

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-524826

(P2015-524826A)

(43) 公表日 平成27年8月27日 (2015. 8. 27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
C 0 7 D 401/14 (2006. 01)	C O 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/12 (2006. 01)	C O 7 D 413/12	
C 0 7 D 403/14 (2006. 01)	C O 7 D 403/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 267 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-526836 (P2015-526836)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月16日 (2013. 8. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年4月10日 (2015. 4. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2013/000913
 (87) 国際公開番号 W02014/026243
 (87) 国際公開日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)
 (31) 優先権主張番号 61/684, 202
 (32) 優先日 平成24年8月17日 (2012. 8. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 515044322
 キャンサー・セラピューティクス・シーア
 ールシー・ピーティーワイ・リミテッド
 オーストラリア国、3083 ビクトリア
 、バンドゥーラ、リサーチ・アベニュー
 4
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (74) 代理人 100075672
 弁理士 峰 隆司
 (74) 代理人 100140176
 弁理士 砂川 克

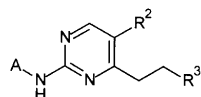
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 VEGFR3阻害剤

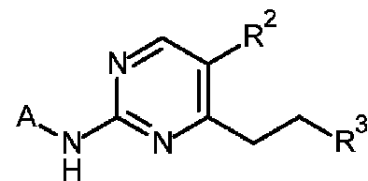
(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物に関する。本発明はまた、式 (I) の化合物の調製方法、化合物を含有する医薬薬剤もしくは組成物、または増殖性疾患、たとえば、がんの治療に加えて、リンパ管形成の制御および/もしくは阻害によって寛解する疾患の治療に化合物を使用する方法に関する。

【化 1】



(I)



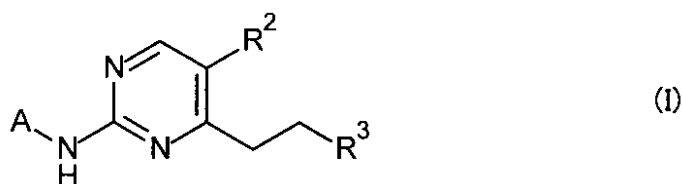
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、その異性体、塩、溶媒和物、保護形態、またはプロドラッグ：

【化 1】



10

[式中、

A は、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N、O、および S から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含んでおり、

A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、NH 基に対して でない 1 個または 2 個の置換基 R^{1B} をさらに任意に有していてもよく、 R^{1A} は、

20

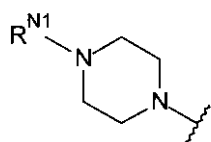
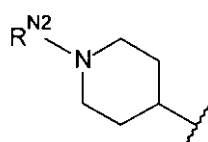
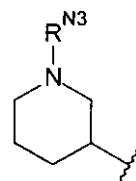
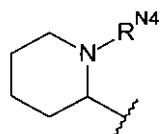
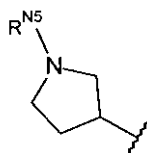
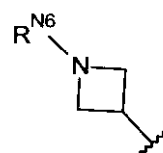
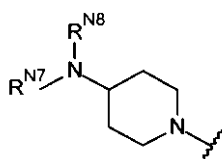
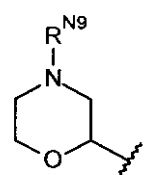
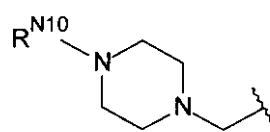
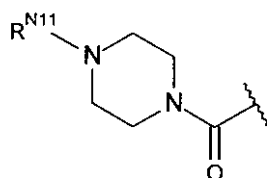
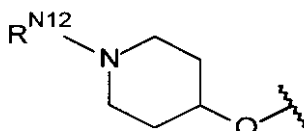
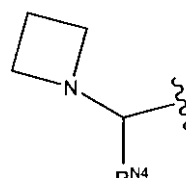
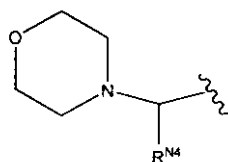
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、OH で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、 Z^3 は、H であり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合している N と一緒になって、少なくとも 1 個の N、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ～ 6 員ヘテロ環を形成している)、

(i i) $XNHZ^2$ (ここで、X は、 CMe_2 、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、およびオキセタニリジンから選択され、 Z^2 は、H、OH で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C(=O)OC_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)、

30

(i i i) $R^{1A1} \sim R^{1A13}$;

【化 2】

(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})(R^{1A5})(R^{1A6})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})(R^{1A10})(R^{1A11})(R^{1A12})(R^{1A13})

10

20

30

40

から選択される基（式中、

R^{N1}は、H、C₁~4アルキル、C₃~4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C₁~4アルキル、C₃~4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C₁~4アルキル、C₃~4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、

R^{N5}は、H、C₁~4アルキル、C₃~4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択

50

され、

R^{N6} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N7} および R^{N8} は、Hおよび CH_3 から独立に選択され、

R^{N9} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N10} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N11} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N12} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択される)

から選択され、

各 R^{1B} は、

(i) C_{1-3} アルキル、

(ii) CF_3 、

(iii) F、

(iv) Cl、

(v) O-(C_{1-3} アルキル)、

(vi) CN

から独立に選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロアリアル基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個、2個、または3個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、およびO-(C_{1-3} アルキル)から選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

(ii) F、

(iii) Cl、

(iv) O-(C_{1-3} アルキル)、

(v) CN、

(vi) =O、および

(vii) C(=O) C_{1-3} アルキル

から独立に選択され、

R^2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN、およびO-(C_{1-3} アルキル)から選択され、

R^3 は、置換フェニルおよび置換6員ヘテロアリアル基から選択され、ヘテロアリアル環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでおり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対してまたはのいずれかである置換基 R^4 を有しており、F、メチル、および CF_3 から選択される別の置換基をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_{3-5} シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hおよび CH_3 から選択され、 Z^4 は、H、 CH_3 、および OCH_3 から選択される]。

【請求項2】

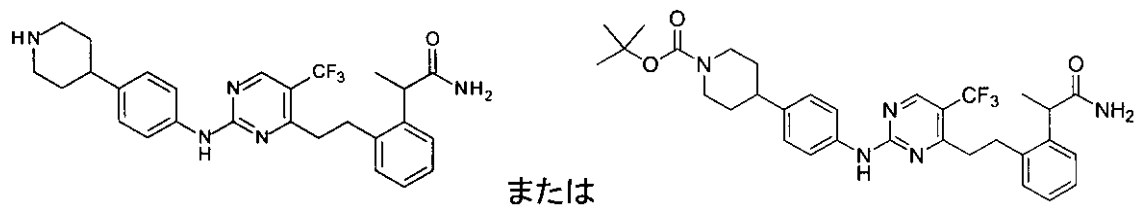
10

20

30

40

【化 3】



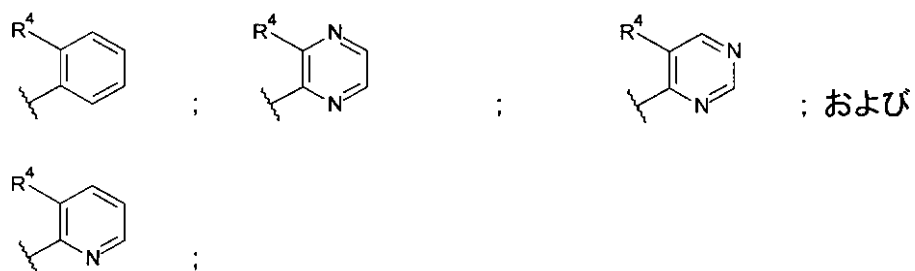
でないことを条件とする、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

 R^3 が、

【化 4】

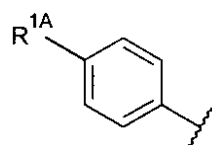


20

から選択され、

 R^4 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}13})\text{Z}^4$ であり、 A が、

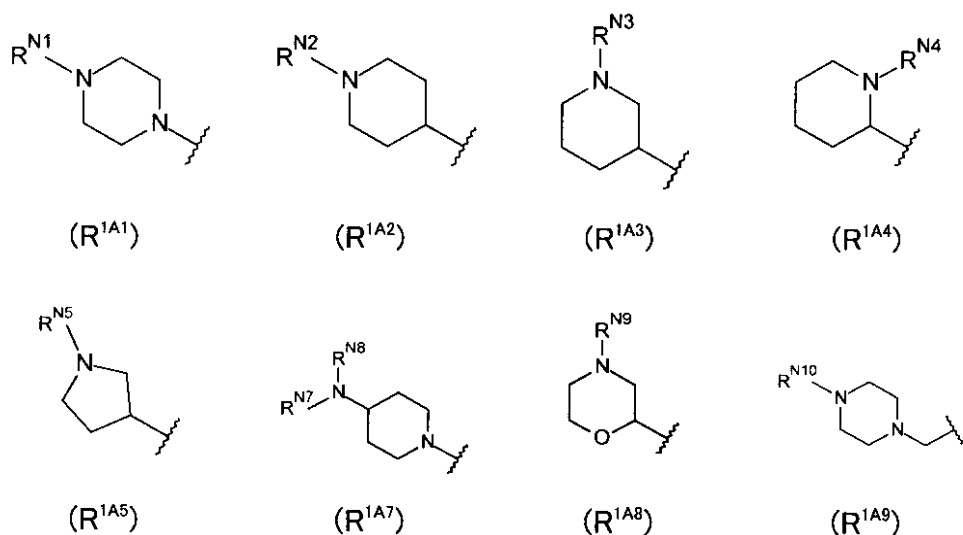
【化 5】



30

(ここで、 R^{1A} は、

【化 6】



10

から選択され、

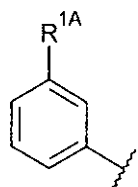
20

R^{N1}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N2}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N3}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、R^{N5}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N7}およびR^{N8}は、HおよびCH₃から独立に選択され、R^{N9}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N10}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択される)

または

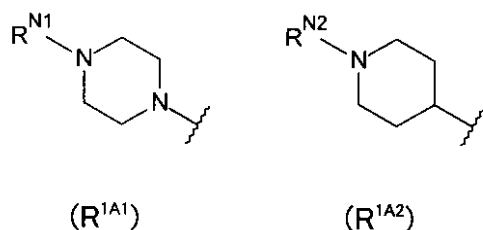
30

【化 7】

(ここで、R^{1A}は、

40

【化 8】



50

であり、

R^{N1} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)

の何れかであるとき、

R^2 が、 CF_3 、ハロ、 CF_2H 、および CN から選択されないことを条件とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A がフェニルであるとき、Y が、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 5$ シクロアルキリデンから選択される、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

10

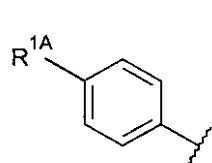
【請求項 5】

A が、任意に置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物。

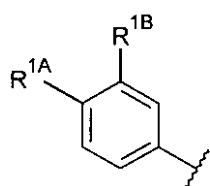
【請求項 6】

A が、

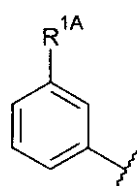
【化 9】



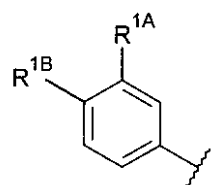
(A^{2A})



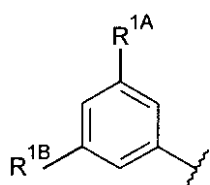
(A^{2B})



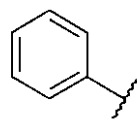
(A^{3A})



(A^{3B})



(A^{3C})



(A^{4A})

20

30

から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

A が、任意に置換されていてもよい 6 員ヘテロアリアル基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

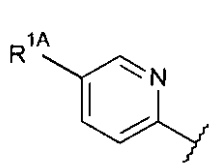
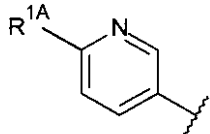
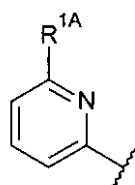
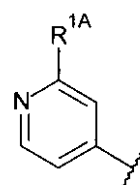
A が、任意に置換されていてもよいピリジルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

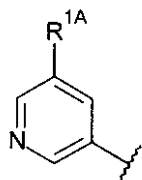
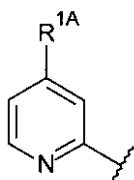
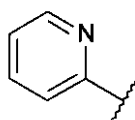
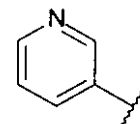
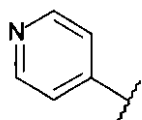
A が、

40

【化 1 0】

(A^{5A})(A^{6A})(A^{7A})(A^{8A})

10

(A^{9A})(A^{10A})(A^{11A})(A^{12A})(A^{13A})

20

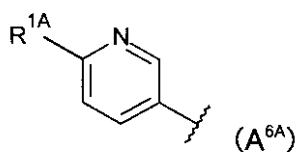
から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

A が

【化 1 1】

30

(A^{6A})

