.97 mmol) を RT で添加した。溶液を均質になるまで攪拌した。この溶液に、1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 4 - カルボン酸 (39.5 mg、0.24 mmol) および 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (39.5 mg、0.24 mmol) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液を窒素下に滴下し、これを 40 で 1 時間攪拌した。反応混合物を 50 で一夜攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残留物を DCM (100 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (水性)、塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発させて、黄色油状物を得た。粗生成物を溶離剤として 95 - 5 % 勾配の水性 0.2 % アンモニアのメタノール溶液を使用する分取 HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：22 mg

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.12 - 8.06 (m, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 5H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 5H), 2.72 - 2.62 (m, 7H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 10H), 0.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

30

MS: [M+H]⁺ = 819 (calc = 819) (MultiMode+)

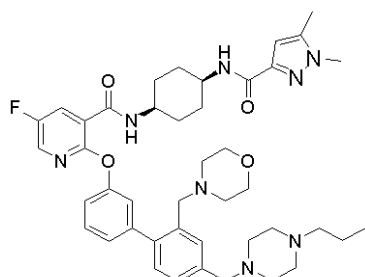
【0 5 1 7】

実施例 181

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - ((4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

40

【化 2 0 9】



工程(a) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノ

50

メチル) - 4' - ((4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

1 - プロピルピペラジンジヒドロプロマイド(183 mg、0.63 mmol)のメタノール(2 ml)および水(1 ml)溶液を、PL - HCO₃ MP樹脂カートリッジを通して濾過した。樹脂をメタノール(2 × 1 ml)で洗浄し、溶離剤を蒸発させた。残留物をtert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(200 mg、0.32 mmol)のジクロロメタン(6 mL)溶液、酢酸(0.018 mL、0.32 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(134 mg、0.63 mmol)で処理し、一夜撹拌した。混合物をさらに1 - プロピルピペラジン遊離塩基(1 - プロピルピペラジンジヒドロプロマイドから、上記の通り製造、183 mg、0.63 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(134 mg、0.63 mmol)で処理し、週末の間撹拌した。混合物を1 - プロピルピペラジンジヒドロプロマイド(183 mg、0.63 mmol)、続いてD I P E A(0.221 mL、1.26 mmol)で処理し、1時間撹拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(134 mg、0.63 mmol)で処理し、4時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1 M 水性重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させて、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：0.200 g
[M+H]⁺ = 745 (calc = 745)(MultiMode+)

【0518】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - ((4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

撹拌しているtert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - ((4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(200 mg、0.27 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液をジオキサン中4 MのHCl(4 mL、131.65 mmol)で処理し、1時間撹拌した。混合物を蒸発させて、副題化合物ヒドロクロライドを白色固体として得た。収量：0.247 g

MS: [M+H]⁺ = 645 (calc = 645)(MultiMode+)

【0519】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - ((4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

撹拌しているN - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (2' - (モルホリノメチル) - 4' - ((4 - プロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(174 mg、.27 mmol)、1,5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(37.8 mg、.27 mmol)およびD I P E A(0.330 mL、1.89 mmol)のDMF(10 mL)溶液をH A T U(108 mg、0.28 mmol)で処理し、2時間撹拌した。溶液を蒸発させて、ほとんどのDMFを除去し、残留物をジクロロメタンに取り込み、水(3 ×)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、蒸発させた。残留物をGemini-NXカラムで、溶離剤としてメタノールの0.1%水性TFA溶液の勾配を使用する分取HPLCで精製して、ガム状物を得た。ガム状物を少量のジクロロメタンおよびメタノールに取り込み、イソヘキサンで希釈して、半固体を沈殿させた。溶媒を蒸発させ、残留物をエーテルで摩砕し、濾過した。固体をエーテルで洗浄し、乾燥させて、表題化合物を白色粉末として得た。収量：46 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.32 - 10.16 (m, 1H), 9.63 - 9.47 (m, 1H), 8.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 - 3.42 (m, 7H), 3.25 - 2.63 (m, 7H), 2.55 - 2.