である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

A が、任意に置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

40

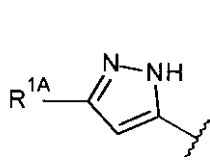
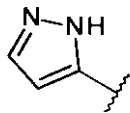
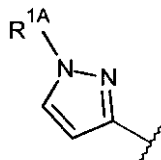
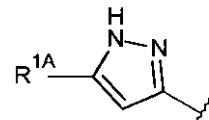
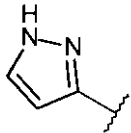
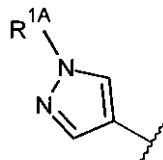
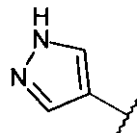
【請求項 1 2】

A が、任意に置換されていてもよいピラゾリルである、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A が、

【化 1 2】

(A^{14A})(A^{15A})(A^{16A})(A^{17A})(A^{18A})(A^{19A})(A^{20A})

10

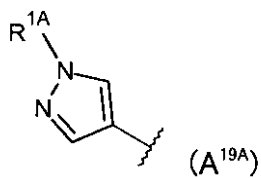
から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

20

【請求項 1 4】

A が

【化 1 3】

(A^{19A})

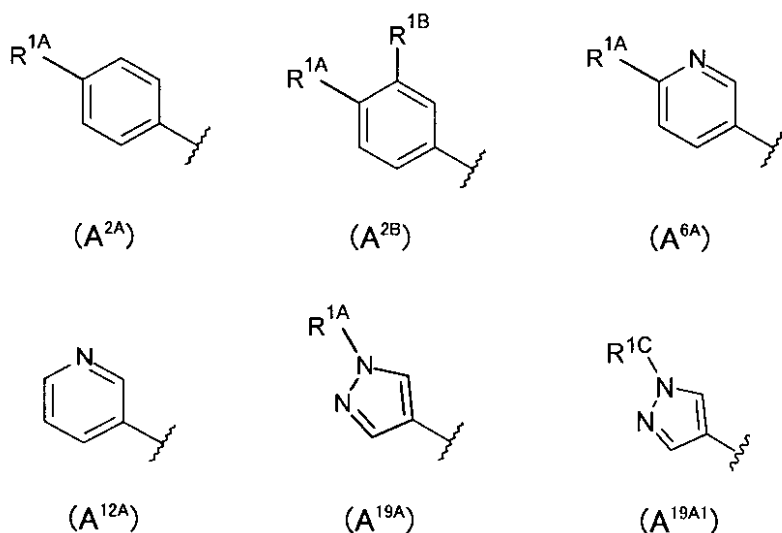
30

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

A が、

【化 1 4】



10

から選択される、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

R^{1A}がCH(R^{C1})NZ¹Z³であり、Z¹が、HおよびCH₂CH₂OHから選択され、Z³がHである、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^{1A}がCH(R^{C1})NZ¹Z³であり、R^{C1}が、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^{1A}がCH(R^{C1})NZ¹Z³であり、Z¹が、HおよびCH₂CH₂OHから選択され、Z³がHであり、R^{C1}が、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 9】

R^{1A}がXNHZ²であり、Z²が、HおよびC(=O)OMeから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^{1A}がXNHZ²であり、Xが、CMe₂、およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

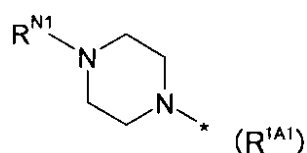
R^{1A}がXNHZ²であり、Z²が、HおよびC(=O)OMeから選択され、Xが、CMe₂およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

40

【請求項 2 2】

R^{1A}が、

【化 1 5】



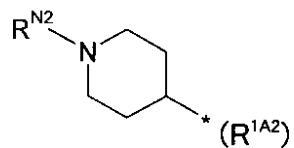
50

であり、 R^{N1} は、 $C(=O)Me$ 、 H 、メチル、またはエチルである、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^{1A} が、

【化 16】



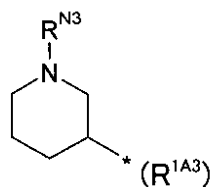
10

であり、 R^{N2} は、 H 、メチル、およびエチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^{1A} が、

【化 17】



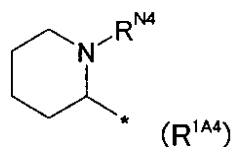
20

であり、 R^{N3} は、 H およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^{1A} が、

【化 18】



30

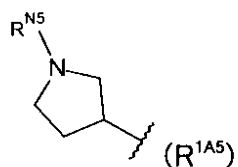
であり、 R^{N4} は、 H およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

R^{1A} が、

40

【化 1 9】

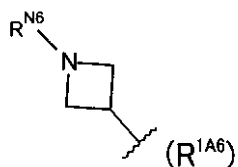


であり、 R^{N5} は、Hおよびメチルから選択される、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。 10

【請求項 2 7】

R^{1A} が、

【化 2 0】



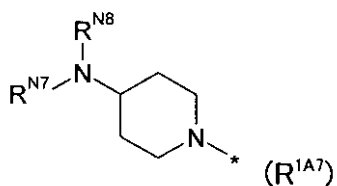
20

であり、 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択される、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^{1A} が、

【化 2 1】



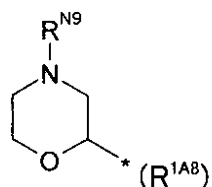
30

であり、 R^{N7} および R^{N8} は、両方ともHまたは両方ともメチルである、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^{1A} が、

【化 2 2】



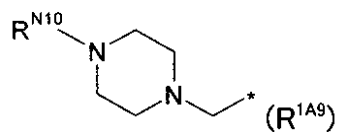
50

であり、 R^{N9} は、Hである、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R^{1A} が、

【化 23】



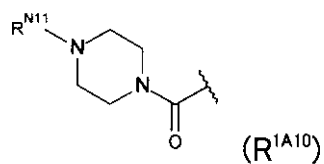
10

であり、 R^{N10} は、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R^{1A} が、

【化 24】



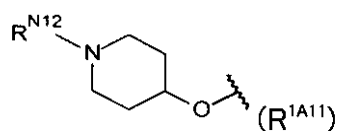
20

であり、 R^{N11} は、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^{1A} が、

【化 25】



30

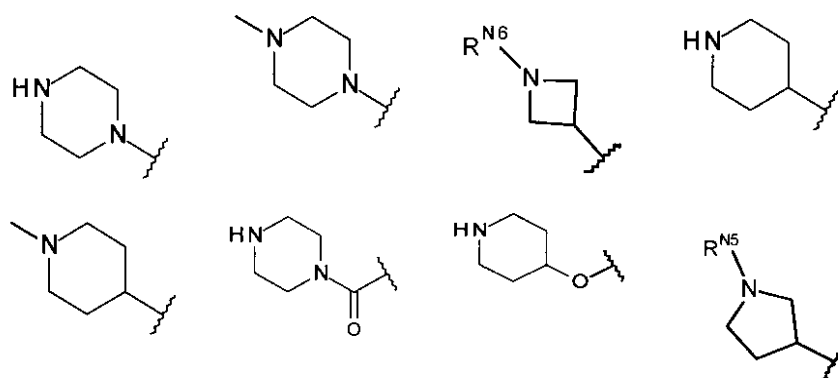
であり、 R^{N12} は、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R^{1A} が、

40

【化 2 6】



10

から選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^{1B} 置換基が A 上に存在しない、請求項 1 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^{1B} がメチルである、請求項 1 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

20

【請求項 3 6】

単一の R^{1B} 置換基が存在する、請求項 1 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{1C} 置換基が A 上に存在しない、請求項 1 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^{1C} がメチルまたは CF_3 である、請求項 1 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

単一の R^{1C} 置換基が存在する、請求項 1 ~ 3 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R^2 が H、F、Cl、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN またはメトキシである、請求項 1 ~ 3 9 の何れか一項に記載の化合物。

30

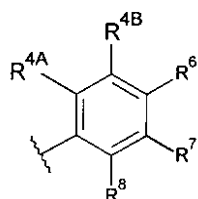
【請求項 4 1】

R^2 が Cl、メチルまたは CF_3 である、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^3 が、構造：

【化 2 7】

(R^{3a})

40

を有し、

R^6 、 R^7 、および R^8 は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択され、 R^{4A} およ

50

び R^{4B} の一方は、 R^4 であり、 R^{4A} および R^{4B} の他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される、請求項 1 ~ 4 1 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 が、すべて H である、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、 R^6 、 R^7 、および R^8 の 1 つが H でない、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

H でない基が、 R^6 または R^7 の何れかである、請求項 4 4 に記載の化合物。

10

【請求項 4 6】

基 R^{4A} が R^4 であり、 R^{4B} 、 R^6 、 R^7 、および R^8 がすべて H である、請求項 4 2 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

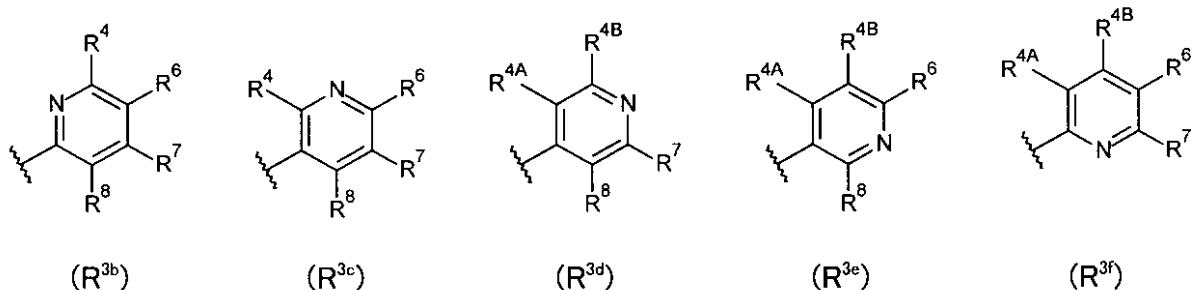
R^3 が、置換 6 員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系は、1 または 2 個の N ヘテロ原子を含んでいる、請求項 1 ~ 4 1 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R^3 が、次の構造：

【化 2 8】

20



30

の 1 つから選択され、

R^6 、 R^7 、および R^8 (存在する場合) は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択され、 R^{4A} および R^{4B} (存在する場合) の一方は、 R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基 (存在する場合)、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 (存在する場合) が、すべて H である、請求項 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基 (存在する場合)、 R^6 、 R^7 、および R^8 (存在する場合) の 1 つが、H でない、請求項 4 8 に記載の化合物。

40

【請求項 5 1】

R^3 が、構造 R^{3d} および R^{3e} のものである、請求項 4 8 ~ 5 0 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

R^4 が、 $-C_2H_4-$ 基に対して である、請求項 1 ~ 5 1 の何れか一項に記載の化合物

。

【請求項 5 3】

R^4 が、 $-C_2H_4-$ 基に対して である、請求項 1 ~ 5 1 の何れか一項に記載の化合物

。

50

【請求項 54】

R^{N13} が、H または Me である、請求項 1 ~ 53 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

Z^4 が、H、Me、または OMe である、請求項 1 ~ 54 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

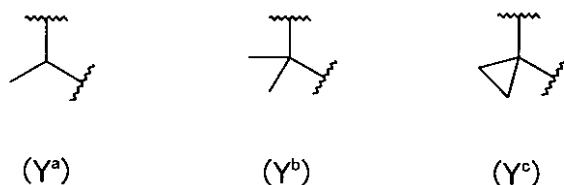
Y が、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 5$ シクロアルキリデンから選択される、請求項 1 ~ 55 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

Y が、 $CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキリデン

10

【化 29】



20

から選択される、請求項 1 ~ 55 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

Y が、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキリデンから選択される、請求項 1 ~ 55 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

30

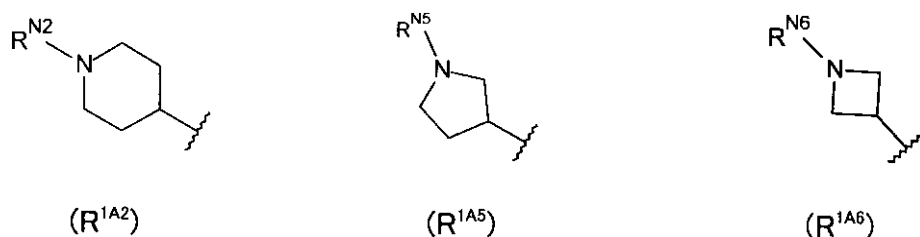
A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、および $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C(=O)Me$ で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、 Z^3 は、H であり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合している N と一緒になって、1 個の N、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ~ 6 員ヘテロ環を形成している)、

(iii)

【化 30】

40



から選択される基 (式中、

50

R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N5} は、Hおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、および $O-(C_1 \sim 3$ アルキル)から選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、

(ii) $O-(C_1 \sim 3$ アルキル)、

(iii) CN、および

(iii) $C(=O)Me$

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対してまたはのいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基Fをさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hであり、 Z^4 は、Hである、

式(Ia)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1～58の何れか一項に記載の化合物。

【請求項60】

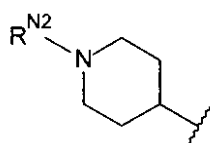
Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

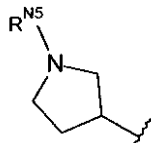
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、および $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C(=O)Me$ で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、 Z^3 は、Hである)、