35 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 10H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

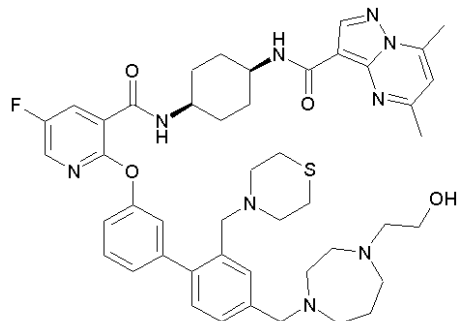
MS: [M+H]⁺ = 767 (calc = 767) (MultiMode+)

【0520】

実施例182

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【化210】



10

工程(a) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

20

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(1g、1.80mmol)、4 - ブロモ - 3 - (チオモルホリノメチル)ベンズアルデヒド(0.540g、1.80mmol)および炭酸ナトリウム(0.572g、5.40mmol)のTHF(12.00ml)および水溶液/懸濁液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.104g、0.09mmol)を添加した。混合物を80℃で一夜加熱した。混合物を水に注ぎ、有機物をEtOAc(x3)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 1 : 1 ヘキサン : EtOAc)を使用して精製して、副題化合物を油状物として得た。収量 : 0.745g

30

MS: [M+H]⁺ = 649 (calc = 649) (MultiMode+)

【0521】

工程(b) tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

tert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.740g、1.14mmol)のDCM(10mL)溶液に、2 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)エタノール(0.298mL、2.28mmol)を添加した。混合物をRTで20分間攪拌し、その後ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.604g、2.85mmol)を添加した。40分後混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、カラムクロマトグラフィー(溶離剤 = 3% 7N NH₃ のメタノール / DCM溶液)を使用して精製した。適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、副題化合物を油状物として得た。収量 : 0.5g

40

MS: [M+H]⁺ = 777 (calc = 777) (MultiMode+)

【0522】

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

50

tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(0.5 g、0.64 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、TFA(3 mL、38.94 mmol)を添加した。混合物をRTで40分間撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃(水性)に注ぎ、有機物をDCM(×3)で抽出した。ジクロロメタンを乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、副題化合物を泡状物として得た。収量：0.375 g

MS: [M+H]⁺ = 677 (calc = 677)(MultiMode+)

【0523】

工程(d) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド

N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (チオモルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(150 mg、0.22 mmol)のアセトニトリル(5 mL)溶液に、5, 7 - ジメチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸(42.4 mg、0.22 mmol)およびトリエチルアミン(0.309 mL、2.22 mmol)を添加した。この混合物に次いでTHF中1.57 M溶液の1 - プロパンホスホン酸環状無水物(0.148 mL、0.23 mmol)を添加し、反応を10分間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、次いで飽和NaHCO₃(水性)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を得た。これを逆相分取クロマトグラフィー(溶離剤 = NH₃(水性)/メタノール)を使用して精製し、適切なフラクションを合わせ、蒸発させて、油状物を得た。DCM/ヘキサン混合物での摩砕により固体を得て、それを一夜、40℃で真空下乾燥させて、表題化合物を得た。収量：43 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 9H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.43 (m, 4H), 2.41 - 2.38 (m, 4H), 1.94 - 1.72 (m, 10H)。

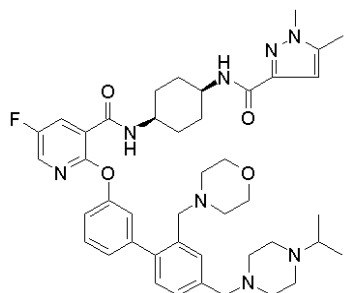
MS: [M+H]⁺ = 850 (calc = 850)(MultiMode+)

【0524】

実施例183

N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

【化211】



工程(a) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

撹拌しているtert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル

- 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(200 mg、0.32 mmol)、1 - イソプロピルピペラジン(81 mg、0.63 mmol)および酢酸(0.018 mL、0.32 mmol)のジクロロメタン(6 mL)溶液をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(134 mg、0.63 mmol)で処理し、一夜撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させて、副題化合物を薄黄色ガラス状油状物として得た。収量：0.208 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 745$ (calc = 745)(APCI)+ve

【0525】

工程(b) N - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

10

撹拌しているtert - ブチル(1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(208 mg、0.28 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液をジオキサン中4 MのHCl(4 mL、16.00 mmol)で処理し、1時間撹拌した。混合物を蒸発させて、副題化合物ヒドロクロライドを白色固体として得た。収量：0.271 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 645$ (calc = 645)(MultiMode+)