(iii)

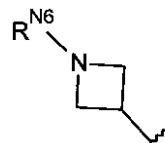
【化31】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N5} は、Hおよび C_1 アルキルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

A が、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基であるとき、A は、NH 基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は上で規定したとおりであり、かつ 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、および O - (C_{1-3} アルキル) から独立に選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

(i i) O - (C_{1-3} アルキル)、

(i i i) CN、および

(i i i i) C (= O) Me

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、- C_2H_4 - 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、- Y - C (O) N (R^{N13}) Z^4 であり、Y は、- $CHCH_3$ -、- $CH(CH_2CH_3)$ -、- $C(CH_3)_2$ -、および C_{3-4} シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、H であり、 Z^4 は、H である、

式 (I b) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項 1 ~ 59 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

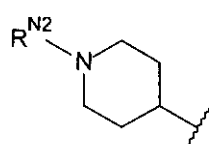
A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

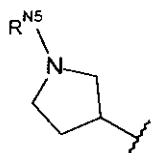
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} はメチルであり、 Z^1 は H であり、 Z^3 は H である)、

(i i i)

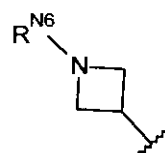
【化 32】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基 (式中、

R^{N2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N5} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H である)

から選択され、

A が、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基であるとき、A は、NH 基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、ハロおよび CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、 Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3 シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、 H であり、 Z^4 は、 H である、

式(I c)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1～60の何れか一項に記載の化合物。

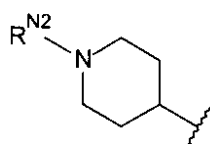
10

【請求項62】

Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化33】



(R^{1A2})

20

であり、

R^{N2} は、メチルであり、

Aが、任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基であるとき、Aは、NH基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、また1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

30

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、 Cl および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して である置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、 Y は、 $-CHCH_3-$ および C_3 シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、 H であり、 Z^4 は、 H である、

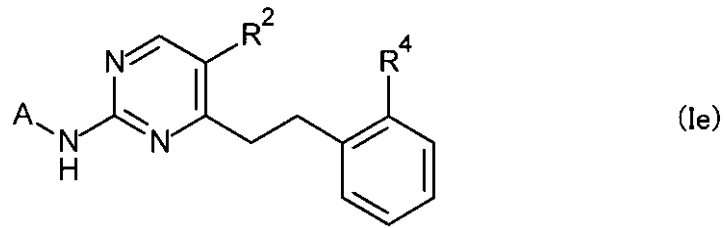
40

式(I d)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1～61の何れか一項に記載の化合物。

【請求項63】

式(I e)の化合物：

【化 3 4】

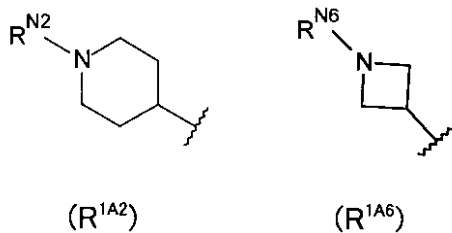


10

であり、式中、

A は、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジルから選択され、A は、NH 基に対して でない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化 3 5】



20

から選択される基から選択され、式中、

R^{N2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H およびメチルから選択され、

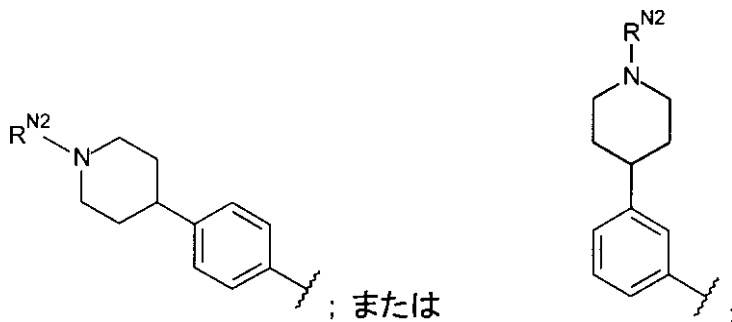
R^2 は、C1、メチル、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $-Y-C(O)NH_2$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択され、

但し、

A が

【化 3 6】



40

のいずれかであり、 R^2 が C1 または CF_3 であるとき、 R^4 は、 $-CH(CH_3)C(O)-$

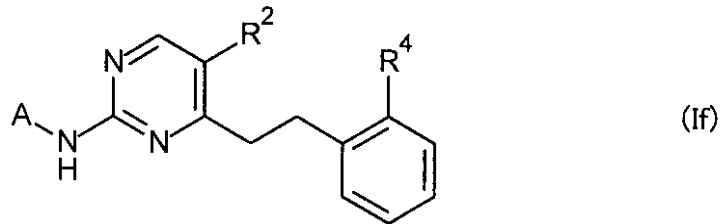
50

NH₂でない、請求項 1 ~ 58 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

式 (If) の化合物：

【化 37】



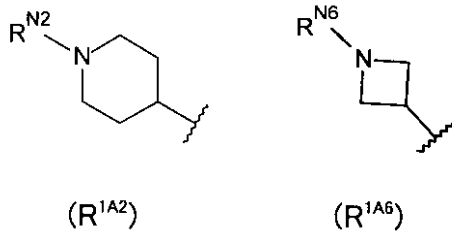
10

であり、式中、

A は、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジルから選択され、A は、NH 基に対して でない 1 個の置換基 R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、

【化 38】

20



30

から選択される基から選択され、式中、

R^{N2}は、H およびメチルから選択され、

R^{N6}は、H およびメチルから選択され、

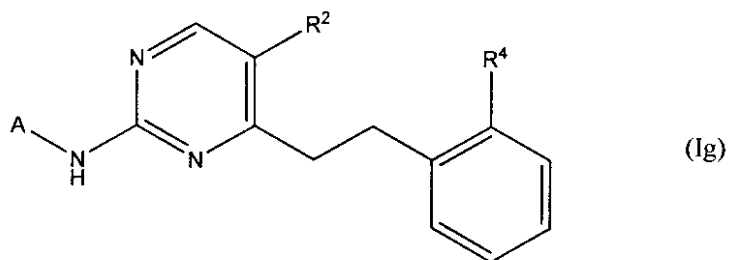
R²は、C₁、メチル、および CF₃から選択され、

R⁴は、- Y - C(O)NH₂であり、Y は、- C(CH₃)₂ -、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 58 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

式 (Ig) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ：

【化 3 9】

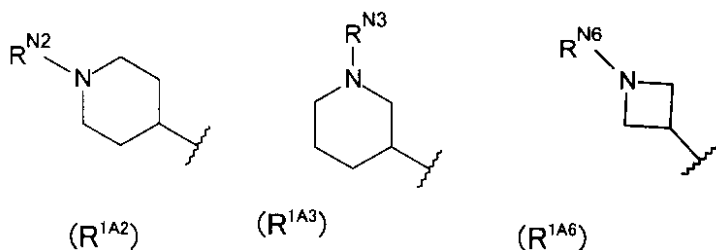


10

であり、式中、

A は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでいる、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリアル基から選択され、A は、NH 基に対してでない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、 R^{1A2} 、 R^{1A3} 、および R^{1A6}

【化 4 0】



20

から選択され、式中、

R^{N2} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N3} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N6} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

また CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 CH_2CF_3 、 CN 、 $C(=O)(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $CHCF_2$ 、 OCH_3 、 $CH(CH_3)NHCH_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル OH 、および $C_1 \sim 3$ アルキル OMe から選択される 1 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、

R^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $-Y-C(=O)NH_2$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 58 の何れか一項に記載の化合物。

30

40

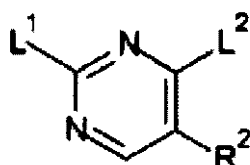
【請求項 6 6】

ここで記載するのとりの化合物 1 ~ 77 から選択される化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

【請求項 6 7】

請求項 1 ~ 66 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの調製方法であって、
式 F 1 の化合物

【化 4 1】



F1

10

を、式 A - NH₂ の化合物と反応させて基 L¹ を置き換えて、式 H C R³ の化合物と反応させて基 L² を置き換える、または式 H C R³ の化合物と反応させて基 L² を置き換えて、式 A - NH₂ の化合物と反応させて基 L² を置き換えることを含み R²、A、および R³ は、請求項 1 の式 (I) において規定したとおりであり、L¹ および L² は脱離基である、調製方法。

【請求項 6 8】

請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグを含む医薬薬剤。

20

【請求項 6 9】

請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物。

【請求項 7 0】

療法の方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 1】

VEGFR3 の阻害によって寛解する疾患を治療するための医薬の調製における、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物の使用。

30

【請求項 7 2】

がん治療のための医薬の調製における、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 7 3】

VEGFR3 の阻害によって寛解する疾患の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

40

【請求項 7 4】

がん治療の方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

ヒトまたは動物身体の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 6】

50

VEGFR3を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞を、有効量の、請求項1～66の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項68に記載の薬剤、または請求項69に記載の組成物と接触させることを含む方法。

【請求項77】

前記がんが、黒色腫、乳がん、および頭頸部がんから選択される、請求項72に記載の使用、または請求項74に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

【請求項78】

請求項1～66の何れか一項に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項68に記載の薬剤、または請求項69に記載の組成物と、抗腫瘍剤とを含む抗がん治療。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、Fms関連チロシンキナーゼ4 (FLT4) としても知られる血管内皮成長因子受容体3 (VEGFR3) を阻害する2, 4, 5 - 置換ピリミジン、その調製方法、およびこうした化合物を含有する医薬薬剤もしくは組成物に関する。本発明はまた、増殖性疾患、たとえば、がんの治療に加えて、リンパ管形成の制御および/または阻害によって寛解する疾患の治療に、こうした化合物を使用する方法に関する。

20

【発明の背景】

【0002】

がんは、21世紀において、依然として主要な死因となっている。その結果、かなりの薬物研究開発事業が、現在、がん患者にとって延命または治癒の選択肢となりうる治療薬の発見に据えられている。

【0003】

それぞれが異なる一連の遺伝子特性および成長特性を示す、多くの異なる種類のがんが存在するが、多くの固形がんタイプにおける一般的な共通因子は、転移能である。転移が起こるまで、腫瘍は、身体の一範囲に限定され、外科的介入および/または放射線療法によって制御することができる。しかし、転移によって、がん細胞が身体の異種の部位に広がり、外科的介入によって原発腫瘍病巣は除去することができても、すべての転移病巣の除去を成し遂げるのは非常に難しい。

30

【0004】

腫瘍転移は、細胞外基質の破壊、局所実質組織の浸潤、局部血管およびリンパ管への侵入 (intravasation)、循環中での残存および最終的には溢出、二次的組織部位における残存および成長を含む多段階の過程である (Front. Biosci. (Elite) , 2012 ; 4 : 1888 ~ 1897) 。

【0005】

転移は、血管またはリンパ管を介して起こりうる。リンパ管は、いくつかの点で血管と異なる。大きな集合リンパ管は、その壁には脈管平滑筋細胞を、また、リンパの逆流を防ぐ弁も含んでいる。しかし、毛細リンパ管は、典型的な毛細血管とは異なり、周皮細胞および継続する基底層を欠き、内皮間の大きな弁様開口部を含んでいる (J. Theor. Med. 2003 ; 5 : 59 ~ 66) 。毛細リンパ管は、透過性がより大きいために、腫瘍細胞を通過させることにおいて毛細血管より有効である。実験的証拠から、成長する腫瘍病巣内でのリンパ管形成 (新たなリンパ管の形成) は、リンパ管を介した転移を促進することが立証されている。リンパ管形成の制御は、リンパ節転移を予防するための魅力的な治療戦略になる (J. Clin. Onc. 2007 ; 25 : 4298 ~ 4307) 。

40

【0006】

リンパ系は、間質腔からの溢出液および巨大分子を血液循環に戻す、内皮細胞によって途切れなく裏打ちされた、毛管および大きな集合管から構成される。リンパ管を介した局

50

部リンパ節への転移は、多くのがんタイプに共通する腫瘍進行過程である。リンパ節波及の程度は、多くのタイプのがんの進捗に関する主要な決定要因であり、患部リンパ節の外科的および放射線治療介入の基準として使用される、重要な予後因子である。

【0007】

成長因子 VEGFC または VEGFD がその膜受容体 VEGFR3 に結合することによる分子シグナル伝達は、リンパ管形成の過程において中心的な役割を果たすことが示されている (Brit. J. Cancer 2006; 94: 1355 ~ 1360)。VEGFR3 受容体の刺激は、その細胞内領域のリン酸化を通して起こり、リンパ管内皮細胞を増殖、遊走、および分化させる下流シグナル伝達カスケードの誘因となって、リンパ管の形成につながる (Exp. Cell Res. 2006; 312: 575 ~ 583)。VEGFC または VEGFD の発現の増大によって、腫瘍に関連したリンパ管形成が促進されて、局部リンパ節へのリンパを媒介とする転移が可能になることが示されている。こうした所見は、結腸直腸 (Oncol. Rep. 2009; 22: 1093 ~ 1100)、肺 (Ann. Oncol. 2010; 21: 223 ~ 231)、胃 (Surgery 2009; 146: 896 ~ 905)、腎臓 (Oncol. Rep. 2008; 20: 721 ~ 725)、前立腺 (Clin. Cancer Res. 2004; 10: 5137 ~ 5144)、および卵巣 (Cancer 2004; 101: 1364 ~ 1374) を含めて、いくつかの異なる腫瘍タイプについて報告されている。VEGFC、VEGFD / VEGFR3 を媒介とするシグナル伝達の遮断は、げっ歯類のいくつかの腫瘍実験モデルにおいて、リンパ管形成を阻害し、リンパ節転移を抑制することが示されている (Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 113: 225 ~ 234; Int. J. Cancer 2009; 125: 2747 ~ 2756)。