【0526】

20

工程(c) N - ((1s, 4s) - 4 - (1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)シクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

撹拌しているN - ((1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミドヒドロクロライド(221 mg、0.28 mmol)、1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸(39.2 mg、0.28 mmol)およびDIPA(0.342 mL、1.96 mmol)のDMF(10 mL)溶液をHATU(112 mg、0.29 mmol)で処理し、一夜撹拌した。溶液を蒸発させて、ほとんどのDMFを除去し、残留物をジクロロメタンに取り込み、水(3×)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残留物をSunfireTMカラムで、溶離剤としてメタノールの0.1%水性TFA溶液中の勾配を使用する分取HPLCで精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：110 mg

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.18 - 9.97 (m, 1H), 9.44 - 9.23 (m, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.36 - 3.59 (m, 20H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.21 - 2.94 (m, 4H), 2.82 - 2.64 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.84 - 1.60 (m, 8H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 767$ (calc = 767)(MultiMode+)

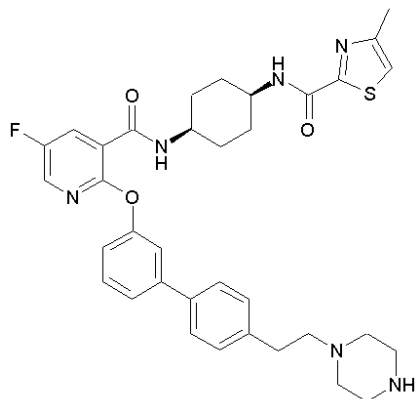
40

【0527】

実施例184

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 2 1 2】



10

工程(a) ベンジル 4 - (2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s , 4 s) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸 (0 . 0 4 1 g , 0 . 2 8 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に溶解し、次いで D I P E A (0 . 0 6 6 mL , 0 . 3 8 mmol) および H A T U (H A T U) (0 . 1 0 8 g , 0 . 2 8 mmol) を添加し、混合物を 2 0 分間撹拌した。それを次いで撹拌しているベンジル 4 - (2 - (3' - (3 - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシルカルバモイル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 2 3 g , 0 . 1 9 mmol) のアセトニトリル (1 . 0 0 0 mL) 溶液に添加した。反応混合物を一夜撹拌し、次いで E t O A c で希釈し、水および飽和塩水で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、副題化合物を得た。収量 : 0 . 1 4 7 g

20

MS: [M+H]⁺ = 777 (calc = 777) (MultiMode+)

【 0 5 2 8】

工程(b) N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

臭化水素酸(酢酸中 3 3 %) (1 mL , 5 . 7 9 mmol) を、ベンジル 4 - (2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1 s , 4 s) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 4 7 g , 0 . 1 9 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液にゆっくり添加した。1 時間、R T で撹拌後、反応混合物をジクロロメタン (1 0 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により中和した。層を分離し、水性層をさらにジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を水および飽和塩水で洗浄し、蒸発させた。残留物の酢酸 (1 . 2 mL) 溶液に、P d / C (0 . 0 2 0 g , 0 . 1 9 mmol) を添加した。反応混合物を R T で 4 bar 水素下 2 4 時間撹拌し、次いで濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。これを Phenomenex Gemini カラムで溶離剤として 7 5 - 0 5 % 勾配の水性 0 . 2 % T F A のメタノール溶液を使用する分取 H P L C で精製した。所望の化合物を含むフラクションを蒸発乾固して、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 7 mg

30

¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) 8.47 (d , J = 7.3 Hz , 1H) , 8.12 (d , J = 4.0 Hz , 1H) , 8.07 (dd , J = 8.1 , 4.0 Hz , 1H) , 7.53 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.48 - 7.46 (m , 2H) , 7.42 - 7.40 (m , 1H) , 7.36 (s , 1H) , 7.27 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.17 - 7.13 (m , 1H) , 4.17 - 4.09 (m , 1H) , 3.99 - 3.93 (m , 1H) , 3.34 (t , J = 5.7 Hz , 4H) , 3.09 - 3.03 (m , 4H) , 2.99 - 2.89 (m , 4H) , 2.39 (s , 3H) , 1.91 - 1.68 (m , 8H) .

40

MS: [M+H]⁺ = 643 (calc = 643) (MultiMode+)

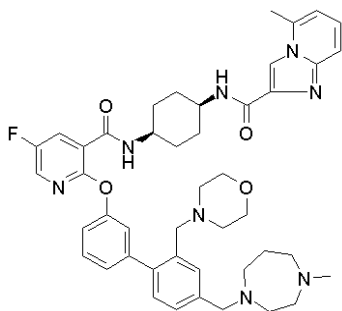
【 0 5 2 9】

実施例 1 8 5

N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン -

50

1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド
【化 2 1 3】



10

工程(a) tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート

撹拌している tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ホルミル - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(200 mg、0.32 mmol)、1 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン(72.2 mg、0.63 mmol)および酢酸(0.018 mL、0.32 mmol)のジクロロメタン(6 mL)溶液をナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(134 mg、0.63 mmol)で処理し、一夜撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液。続いて塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させて、副題化合物を白色泡状物として得た。収量：0.228 g

20

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 731$ (calc = 731)(APCI)+ve

【0530】

工程(b) N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド

撹拌している tert - ブチル(1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシルカルバメート(228 mg、0.31 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液を、ジオキサン中 4 M の HCl(4 mL、131.65 mmol)で処理し、1時間撹拌した。混合物を蒸発させて、副題化合物ヒドロクロライドを白色固体として得た。収量：0.341 g

30

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 631$ (calc = 631)(APCI)+ve

【0531】

工程(c) N - ((1 s, 4 s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

撹拌している N - ((1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 5 - フルオロ - 2 - (4' - ((4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル)メチル) - 2' - (モルホリノメチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド(241 mg、0.31 mmol)、5 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 2 - カルボン酸(54.6 mg、0.31 mmol)および DIPEA(0.379 mL、2.17 mmol)の DMF(10 mL)溶液を HATU(124 mg、0.33 mmol)で処理し、一夜撹拌した。溶液を蒸発させて、ほとんどの DMF を除去し、残留物をジクロロメタンに取り込み、水(3 x)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残留物を SunfireTM カラムで溶離剤としてメタノールの 0.1 % 水性 TFA 溶液中の勾配を使用する分取 HPLC で精製して、表題化合物を白色粉末として得た。収量：0.150 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.41 - 8.38 (m, 2H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (d

50

d, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.42 - 2.70 (m, 22H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 789 (calc = 789) (MultiMode+)

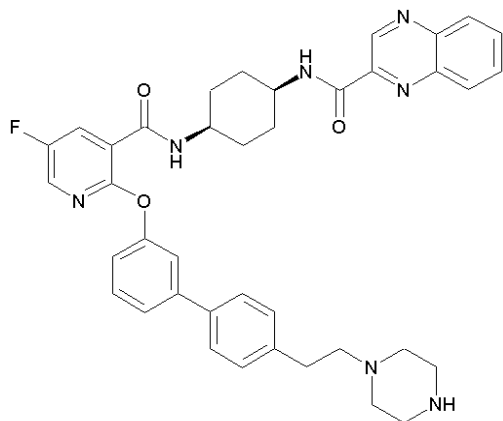
【 0 5 3 2 】

実施例 186

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)キノキサリン - 2 - カルボキサミド

10

【化 214】



20

マイクロ波チューブに 2 - (3' - (5 - フルオロ - 3 - ((1s, 4s) - 4 - (キノキサリン - 2 - カルボキサミド)シクロヘキシルカルバモイル)ピリジン - 2 - イルオキシ)ピフェニル - 4 - イル)エチルメタンスルホネート(120mg, 0.18mmol)、tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート(98mg, 0.53mmol)およびアセトニトリル(1mL)を添加した。反応を 80 で 3 時間加熱した。反応混合物を蒸発乾固し、その後 DCM(3mL)に溶解した。これに TFA(3.67mL, 47.91mmol)を添加し、反応混合物を一夜攪拌した。粗生成物を HPLC で精製して、表題化合物を白色固体として得た。収量：56mg

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.37 (s, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 3H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 8H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 2.04 - 1.69 (m, 8H)。

MS: [M+H]⁺ = 674 (calc = 674) (MultiMode+)