10

20

【0008】

VEGFR3 は、胚発生の間に内皮細胞において広く発現される、膜貫通チロシンキナーゼ受容体である (Biochem. J. 2011; 437: 169 ~ 183)。発生の後期段階では、VEGFR3 発現は、リンパ管の発生に限定されてくる。成体では、VEGFR3 発現は、主としてリンパ管内皮および CD34 + 造血細胞の亜集団に限定される。加えて、ある特定の内分泌臓器中の有窓毛細血管および静脈、ならびに単球、マクロファージ、および一部の樹状細胞 (DC) は、成体において VEGFR3 を引き続き発現させる。マウス胚において VEGFR3 遺伝子が破壊されると、胎生 9.5 日後に、脈管網形成が機能不全となり、死に至る (Biochem. J. 2011; 437: 169 ~ 183)。この所見は、VEGFR3 が、胚脈管構造の発生において不可欠な役割を果たすことを実証している。がんにおいて、VEGFR3 は、転移リンパ節のリンパ洞およびリンパ管腫で過剰発現される。さらに、多くの例において、がん細胞それ自体が VEGFR3 を発現させる。VEGFR3 を発現させるがん細胞は、その増殖について、VEGFR3 / VEGFC シグナル伝達に依存的であることが示されている (Eur. J. Canc. 2011; 47: 2353 ~ 2363)。

30

【0009】

前述のことを根拠に、VEGFR3 シグナル伝達の阻害が、この受容体を発現させる内皮細胞の増殖を特徴とする疾患と診断された哺乳動物対象のための治療戦略として強力な潜在的可能性を有することは明らかである。がんの場合では、VEGFR3 をターゲットにすることによって、リンパ行性転移の抑制、および VEGFR3 を発現させるがん細胞の成長の抑制を通して、治療利益が得られると思われる。

40

【0010】

興味深いことに、また VEGFR3 軸内でのターゲット選択の観点からおそらく重要なことに、VEGFC および VEGFD 両方の遺伝子がホモ接合性に欠失しているマウスにおいて、血管構造は通常、VEGFR3 ホモ接合性ノックアウトマウスの胚心血管表現型とは異なって発達し、すなわち、こうした2つのリガンドの欠落は、受容体の欠落と同じでない (Mol. Cell Biol. 2008; 28: 4843 ~ 4850)。こうしたデータから、VEGFR3 の別のリガンドが存在する、または VEGFR3 が、そのリ

50

ガンド VEGFC および VEGFD と無関係な、まだ知られていない形で作用しうることもある可能性が提起される。前述のことから、VEGFR3 をターゲットにすることは、VEGFC または VEGFD の何れかを単独でターゲットにすることに比べて、VEGFC/D-VEGFR3 シグナル伝達を遮断するのに、より有利であることが示唆される。

【0011】

様々なレベルの VEGFR3 活性および選択性を有するチロシンキナーゼ阻害剤が関係する、いくつかの研究が報告されているが (Nat. Rev. Drug Discov. 2006; 5: 835~844; Mol. Cancer Ther. 2007; 6: 2012~2021; Cancer Res. 2009; 69: 8009~8016; Mol. Cancer Ther. 2012; 11: 1637~1649)、こうした研究には、一部、少なくとも他のチロシンキナーゼの阻害の結果として生じる多少の制限が伴う。

10

【0012】

それでもなお、総括すれば、こうした研究により、VEGFR3 の阻害によって、リンパ管形成および / またはリンパ行性転移が抑制または低減されるという結論が裏付けられる。

【0013】

したがって、VEGFR3 を選択的に阻害する化合物であれば、増殖性疾患、たとえば、がんの治療に有用となる。

【0014】

上述のとおり、VEGFR3 は、リンパ管形成の制御において重要な役割を果たす。したがって、VEGFR3 の阻害剤は、リンパ管形成の制御 / 阻害に治療利益が伴う、がん以外の疾患の治療において有用な場合もある。リンパ系は、慢性炎症性疾患および移植拒絶反応において主要な役割を果たす。VEGFR3 機能の抑制によるリンパ管形成の阻害は、こうした状態において、実現性のある治療戦略となりうる。

20

【0015】

たとえば、前臨床研究によって、角膜および眼表面における VEGFR3 の発現が角膜血管新生の際に変更されること、ならびに VEGFR3 がリンパ節への角膜樹状細胞の遊走および角膜移植組織に対する免疫の誘発を媒介することが実証された。移植が炎症性で高度に血管化した被移植体床で行われる、高リスクの角膜移植は、成功率が非常に低く、拒絶反応率が 90% もの高さである (J. Leukoc Biol. 2003; 74: 172~178)。前臨床モデルでは、VEGFR3 抗体での処置によって、角膜移植片拒絶反応が有意に抑制される (Nat. Med. 2004; 10: 813~815)。

30

【0016】

眼の脈絡膜における新たな血管の創造である脈絡膜血管新生 (CNV) は、加齢黄斑変性 (AMD) の病因に関係している慢性炎症につながり、血管内皮成長因子 (VEGF) ファミリー構成員の VEGFA および VEGFC の制御されない発現を含む要素によって推進される (J. Cell. Physiol. 2012; 227(1): 116~26)。VEGFA をターゲットとする AMD の治療、たとえば、抗 VEGFA 抗体のラニズマブおよびベバシズマブならびに抗 VEGF アプタマーのペガプタニブが開発されているが、VEGFC およびその同族受容体 VEGFR3 の変調を通して効果をもたらす治療は、これまで臨床評価がなされていない。

40

【0017】

したがって、VEGFR3 を阻害する化合物は、眼疾患、たとえば、角膜移植片拒絶反応および加齢黄斑変性の予防および / または治療に有用となりうる。

【0018】

さらに、リンパ管が、皮膚の慢性炎症において積極的な役割もつという証拠が強まっている。リンパ管内皮細胞増殖およびリンパ管過形成が、マウスにおける慢性皮膚炎症の中で記載されており、乾癬患者の皮膚病変について報告されている (Blood 2004; 104: 1048~1057)。

【0019】

50

したがって、VEGFR3を阻害する化合物は、皮膚炎症、たとえば、乾癬患者における皮膚病変の予防および/または治療に有用となりうる。

【0020】

リンパ管形成は、腎臓移植拒絶反応に関連することにもわかっている。VEGFCを産生するマクロファージは、腎臓移植組織においてアロ反応性免疫応答を誘発し、その維持を支える、新たなリンパ管の形成を誘発する(Nat. Med. 2006; 12: 230~234)。

【0021】

したがって、VEGFR3を阻害する化合物は、腎臓移植における拒絶反応の予防および/または治療に有用となりうる。

10

【0022】

同時係属出願WO2012/110773は、FAKおよびVEGFR3を阻害する化合物を開示している。

【発明の概要】

【0023】

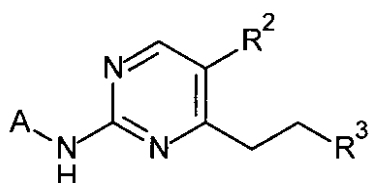
本発明者らは、VEGFR3阻害剤として有効である特定のクラスの化合物を発見した。こうした化合物は、FAKおよび/またはVEGFR2などのキナーゼに優るVEGFR3に対する選択性を示しうる。

【0024】

第1の側面において、本発明は、次式(I)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグを提供する。

20

【化1】



(I)

30

【0025】

式中、

Aは、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、NH基に対してでない1個または2個の置換基 R^{1B} をさらに任意に有していてもよく、 R^{1A} は、

40

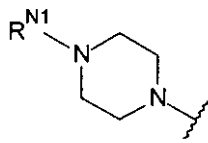
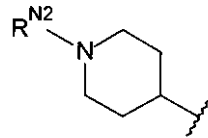
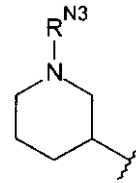
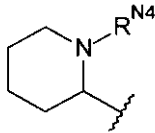
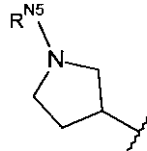
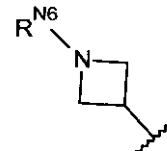
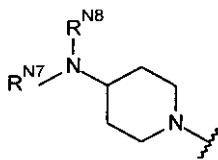
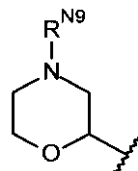
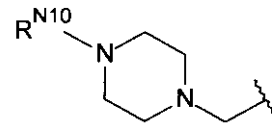
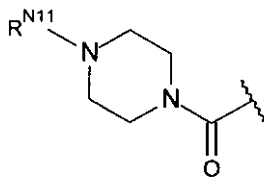
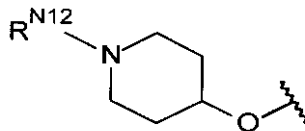
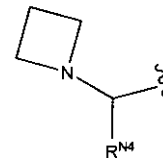
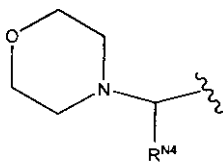
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 C_{1-2} アルキルから選択され、 Z^1 は、H、OHで任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、 Z^3 は、Hであり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合しているNと一緒に、少なくとも1個のN、および任意に1個のOを含んでいる4~6員ヘテロ環を形成している)、

(ii) $XNHZ^2$ (ここで、Xは、 CMe_2 、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、およびオキセタニリジンから選択され、 Z^2 は、H、OHで任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $C(=O)OC_{1-3}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)、

(iii) $R^{1A1} \sim R^{1A13}$;

50

【化 2】

(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})(R^{1A5})(R^{1A6})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})(R^{1A10})(R^{1A11})(R^{1A12})(R^{1A13})

10

20

30

40

【 0 0 2 6 】

から選択される基（式中、

R^{N1}は、H、C₁～4アルキル、C₃～4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C₁～4アルキル、C₃～4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C₁～4アルキル、C₃～4シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択

50

され、

R^{N4} は、H および CH_3 から選択され、

R^{N5} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N6} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N7} および R^{N8} は、H および CH_3 から独立に選択され、

R^{N9} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N10} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N11} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N12} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)

から選択され、

各 R^{1B} は、

(i) C_{1-3} アルキル、

(ii) CF_3 、

(iii) F、

(iv) Cl、

(v) $O-(C_{1-3}$ アルキル)、および

(vi) CN

から独立に選択され、

A が、任意に置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基であるとき、A は、NH 基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ 1 個、2 個、または 3 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、および $O-(C_{1-3}$ アルキル) から独立に選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

(ii) F、

(iii) Cl、

(iv) $O-(C_{1-3}$ アルキル)、

(v) CN、

(vi) = O、および

(vii) $C(=O)C_{1-3}$ アルキル

から独立に選択され、

R^2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN、および $O-(C_{1-3}$ アルキル) から選択され、

R^3 は、置換フェニルおよび置換 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、1 または 2 個の N ヘテロ原子を含んでおり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または の何れかである置換基 R^4 を有しており、F、メチル、および CF_3 から選択される別の置換基をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_{35} シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、H および CH_3 から選択され、 Z^4 は、H、 CH_3 、および OCH_3 から選択される。