【 0 5 3 3 】

実施例 187

N - ((1s, 4s) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - (4' - (3 - (ピペラジン - 1 - イル)プロピル)ピフェニル - 3 - イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル) - 4 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 2 - カルボキサミド

40

OCC1=CN=C(S1)C(=O)Nc2ccccc2NC(=O)c3cc(OC4=CC=CC4Cc5ccc(cc5)CN6CCNCC6)c7cc(F)nc8c7c(=O)nc8

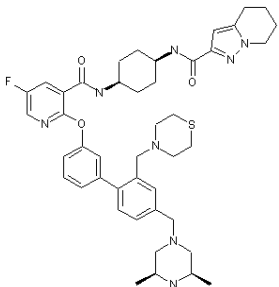
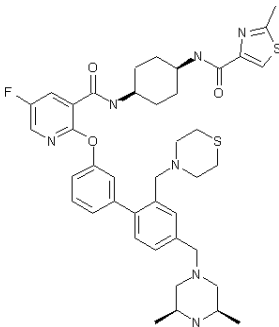
10

20

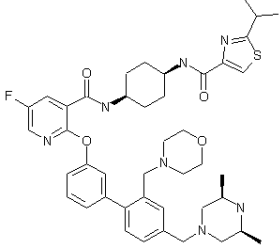
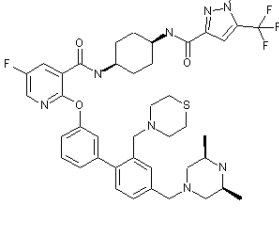
30

【表 2】

表 1

実施例	化合物名	構造	¹ H NMRデータ	MS M+H+
188	N-((1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-(2-(4'-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3, 5-シ ^メ チルピ ^ホ ラジ ^ン -1-イル)メチル)-2'-(チオモルホリノメチル)ピ ^ホ フェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミト ^ホ)シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒト ^ロ ピ ^ラ ゾ ^ロ [1, 5- <i>a</i>]ピ ^リ ジ ^ン -2-カルボ ^キ サミト ^ホ		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.58 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 12H), 2.68 (s, 4H), 2.27 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 8H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	795
189	N-((1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-(2-(4'-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3, 5-シ ^メ チルピ ^ホ ラジ ^ン -1-イル)メチル)-2'-(チオモルホリノメチル)ピ ^ホ フェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミト ^ホ)シクロヘキシル)-2-メチルチアゾール-4-カルボ ^キ サミト ^ホ		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.57 (m, 7H), 2.23 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 8H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	772

【表 3】

実施例	化合物名	構造	¹ H NMRデータ	MS M+H+
190	N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミト)シクロヘキシル)-2-イソプロピルチアゾール-4-カルボキサミト		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85 - 3.61 (m, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.39 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 8H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 5.4 Hz, 6H).	784
191	2-(4'-(((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロ-N-((1s, 4s)-4-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミト)シクロヘキシル)ニコチンアミト		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 - 8.47 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.03 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 26.1 Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.13 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 8H), 2.24 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.76 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	823

【0535】

【表 4】

実施例	化合物名	構造	¹ H NMRデータ	MS M+H+
192	N-((1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-(2-(4'-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキサミド		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.8 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.43 - 2.52 (m, 8H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 8H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	772
193	N-((1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-(2-(4'-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-5, 7-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド		¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8 Hz, 3.0, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.53 - 2.48 (m, 8H), 3.03 (t, J = 17.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 8H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	820

【表 6】

実施例	化合物名	構造	¹ H NMRデータ	MS M+H+
196	N-((1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-(2-(4'-(((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(((<i>S</i>)-3-メチルモルホリノ)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-5, 7-ジメチルピラゾロ[1, 5- <i>a</i>]ピリミジン-3-カルボキサミド		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 – 8.47 (m, 2H), 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 3H), 3.74 – 3.56 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.05 – 1.60 (m, 8H), 1.38 – 1.20 (m, 6H), 1.06 – 1.01 (m, 3H).	818
197	N-((1 <i>s</i> , 4 <i>s</i>)-4-(5-フルオロ-2-(2'-(モルホリノ)メチル)-4'-(チオモルホリノ)メチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミド)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5- <i>a</i>]ピリミジン-3-カルボキサミド		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 5H), 3.05 – 2.83 (m, 6H), 1.94 – 1.77 (m, 8H).	765