【0027】

一部の態様では、本発明の第 1 の側面の化合物は、上で規定したとおりの式 (I) の化合物であるが、但し、その化合物は、次のものでない。

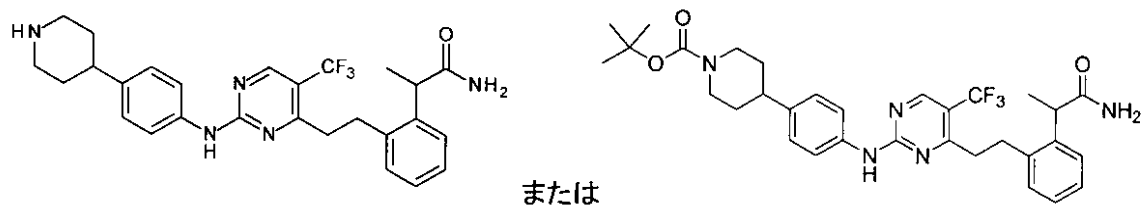
10

20

30

40

【化 3】



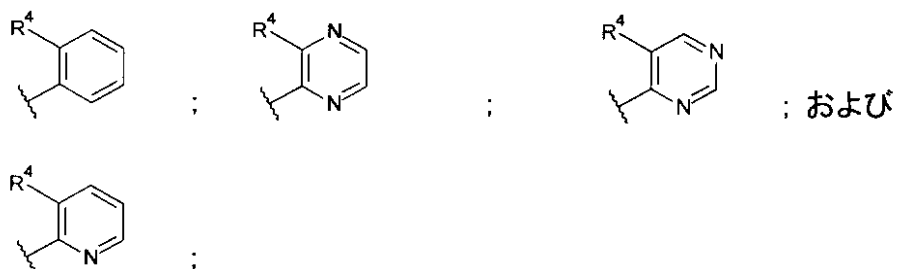
10

【 0 0 2 8 】

一部の態様では、第 1 の側面の化合物は、上で規定したとおりの式 (I) の化合物であるが、但し、

R^3 が、

【化 4】



20

【 0 0 2 9 】

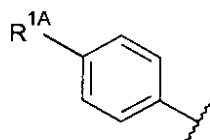
から選択され、

R^4 は、 $-CH(CH_3)C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、

A が、

30

【化 5】

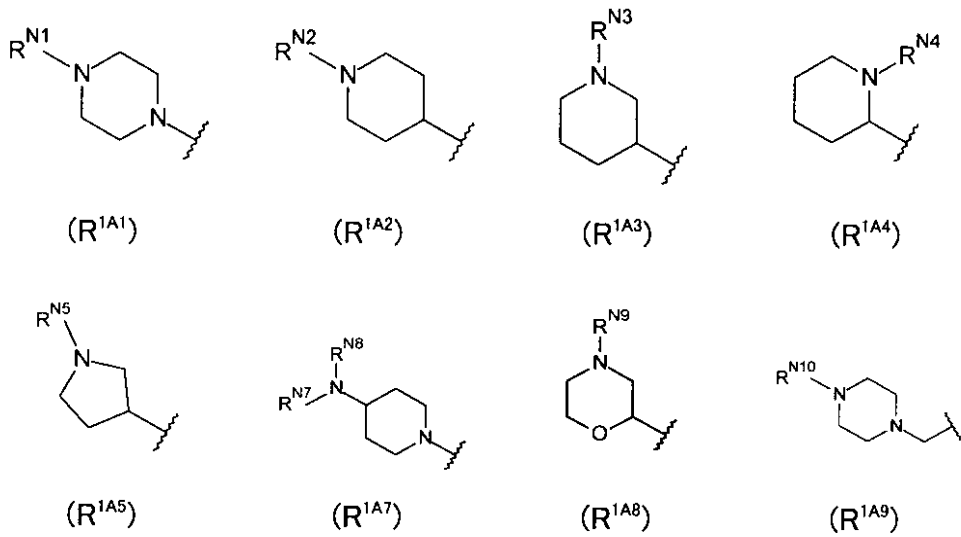


40

【 0 0 3 0 】

(ここで、 R^{1A} は、

【化 6】



10

【 0 0 3 1】

20

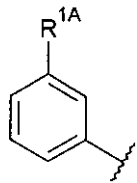
から選択され、

R^{N1}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N2}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N3}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、R^{N5}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N7}およびR^{N8}は、HおよびCH₃から独立に選択され、R^{N9}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、R^{N10}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択される)

または

30

【化 7】

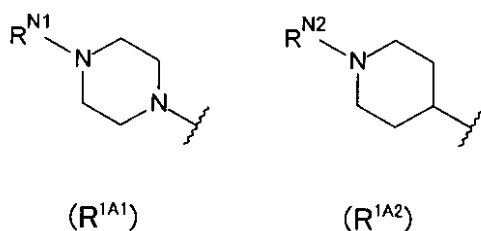


【 0 0 3 2】

40

(ここで、R^{1A}は、

【化 8】



10

【0033】

であり、

R^{N1} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)

の何れかであるとき、

R^2 は、 CF_3 、ハロ、 CF_2H 、および CN から選択されない。

【0034】

一部の態様では、第1の側面の化合物は、Aがフェニルであるとき、Yが、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 5$ シクロアルキリデンから選択される、上

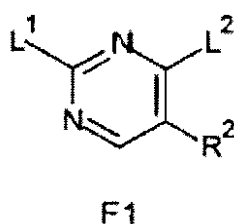
20

で規定したとおりの式(I)の化合物である。

【0035】

本発明の第2の側面は、第1の側面の、式(I)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの調製方法であって、式F1の化合物

【化 9】



30

【0036】

を、式 $A-NH_2$ の化合物と反応させて基 L^1 を脱離させ、式 $HC-R^3$ の化合物と反応させて基 L^2 を脱離させる、または

式 $HC-R^3$ の化合物と反応させて基 L^2 を脱離させ、式 $A-NH_2$ の化合物と反応させて基 L^1 を脱離させる工程を含み、

40

R^2 、A、および R^3 は、上で式(I)において規定したとおりであり、 L^1 および L^2 は脱離基である、調製方法を提供する。

【0037】

本発明の第3の側面は、第1の側面の、式(I)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグを含む医薬薬剤を提供する。

【0038】

また、第1の側面の、式(I)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの、医薬薬剤としての使用も提供される。

【0039】

さらに、医薬薬剤として使用するための、第1の側面の、式(I)の化合物、またはそ

50

の異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグも提供される。

【0040】

医薬薬剤は、抗がん剤、リンパ管形成阻害剤、抗転移剤、またはVEGFR3阻害剤でよい。

【0041】

本発明の第4の側面は、第1の側面の、化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物を提供する。

【0042】

本発明の第5の側面は、治療の方法において使用するための、第1の側面の、化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物を提供する。

10

【0043】

本発明の第6の側面は、VEGFR3の阻害によって寛解する疾患または状態を治療するための医薬の調製における、第1の側面の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物の使用に備える。本発明の第6の側面は、VEGFR3の阻害によって寛解する疾患または状態を治療する方法において使用するための、第1の側面の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物も提供する。

20

【0044】

本発明の第7の側面は、がん治療のための医薬の調製における、第1の側面の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物の使用に備える。本発明の第7の側面は、がん治療の方法において使用するための、第1の側面の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物も提供する。

【0045】

本発明のさらなる側面は、ヒトまたは動物身体の治療方法において、好ましくは医薬薬剤または組成物の形で使用するための、第1の側面の、化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物を提供する。

30

【0046】

本発明の別の側面は、VEGFR3を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、細胞または細胞可溶化液を、有効量の、第1の側面の、化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物と接触させることを含む方法を提供する。

【0047】

本発明のさらに別の側面は、第1の側面の、化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、第3の側面の薬剤、または第4の側面の組成物と、抗腫瘍剤とを含む抗がん治療を提供する。

40

【0048】

基Aのそれぞれおよび $R^1 \sim R^4$ について、以下でより詳細に論述する。

【0049】

A

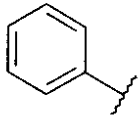
Aは、任意に置換されていてもよいフェニル、およびNH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよい5～10員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいる。

【0050】

Aは、無置換フェニルである場合、構造：

50

【化 1 0】



(A')

10

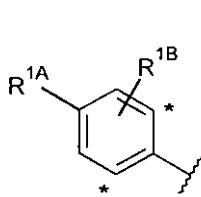
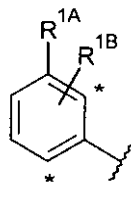
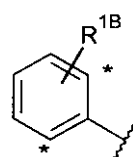
【 0 0 5 1】

を有する。

【 0 0 5 2】

A が置換フェニルである場合、 R^{1A} 基は、メタまたはパラの何れかの場合があり、そのとおりに、A は、構造：

【化 1 1】

(A²)(A³)(A⁴)

20

【 0 0 5 3】

を有する場合があり、 R^{1B} 基は、化合物の残部への接続点に対して になることはない (すなわち、アスタリスクを付けた位置になることはない)。

30

【 0 0 5 4】

A が、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、5 ~ 10 員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系が、N、O、およびSから選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいるとき、A は、ヘテロ芳香族化合物 (すなわち、少なくとも1つのヘテロ芳香族環を有する化合物) の芳香族環原子から水素原子を除去して得られる一価の部分であり、この部分は、5 ~ 10 個の環原子を有する。好ましくは、各環は、5 ~ 7 個の環原子を有する。

【 0 0 5 5】

単環式ヘテロアリール基の例としては、限定はしないが、

40

N_1 : ピロール (アゾール) (5 員)、ピリジン (アジン) (6 員)、

O_1 : フラン (オキソール) (5 員)、

S_1 : チオフェン (チオール) (5 員)、

N_1O_1 : オキサゾール (5 員)、イソオキサゾール (5 員)、イソキサジン (6 員)、

N_2O_1 : オキサジアゾール (フラザン) (5 員)、

N_3O_1 : オキサトリアゾール (5 員)、

N_1S_1 : チアゾール (5 員)、イソチアゾール (5 員)、

N_2 : イミダゾール (1, 3 - ジアゾール) (5 員)、ピラゾール (1, 2 - ジアゾール) (5 員)、ピリダジン (1, 2 - ジアジン) (6 員)、ピリミジン (1, 3 - ジアジン) (6 員) (たとえば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1, 4 - ジアジン) (6 員) (たとえば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1, 4 - ジアジン)

50

(6 員)、

N_3 : トリアゾール (5 員)、トリアジン (6 員)、および

N_4 : テトラゾール (5 員)

から派生するものが挙げられる。

【 0 0 5 6 】

縮合環を含むヘテロアリール基の例としては、限定はしないが、

ベンゾフラン (O_1)、イソベンゾフラン (O_1)、インドール (N_1)、イソインドール (N_1)、インドリジン (N_1)、インドリン (N_1)、イソインドリン (N_1)、プリン (N_4) (たとえば、アデニン、グアニン)、ベンゾイミダゾール (N_2)、インダゾール (N_2)、ベンゾオキサゾール ($N_1 O_1$)、ベンゾイソオキサゾール ($N_1 O_1$)、ベンゾジ
10
オキソール (O_2)、ベンゾフラザン ($N_2 O_1$)、ベンゾトリアゾール (N_3)、ベンゾチ
オフラン (S_1)、ベンゾチアゾール ($N_1 S_1$)、ベンゾチアジアゾール ($N_2 S$) から派
生する (縮合した 2 つの環を有する) 9 員、

クロメン (O_1)、イソクロメン (O_1)、クロマン (O_1)、イソクロマン (O_1)、ベン
ゾジオキサン (O_2)、キノリン (N_1)、イソキノリン (N_1)、キノリジン (N_1)、ベン
ゾキサジン ($N_1 O_1$)、ベンゾジアジン (N_2)、ピリドピリジン (N_2)、キノキサリ
ン (N_2)、キナゾリン (N_2)、シンノリン (N_2)、フタラジン (N_2)、ナフチリジン
(N_2)、プテリジン (N_4) から派生する (縮合した 2 つの環を有する) 1 0 員
から派生するものが挙げられる。

【 0 0 5 7 】

すなわち、A は、5 ~ 1 0 員ヘテロアリール基であるとき、上で挙げた基の何れかから
選択されていてよい。

【 0 0 5 8 】

A が 6 員ヘテロアリールである場合、 R^{1A} 基は、NH 基に対してメタまたはパラの何れ
かの場合がある。A が、5 員ヘテロアリールまたは 7 ~ 1 0 員ヘテロアリールである場合
、 R^{1A} 基は、- NH - 基に対して でない。すなわち、A が 5 員ヘテロアリールであるとき
、 R^{1A} 基は、- NH - 基に対して である。

【 0 0 5 9 】

R^{1A}

R^{1A} は、次の構造の 1 つを有してよい。

【 0 0 6 0 】

$CH_2NZ^1Z^3$ 、

$CH(CH_3)NZ^1Z^3$ 、

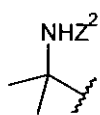
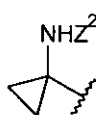
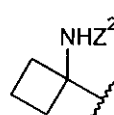
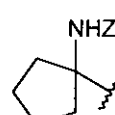
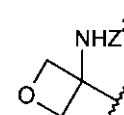
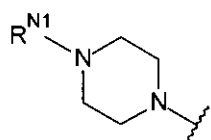
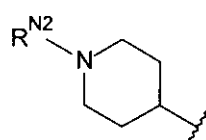
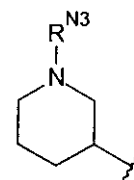
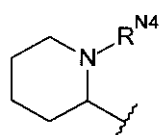
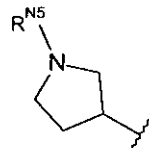
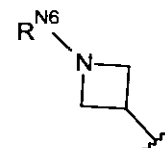
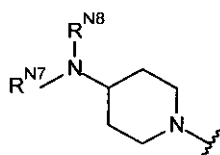
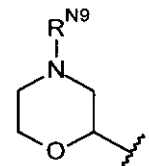
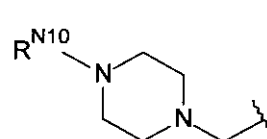
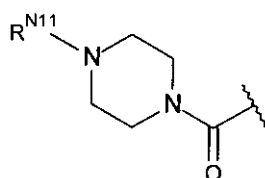
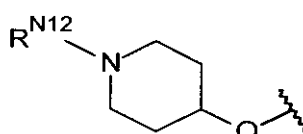
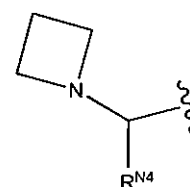
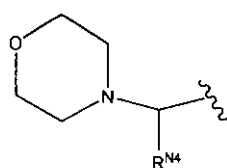
$CH(C_2H_5)NZ^1Z^3$ 、