10

20

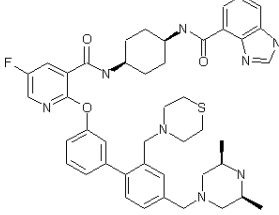
30

【表 7】

実施例	化合物名	構造	¹ H NMRデータ	MS M+H+
198	N-((1s, 4s)-4-(5-フルオロ-2-(4'-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(モルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミト)シクロヘキシル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキサミト		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 3H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 14H), 2.45 (s, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 8H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H).	827
199	5-フルオロ-N-((1s, 4s)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミト)シクロヘキシル)-2-(2'-(モルホリノメチル)-4'-(チオモルホリノメチル)ピフェニル-3-イルオキシ)ニコチンアミト		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 4H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 5H), 3.05 - 2.86 (m, 5H), 1.88 - 1.72 (m, 8H), 1.33 - 1.26 (m, 1H).	728

【 0 5 3 7 】

【表 9】

実施例	化合物名	構造	¹ H NMRデータ	MS M+H+
202	N-((1s, 4s)-4-(2-(4'-(((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2'-(チオモルホリノメル)ピフェニル-3-イルオキシ)-5-フルオロニコチンアミド)シクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.24 - 2.72 (m, 6H), 3.07 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 8H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	791

10

20

【0538】

実施例 A

ヒトホスホジエステラーゼ B 2 放射分析アッセイ

本アッセイは、社内で製造され(PrAZL0163)、-20 で貯蔵した組み換えヒトホスホジエステラーゼ B 2 (PDE4B2)を使用する。本アッセイは、PDE4により触媒される反応の生成物である 5'-AMP が、基質 cAMP と比較して、優先的にイットリウムシリケート S P A ビーズ(Amersham Biosciences, UK)に結合するとの観察に基づく。適当な濃度の化合物を、30 で30分間、50mM HEPES(pH7.5)、8.3mM MgCl₂、1.7mM EGTA、0.01%(w/v)Brij(登録商標)35および0.1 μg/mL 組み換え PDE4B2を含むアッセイ緩衝液とインキュベートした。反応を、[³H]環状AMPが最終濃度8nMとなるように添加することにより開始し、基質添加20分後、18mM ZnSO₄を含むイットリウムシリケート S P A ビーズの添加により停止させた。結合した[³H]環状AMPを、Topcount NXT(Packard Bioscience, UK)を使用して測定した。pIC₅₀値(表2に示す)は、モデル205を使用したXlfit3カーブフィッティングにより決定した。

30

【表 1 0】

表 2

実施例	P D E 4 B 2 p I C ₅₀	実施例	P D E 4 B 2 p I C ₅₀
1	9.9	19	11.0
2	10.8	20	10.5
3	8.9	21	10.3
4	7.2	22	10.4
5	8.3	23	9.5
6	8.5	24	10.0
7	8.2	25	8.5
8	9.2	26	9.7
9	10.5	27	9.2
10	10.5	28	10.6
11	10.3	29	10.4
12	10.3	30	10.4
13	10.7	31	9.3
14	10.7	32	9.5
15	10.7	33	9.2
16	10.5	34	10.6
17	8.8	35	9.9
18	10.8	36	10.0
37	9.7	69	9.4
38	10.4	70	10.1
39	10.7	71	10.6

10

【表 1 1】

40	9.1	72	10.2
41	10.0	73	10.2
42	10.3	74	10.6
43	9.9	75	10.5
44	10.0	76	10.2
45	10.8	77	10.2
46	9.9	78	10.1
47	9.1	79	10.5
48	10.2	80	10.4
49	10.6	81	10.5
50	9.5	82	10.7
51	10.0	83	10.6
52	10.3	84	9.8
53	9.4	85	10.2
54	10.2	86	10.5
55	10.0	87	10.6
56	10.6	88	10.5
57	10.2	89	10.1
58	10.2	90	9.7
59	10.1	91	9.6
60	10.3	92	9.9
61	10.7	93	10.0
62	10.6	94	10.2
63	9.9	95	9.7
64	9.9	96	9.7
65	10.4	97	9.9
66	10.5	98	10.0
67	10.0	99	10.1
68	10.6	100	9.8
101	10.2	133	10.3
102	10.4	134	10.2

20

30

40

【表 1 2】

1 0 3	1 0.5	1 3 5	1 0.3
1 0 4	1 0.5	1 3 6	1 0.0
1 0 5	9.2	1 3 7	1 0.3
1 0 6	9.6	1 3 8	1 0.6
1 0 7	9.8	1 3 9	1 0.1
1 0 8	1 0.7	1 4 0	1 0.5
1 0 9	1 0.2	1 4 1	1 0.2
1 1 0	9.7	1 4 2	1 0.6
1 1 1	—	1 4 3	1 0.1
1 1 2	1 0.4	1 4 4	1 0.5
1 1 3	1 0.3	1 4 5	1 0.7
1 1 4	9.8	1 4 6	1 0.5
1 1 5	9.2	1 4 7	1 0.3
1 1 6	1 0.5	1 4 8	1 0.4
1 1 7	1 0.0	1 4 9	1 0.5
1 1 8	1 0.4	1 5 0	1 0.1
1 1 9	1 0.1	1 5 1	1 0.2
1 2 0	1 0.3	1 5 2	1 0.4
1 2 1	1 0.2	1 5 3	1 0.5
1 2 2	1 0.4	1 5 4	1 0.5
1 2 3	1 0.2	1 5 5	1 0.4
1 2 4	1 0.3	1 5 6	9.9
1 2 5	1 0.2	1 5 7	1 0.1
1 2 6	1 0.3	1 5 8	1 0.5
1 2 7	1 0.1	1 5 9	1 0.3
1 2 8	9.9	1 6 0	1 1.0
1 2 9	1 0.5	1 6 1	1 0.9
1 3 0	1 0.5	1 6 2	1 0.4
1 3 1	9.9	1 6 3	1 0.4

【表 1 3】

1 3 2	1 0.4	1 6 4	9.9
1 6 5	1 0.2	1 8 4	1 0.4
1 6 6	1 0.4	1 8 5	1 0.7
1 6 7	1 0.3	1 8 6	1 0.4
1 6 8	1 0.3	1 8 7	9.7
1 6 9	1 0.7	1 8 8	1 0.7
1 7 0	1 0.3	1 8 9	1 0.8
1 7 1	1 0.1	1 9 0	1 0.4
1 7 2	1 0.2	1 9 1	1 0.7
1 7 3	1 0.4	1 9 2	1 0.7
1 7 4	1 0.0	1 9 3	1 0.6
1 7 5	1 0.7	1 9 4	1 0.5
1 7 6	1 0.3	1 9 5	1 0.7
1 7 7	1 0.3	1 9 6	1 0.6
1 7 8	1 0.4	1 9 7	1 0.7
1 7 9	1 0.3	1 9 8	1 0.6
1 8 0	1 0.8	1 9 9	1 0.7
1 8 1	9.6	2 0 0	1 0.6
1 8 2	1 0.4	2 0 1	1 0.8
1 8 3	9.7	2 0 2	1 0.9

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 2
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5365	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 Q
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 17/06	
		A 6 1 K 45/00	

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 グレン・アンドルーズ

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ローナ・ジェーン・コックス

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 クリストファー・デ・サビ

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 プレムジ・メガーニ

英国エスケイ 1 0 ・ 4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー、アストラゼネカ・インテレクチュアル・プロパティ内

(72)発明者 ヒテシュ・ジャヤンティラル・サンガネー

英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ダニエル・ジョン・ワーナー

カナダ、エイチ 4 エス・ 1 ゼット 9、ケベック、セント・ローレント、フレデリック・バンティン

グ7171番、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・モントリオール

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2003/068233(WO, A1)
国際公開第2003/068235(WO, A1)
国際公開第2005/010001(WO, A1)
国際公開第2005/009438(WO, A1)
国際公開第2005/009966(WO, A1)
国際公開第2005/009964(WO, A1)
国際公開第2005/009965(WO, A1)
国際公開第2005/013993(WO, A1)
国際公開第2005/013967(WO, A1)
国際公開第2007/108750(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/82
C07D 401/12~14
C07D 413/12~14
C07D 417/12~14
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 498/04
A61K 31/444~553
A61K 45/00
A61P 11/02~08
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)