10

20

30

【化 1 2】

(R^{1X1})(R^{1X2})(R^{1X3})(R^{1X4})(R^{1X5})(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})(R^{1A5})(R^{1A6})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})(R^{1A10})(R^{1A11})(R^{1A12})(R^{1A13})

10

20

30

40

【 0 0 6 1 】

50

式中、

R^{N1} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4} は、Hおよび CH_3 から選択され、

R^{N5} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N6} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N7} および R^{N8} は、Hおよび CH_3 から独立に選択され、

R^{N9} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N10} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N11} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N12} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択される。

【0062】

R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^{N3} 、 R^{N5} 、 R^{N6} 、 R^{N9} 、 R^{N10} 、 R^{N11} 、および R^{N12} はそれぞれ、H、 C_{1-4} アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-イル、プロパ-2-イル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)、 C_{3-4} シクロアルキル(すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル)、およびC(=O)Meから独立に選択される。 R^{N4} 、 R^{N7} 、および R^{N8} はそれぞれ、Hまたはメチルの何れかから独立に選択される。

【0063】

Z^1 は、H、OHで任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-イル、およびプロパ-2-イル)、C(=O)OC $_{1-4}$ アルキル(すなわち、C(=O)O-メチル、C(=O)O-エチル、C(=O)O-プロパ-1-イル、C(=O)O-プロパ-2-イル)、C(=O)O-n-ブチル、C(=O)O-iso-ブチル、C(=O)O-sec-ブチル、C(=O)O-tert-ブチル)およびC(=O)Meから独立に選択される。

【0064】

Z^2 は、H、OHで任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-イル、およびプロパ-2-イル)、C(=O)OC $_{1-3}$ アルキル(すなわち、C(=O)O-メチル、C(=O)O-エチル、C(=O)O-プロパ-1-イルおよびC(=O)O-プロパ-2-イル)およびC(=O)Meから独立に選択される。

【0065】

Z^3 は、Hであり、または Z^1 および Z^3 が、Nと一緒にあって、少なくとも1個のN、および任意に1個のOを含む4~6員ヘテロ環を形成している。少なくとも1個のN、および任意に1個のOを含んでいる適切な4~6員ヘテロ環の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルが挙げられる。

【0066】

R^{1B}

各 R^{1B} 基は、 C_{1-3} アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-イル、およびプロパ-2-イル)、 CF_3 、F、Cl、O- C_{1-3} アルキル(すなわち、メトキシ、エ

10

20

30

40

50

トキシ、プロパ - 1 - オキシ、およびプロパ - 2 - オキシ)、またはCNでよい。こうした基は、NH基に対して になることを除き、Aにおける利用可能などの環位置にあってもよい。2つまでの R^{1B} 基(すなわち1つまたは2つ)が存在してよい。

【0067】

R^{1C}

各 R^{1C} 基は、F、-OH、Cl、O- $C_1 \sim 3$ アルキル(すなわち、メトキシ、エトキシ、プロパ - 1 - オキシ、およびプロパ - 2 - オキシ)、CN、=O、またはC(=O)Meから選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イル、およびプロパ - 2 - イル)でよい。適切な、任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル基の例としては、-CFH₂、-CF₂H、
-CF₃、-CH₂CFH₂、-CH₂CF₂H、-CH₂CF₃、-CFHCH₃、-CF₂CH₃、
-CH₂CH₂CFH₂、-CH₂CH₂CF₂H、-CH₂CH₂CF₃、-CH₂CFHCH₃、
-CH₂CF₂CH₃、-CFHCH₂CH₃、-CF₂CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、
-CH(OH)CH₃、CH(OCH₃)CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OCH₃、
-CH(OH)CH₂CH₃、CH(OCH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₃、
-CH₂CH(OCH₃)CH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、および-C
H₂CH₂CH₂OCH₃が挙げられる。こうした基は、Aにおける利用可能などの環位置において置換をなしてもよい。Aの性質、特に環原子および環ヘテロ原子の数、ならびに R^{1A} が存在するかどうかに応じて、3つまでの R^{1C} 基(すなわち、1、2、または3つ)が存在してよい。

10

20

【0068】

R^2

R^2 は、H、ハロ(すなわち、F、Cl、Br、I)、 $C_1 \sim 4$ アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)、CF₃、CF₂H、CN、およびメトキシから選択される。

【0069】

一部の態様では、ハロ基は、FまたはClの何れかである。

【0070】

R^3

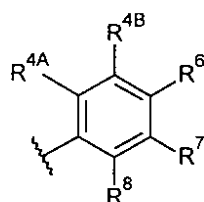
R^3 は、置換フェニルおよび置換6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでいる。

30

【0071】

R^3 は、置換フェニルであるとき、構造：

【化13】



(R^{3a})

40

【0072】

を有し、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、H、F、メチル、およびCF₃から独立に選択される。 R^{4A} および R^{4B} の一方は R^4 であり、他方は、H、F、メチル、およびCF₃から選択され

50

る。

【 0 0 7 3 】

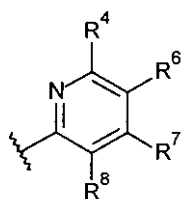
R^3 が置換 6 員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系が、1 または 2 個の N ヘテロ原子を含んでいるとき、 R^3 は、次の基：

ピリジル、ピリダジニル（1，2 - ジアジニル）、ピリミジニル（1，3 - ジアジニル）、およびピラジニル（1，4 - ジアジニル）の何れかから選択されていてよい。

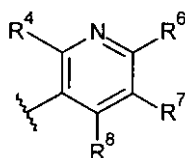
【 0 0 7 4 】

R^3 は、置換 6 員ヘテロアリール基であるとき、次の構造の 1 つを有していてよい。

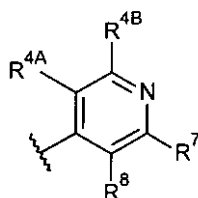
【 化 1 4 】



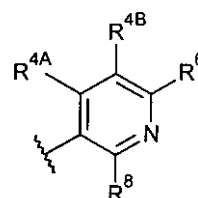
(R^{3b})



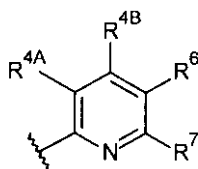
(R^{3c})



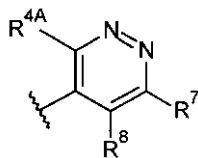
(R^{3d})



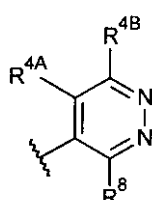
(R^{3e})



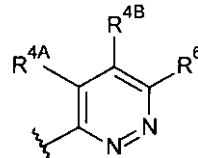
(R^{3f})



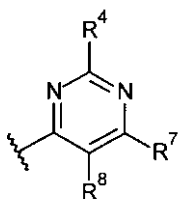
(R^{3g})



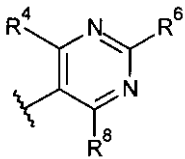
(R^{3h})



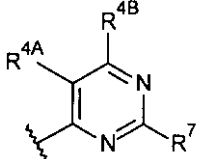
(R^{3i})



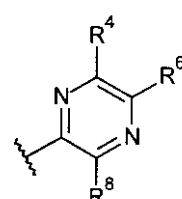
(R^{3j})



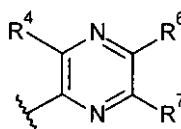
(R^{3k})



(R^{3l})



(R^{3m})



(R^{3n})

【 0 0 7 5 】

ここで、 R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択される。 R^{4A} および R^{4B} （存在する場合）の一方は R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される。

【 0 0 7 6 】

R^4 が - C_2H_4 - 基に対して であるとき、 R^4 は、オルトであると述べてもよい。 R^4

10

20

30

40

50

が - C₂H₄ - 基に対して であるとき、R⁴は、メタであると述べてもよい。

【 0 0 7 7 】

R³上の別の任意の置換基は、F、メチル、およびCF₃から独立に選択される。こうした別の基は、R⁴に占有されることを除き、R³における利用可能などの環位置にあってもよい。R³の性質、特に環ヘテロ原子の数に応じて、4つまでの別の任意の置換基（すなわち、1、2、3または4つ）が存在してよい。

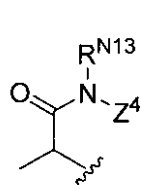
【 0 0 7 8 】

R⁴

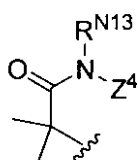
R⁴は、次式の基：

【 化 1 5 】

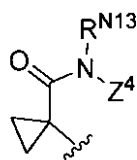
10



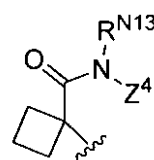
(R^{4a})



(R^{4b})



(R^{4c})



(R^{4d})

20

【 0 0 7 9 】

から選択され、

R^{N13}は、HおよびCH₃から選択され、Z⁴は、H、CH₃、またはOCH₃から選択される。すなわち、R⁴は、

(i) - Y - C (O) NH₂、

(i i) - Y - C (O) NHMe、

(i i i) - Y - C (O) NMe₂、

(i v) - Y - C (O) N (OMe) H、および

(v) - Y - C (O) N (OMe) Me

30

となる場合があり、

Yは、-CHCH₃-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)₂-、およびC₃~5シクロアルキリデンから選択される。

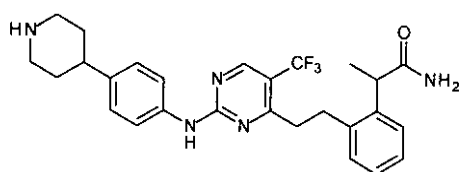
【 0 0 8 0 】

但し書き

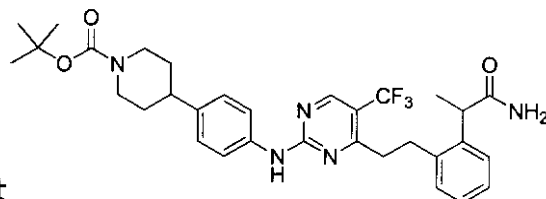
一部の態様では、WO 2012 / 110773の化合物12および155は、本出願から放棄される。

【 化 1 6 】

40



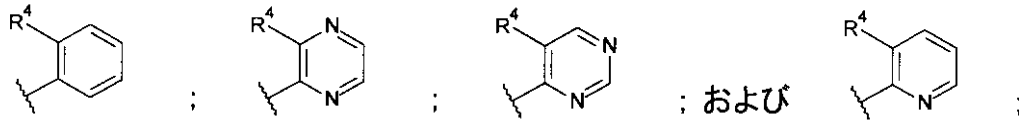
または



【 0 0 8 1 】

他の態様では、本発明の化合物は、参照によりここに援用されるWO 2012 / 110773に記載のものを包含しない。特に、R³が、

【化 1 7】



【 0 0 8 2 】

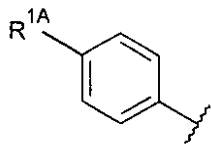
から選択され、

10

R^4 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}13})\text{Z}^4$ であり、

A が、

【化 1 8】

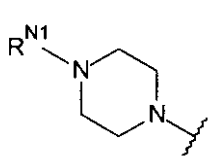
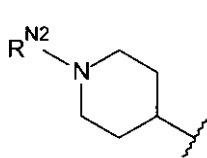
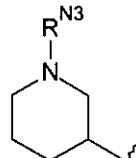
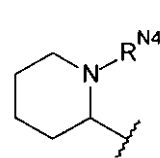


20

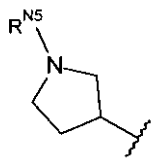
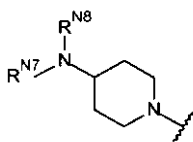
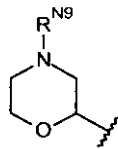
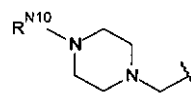
【 0 0 8 3 】

(ここで、 R^{1A} は、

【化 1 9】

(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})

30

(R^{1A5})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})

40

【 0 0 8 4 】

から選択され、

$R^{\text{N}1}$ は、H、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および $\text{C}(\text{O})\text{Me}$ から選択され、

$R^{\text{N}2}$ は、H、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および $\text{C}(\text{O})\text{Me}$ から選択され、

$R^{\text{N}3}$ は、H、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および $\text{C}(\text{O})\text{Me}$ から選択され、

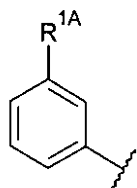
$R^{\text{N}4}$ は、H および CH_3 から選択され、

$R^{\text{N}5}$ は、H、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、および $\text{C}(\text{O})\text{Me}$ から選択され、

$R^{\text{N}7}$ および $R^{\text{N}8}$ は、H および CH_3 から独立に選択され、

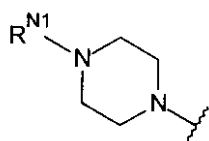
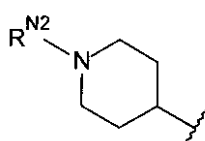
50

R^{N9} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N10} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)
 または
 【化 20】



10

【0085】
 (ここで、 R^{1A} は、
 【化 21】

(R^{1A1})(R^{1A2})

20

【0086】
 であり、
 R^{N1} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、
 R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)
 の何れかであるとき、
 R^2 は、 CF_3 、ハロ、 CF_2H 、および CN からは選択されない。

30

【0087】
 したがって、この但し書きは、 R^4 が $-CH(CH_3)C(O)N(R^{N13})Z^4$ であるとき、すなわち、 Y が $-CH(CH_3)-$ であるときに限り適用される。

【0088】
 別の態様では、第 1 の側面の化合物は、 A がフェニルであるとき、 Y が、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 5$ シクロアルキリデンから選択される、式 (I) の化合物である。

【0089】

他の形態を含める

40

上述のことには、こうした置換基の周知のイオン、塩、溶媒和物、および保護形態が含まれる。たとえば、カルボン酸 ($-COOH$) への言及は、そのアニオン (カルボン酸イオン) 形態 ($-COO^-$)、塩、または溶媒和物、ならびに従来の保護形態も包含する。同様に、アミノ基への言及は、アミノ基のプロトン化形態 ($-N^+HR^1R^2$)、塩、または溶媒和物、たとえば、塩酸塩、ならびにアミノ基の従来の保護形態を包含する。同様に、ヒドロキシル基への言及も、そのアニオン形態 ($-O^-$)、塩、または溶媒和物、ならびにヒドロキシル基の従来の保護形態を包含する。

【0090】

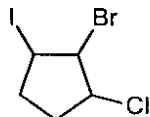
/

用語 および は、ここでは、環上の置換基の相対的な位置を示すのに使用する。疑義

50

を回避するために、その意味を以下の構造で図解する。

【化 2 2】



【0091】

10

式中、ブロモ基は、クロロ基に対して であり、ヨード基は、クロロ基に対して である。

【0092】

異性体、塩、溶媒和物、保護形態、およびプロドラッグ

ある特定の化合物は、限定はしないが、シスおよびトランス形、E および Z 形、c、t、および r 形、エンドおよびエキソ形、R、S、およびメソ形、D および L 形、d および l 形、(+) および (-) 形、ケト、エノール、およびエノレート形、シンおよびアンチ形、シンクリナルおよびアンチクリナル形、 および 形、アキシアルおよびエクアトリアル形、舟、いす、ねじれ、封筒、および半いす形、ならびにこれらの組合せを含めた、1 種以上の特定の幾何、光学、鏡像異性、ジアステレオ異性、エピマー、立体異性、互変異性、配座、またはアノマー形（以下では、一まとめにして「異性体」（または「異性体形」）と呼ぶ）で存在してもよい。

20

【0093】

互変異性体形について以下で論述する場合を除き、ここで使用する用語「異性体」から、構造 (structural) (または構造 (constitutional)) 異性体 (すなわち、単に空間中の原子の位置によるのではなく、むしろ原子間の接続が異なる異性体) は、具体的に除外されることを留意されたい。たとえば、メトキシ基 - OCH₃ への言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル基 - CH₂OH への言及としては解釈されない。同様に、ortho - クロロフェニルへの言及は、その構造異性体である meta - クロロフェニルへの言及としては解釈されない。しかし、構造のクラスへの言及は、そのクラス内に含まれる構造異性体形を適切に包含しうる (たとえば、C₁₋₇ アルキルは、n - プロピルおよび iso - プロピルを包含し、ブチルは、n - 、iso - 、sec - 、および tert - ブチルを包含し、メトキシフェニルは、ortho - 、meta - 、および para - メトキシフェニルを包含する)。

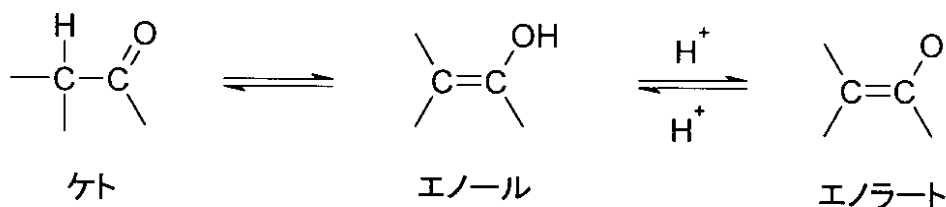
30

【0094】

上記の除外は、たとえば、次の互変異性体対：ケト/エノール (以下で図解する)、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、N - ニトロソ/ヒドロキシアゾ、およびニトロ/ac i - ニトロのように、互変異性体形、たとえば、ケト、エノール、およびエノレート形には関係しない。

40

【化 2 3】



【0095】

50

用語「異性体」には、1つ以上の同位体置換を有する化合物が具体的に含まれることを留意されたい。たとえば、Hは、 ^1H 、 ^2H (D)、および ^3H (T)を含めて、どの同位体形態でもよく、Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含めてどの同位体形態でもよく、Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含めて、どの同位体形態でもよいなど。

【0096】

別段指定しない限り、特定の化合物への言及は、その(完全または部分的)ラセミおよび他の混合物を含めて、こうしたすべての異性体形を包含する。このような異性体形の調製(たとえば、不斉合成)および分離(たとえば、分別結晶およびクロマトグラフィー手段)の方法は、当業界で公知であり、またはここで教示する方法もしくは既知の方法を既知の要領で適合させることにより容易に実現される。

10

【0097】

別段指定しない限り、特定の化合物への言及は、たとえば、以下で論述するとおりの、そのイオン、塩、溶媒和物、および保護形態も包含する。

【0098】

活性化合物の対応する塩、たとえば、薬学的に許容される塩の調製、精製、および/または取扱は、好都合または望ましいといえる。薬学的に許容される塩の例は、B e r g e r a、J . P h a r m . S c i .、66、1~19(1977)において論述されている。

【0099】

たとえば、化合物がアニオン性である、またはアニオンになりうる(たとえば、 $-\text{COOH}$ は $-\text{COO}^-$ になりうる)官能基を有する場合、塩は、適切なカチオンと形成される。適切な無機カチオンの例としては、限定はしないが、アルカリ金属イオン、たとえば、 Na^+ および K^+ 、アルカリ土類カチオン、たとえば、 Ca^{2+} および Mg^{2+} 、ならびに他のカチオン、たとえば、 Al^{3+} が挙げられる。適切な有機カチオンの例としては、限定はしないが、アンモニウムイオン(すなわち、 NH_4^+)および置換アンモニウムイオン(たとえば、 NH_3R^+ 、 NH_2R^{2+} 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)が挙げられる。いくつかの適切な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミン、ならびにアミノ酸、たとえば、リシンおよびアルギニンから導かれるものである。一般的な第四級アンモニウムイオンの一例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

20

30

【0100】

化合物がカチオン性である、またはカチオンになりうる(たとえば、 $-\text{NH}_2$ は、 $-\text{NH}_3^+$ になりうる)官能基を有する場合、塩は、適切なアニオンと形成される。適切な無機アニオンの例としては、限定はしないが、次の無機酸：塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸から導かれるものが挙げられる。適切な有機アニオンの例としては、限定はしないが、次の有機酸：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、パルミチン酸、乳酸、リンゴ酸、パモ酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ケイ皮酸、ビルビン酸、サリチル酸(salicylic acid)、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、フェニルスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタジスルホン酸、シュウ酸、パントテン酸、イセチオン酸、吉草酸、ラクチン酸、およびグルコン酸から導かれるものが挙げられる。適切なポリマーアニオンの例としては、限定はしないが、次のポリマー酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロースから導かれるものが挙げられる。

40

【0101】

活性化合物の対応する溶媒和物の調製、精製、および/または取扱は、好都合または望ましいといえる。用語「溶媒和物」は、ここでは、溶質(たとえば、活性化合物、活性化合物の塩)と溶媒の錯体を指すのに、従来の意味で使用する。溶媒が水である場合、溶媒和物は、好都合に、水和物、たとえば、一水和物、二水和物、三水和物などと呼んでもよ

50

い。

【0102】

化学的に保護された形での活性化合物の調製、精製、および/または取扱は、好都合または望ましいといえる。ここで使用する用語「化学的に保護された形態」は、1つ以上の反応性官能基が、望ましくない化学反応から保護されている、すなわち、被保護または保護基（被マスキングもしくはマスキング基または被ブロックもしくはブロック基としても知られる）の形である、化合物に関係する。反応性官能基を保護することにより、保護されていない他の反応性官能基が関与する反応を、被保護基に影響を及ぼすことなく実施することができ、保護基は、通常は後続の工程において、分子の残りの部分に実質的に影響を及ぼすことなく除去することができる。たとえば、Protective Group
s in Organic Synthesis (T. GreenおよびP. Wuts、
Wiley、1999)を参照されたい。

10

【0103】

たとえば、ヒドロキシ基は、エーテル(-OR)またはエステル(-OC(=O)R)として、たとえば、t-ブチルエーテル、ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、もしくはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル、トリメチルシリルもしくはt-ブチルジメチルシリルエーテル、またはアセチルエステル(-OC(=O)CH₃、-OAc)として保護してもよい。

【0104】

たとえば、アルデヒドまたはケトン基は、カルボニル基(>C=O)が、たとえば第一級アルコールとの反応によってジエーテル(>C(OR)₂)に変換されている、それぞれアセタールまたはケタールとして保護してもよい。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下で大幅に過剰の水を使用して加水分解することにより、容易に再生する。

20

【0105】

たとえば、アミン基は、たとえば、アミドまたはウレタンとして、たとえば、メチルアミド(-NHCO-CH₃)、ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz)、t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₃、-NH-Boc)、2-ピフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Tr oc)、アリルオキシアミド(-NH-Allo c)、2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)、または適切な場合では、N-オキシド(>NO・)として保護してもよい。

30

【0106】

たとえば、カルボン酸基は、エステルとして、たとえば、C₁-₇アルキルエステル(たとえば、メチルエステル、t-ブチルエステル)、C₁-₇ハロアルキルエステル(たとえば、C₁-₇トリハロアルキルエステル)、トリC₁-₇アルキルシリル-C₁-₇アルキルエステル、もしくはC₅-₂₀アリール-C₁-₇アルキルエステル(たとえば、ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル)として、またはアミドとして、たとえば、メチルアミドとして保護してもよい。

40

【0107】

たとえば、チオール基は、チオエーテル(-SR)として、たとえば、ベンジルチオエーテル、アセトアミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)として保護してもよい。

【0108】

プロドラッグの形での活性化合物の調製、精製、および/または取扱は、好都合または望ましいといえる。ここで使用する用語「プロドラッグ」は、(たとえばin vivoで)代謝されたとき、所望の活性化合物を生じる化合物に関係する。通常、プロドラッグは、不活性である、または活性化合物より活性が低い、有利な取扱、投与、または代謝

50

特性が得られることもある。たとえば、あるプロドラッグは、活性化合物のエステル（たとえば、生理学的に許容される代謝的に不安定なエステル）である。代謝の際、エステル基（ $-C(=O)OR$ ）は切断されて、活性薬物を与える。このようなエステルは、たとえば、親化合物中のカルボン酸基（ $-C(=O)OH$ ）の何れかを、適切な場合、親化合物中に存在する他の何れかの反応性基を事前に保護しながらエステル化した後、必要なら脱保護することにより生成してもよい。そのような代謝的に不安定なエステルの例としては、Rが、C₁～7アルキル（たとえば、 $-Me$ 、 $-Et$ ）、C₁～7アミノアルキル（たとえば、アミノエチル、2-（N,N-ジエチルアミノ）エチル、2-（4-モルホリノ）エチル）、およびアシルオキシ-C₁～7アルキル（たとえば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル、たとえば、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、1-アセトキシエチル、1-（1-メトキシ-1-メチル）エチル-カルボニル（carbonyl）オキシエチル、1-（ベンゾイルオキシ）エチル、イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル、1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル、シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル、1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル、シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル、1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル、（4-テトラヒドロピラニルオキシ）カルボニルオキシメチル、1-（4-テトラヒドロピラニルオキシ）カルボニルオキシエチル、（4-テトラヒドロピラニル）カルボニルオキシメチル、および1-（4-テトラヒドロピラニル）カルボニルオキシエチル）であるものが挙げられる。

10

【0109】

20

また、あるプロドラッグは、酵素により活性化されて、活性化合物、またはさらなる化学反応の後に活性化合物を生じる化合物を与える。たとえば、プロドラッグは、糖誘導体もしくは他の配糖体複合物でもよく、またはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

【0110】

選択性

他のキナーゼ、たとえば、FAKおよび/またはVEGFR2に優る、VEGFR3の阻害に対する化合物の選択性は、細胞検定結果によって証明することができる（たとえば、以下で記載するVEGFR3およびVEGFR2検定を参照されたい）。

【0111】

さらなる態様

30

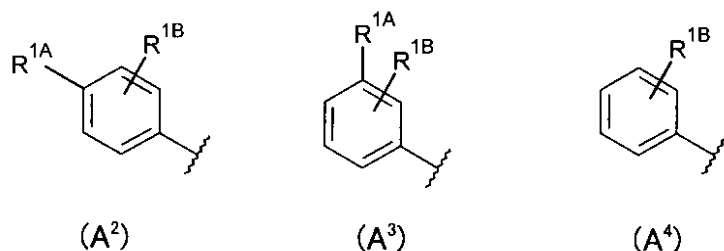
次の態様および優先傾向は、適宜、互いに組み合わせてもよい。

【0112】

A

一部の態様では、Aは、任意に置換されていてもよいフェニルであり、構造：

【化24】



40

【0113】

を有する場合があり、R^{1B}基は、化合物の残部への接続点に対して になることはない。

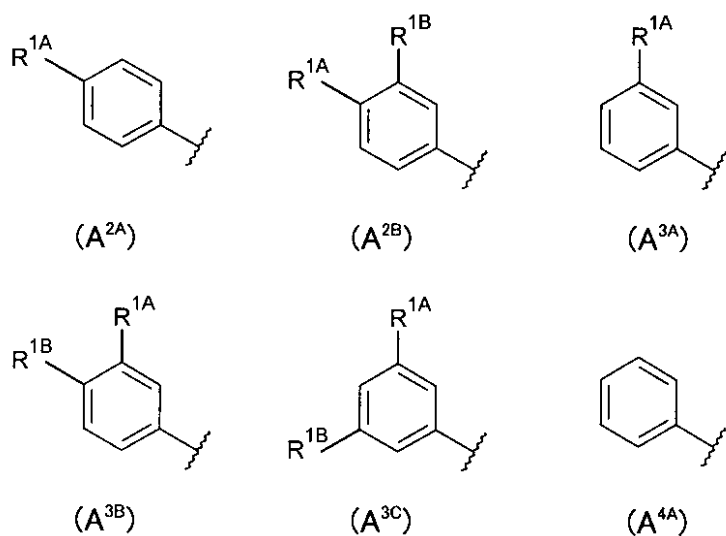
【0114】

こうした態様では（すなわち、Aがフェニルであるとき）、R^{1B}置換基が存在しないか

50

、または単一の R^{1B} 置換基が存在するかの何れかであることが好ましいといえる。単一の R^{1B} 置換基が存在する場合、 R^{1B} 置換基は、メタまたはパラでよく、そのとおりに、別の好ましい A 基として、

【化 2 5】



10

20

【0115】

が挙げられる。

【0116】

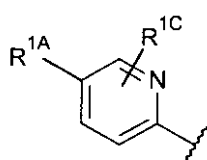
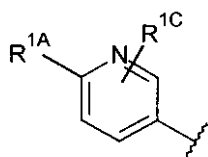
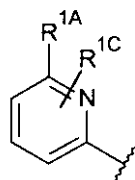
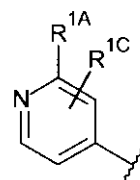
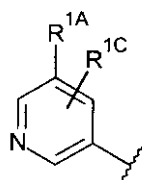
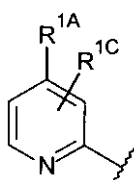
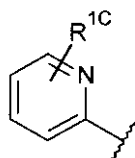
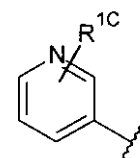
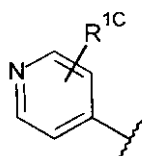
一部の態様では、A は、任意に置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール基である。6 員ヘテロアリール基としては、限定はしないが、ピリジル、イソオキサジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

【0117】

こうした態様において、A は、ピリジルであることが好ましいといえ、構造：

30

【化 2 6】

(A⁵)(A⁶)(A⁷)(A⁸)(A⁹)(A¹⁰)(A¹¹)(A¹²)(A¹³)

10

20

【 0 1 1 8 】

を有する場合がある。

【 0 1 1 9 】

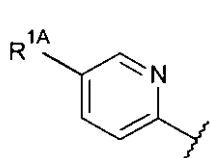
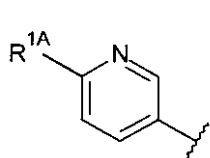
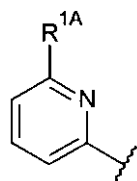
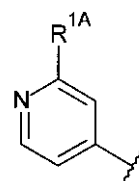
こうした態様において、 R^{1A} が存在するとき、 R^{1C} は、オキソ(=O)基でないことが好ましい。これらの構造の中では、 A^6 が一層好ましいといえる。

30

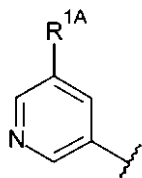
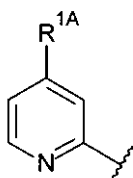
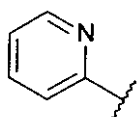
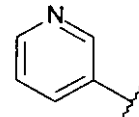
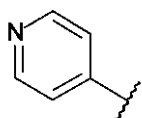
【 0 1 2 0 】

一部の態様では(すなわち、 A が6員ヘテロアリアル基であるとき)、 R^{1C} 置換基が存在しない場合がある。したがって、 A がピリジルであり、 R^{1C} 基が存在しないとき、 A は、構造：

【化 2 7】

(A^{5A})(A^{6A})(A^{7A})(A^{8A})

10

(A^{9A})(A^{10A})(A^{11A})(A^{12A})(A^{13A})

20

【 0 1 2 1】

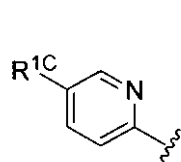
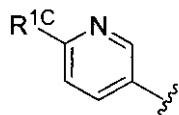
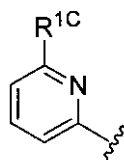
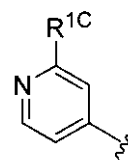
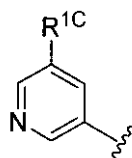
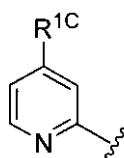
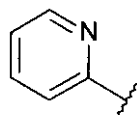
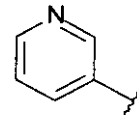
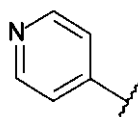
を有する場合がある。これらの構造の中では、A^{6A}が一層好ましいといえる。

【 0 1 2 2】

他の態様では（すなわち、Aが6員ヘテロアリアル基であるとき）、R^{1A}置換基が存在しなくてもよい。したがって、Aがピリジルであり、R^{1C}基が存在しないとき、ピリジル基は、無置換でもよいし、またはピリジル基は、1つ以上のR^{1C}基を有していてもよい。ピリジル基は、次の構造の1つを有していてもよい。

30

【化 2 8】

(A^{5A1})(A^{6A1})(A^{7A1})(A^{8A1})(A^{9A1})(A^{10A1})(A^{11A1})(A^{12A1})(A^{13A1})

10

20

【0 1 2 3】

これらの構造の中では、A^{6A1}が一層好ましいといえる。

【0 1 2 4】

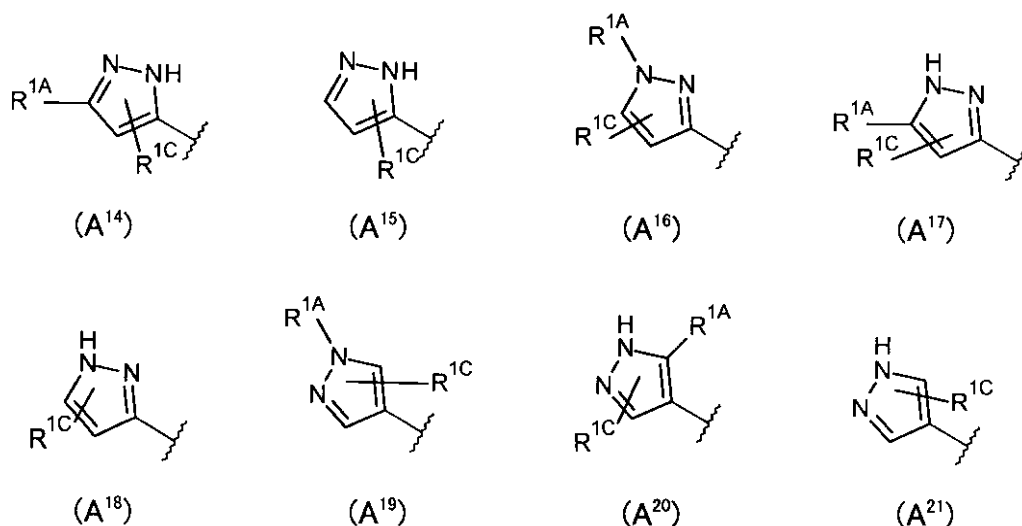
一部の態様では、Aは、任意に置換されていてもよい5員ヘテロアリアル基である。5員ヘテロアリアル基としては、限定はしないが、ピロリル、フラニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルが挙げられる。

30

【0 1 2 5】

こうした態様において、Aは、ピラゾリルであることが好ましいといえ、構造：

【化 2 9】



10

【 0 1 2 6】

20

を有する場合がある。

【 0 1 2 7】

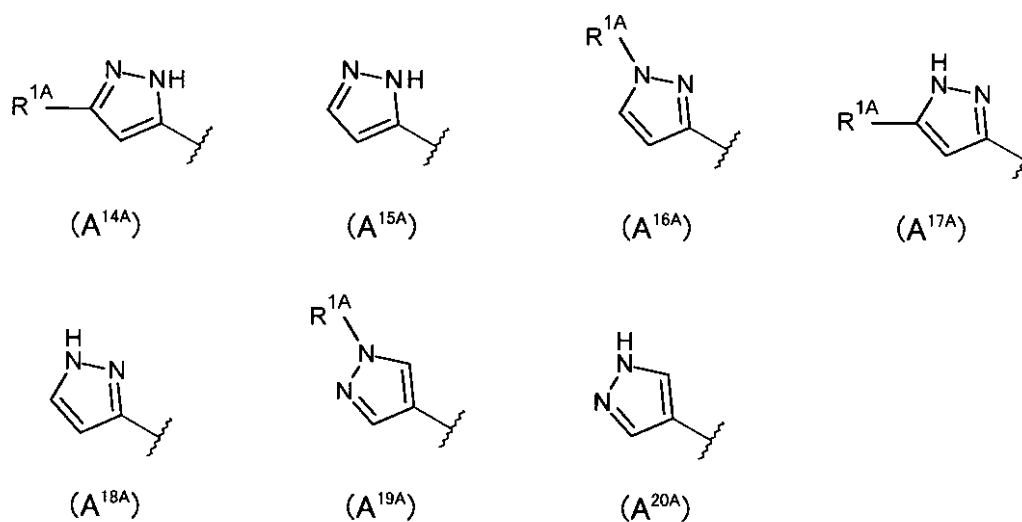
こうした態様において、R^{1C}は、オキソ(=O)基でないことが好ましい。これらの構造の中で、A¹⁶およびA¹⁸が一層好ましいといえる。

【 0 1 2 8】

一部の態様では(すなわち、Aが5員ヘテロアリール基であるとき)、R^{1C}置換基が存在しない場合がある。したがって、Aがピラゾリルであり、R^{1C}基が存在しないとき、Aは、構造：

【化 3 0】

30



40

【 0 1 2 9】

を有していてよい。これらの構造の中で、A^{19A}が一層好ましいといえる。

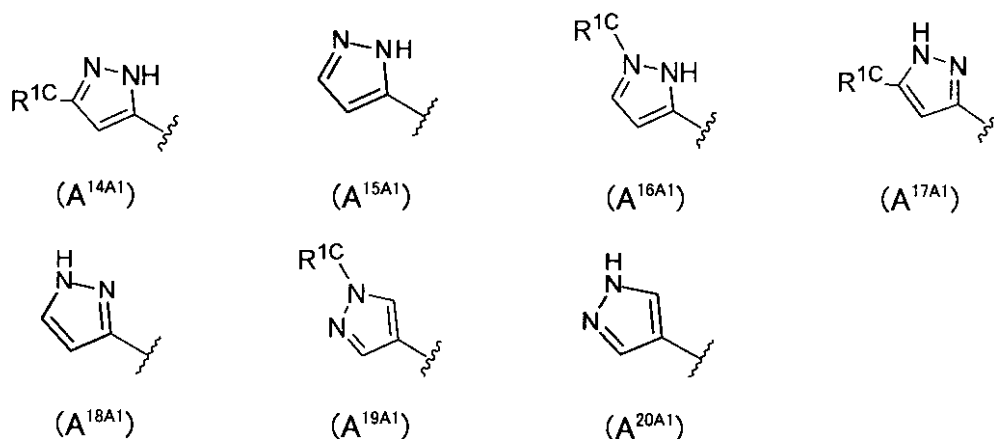
【 0 1 3 0】

他の態様では(すなわち、Aが5員ヘテロアリール基であるとき)、R^{1A}置換基が存在

50

しなくてもよい。したがって、Aがピラゾリルであり、 R^{1C} 基が存在しないとき、ピラゾリル基は、無置換でもよいし、またはピラゾリル基は、1つ以上の R^{1C} 基を有していてもよい。ピラゾリル基は、次の構造の1つを有してよい。

【化31】



10

【0131】

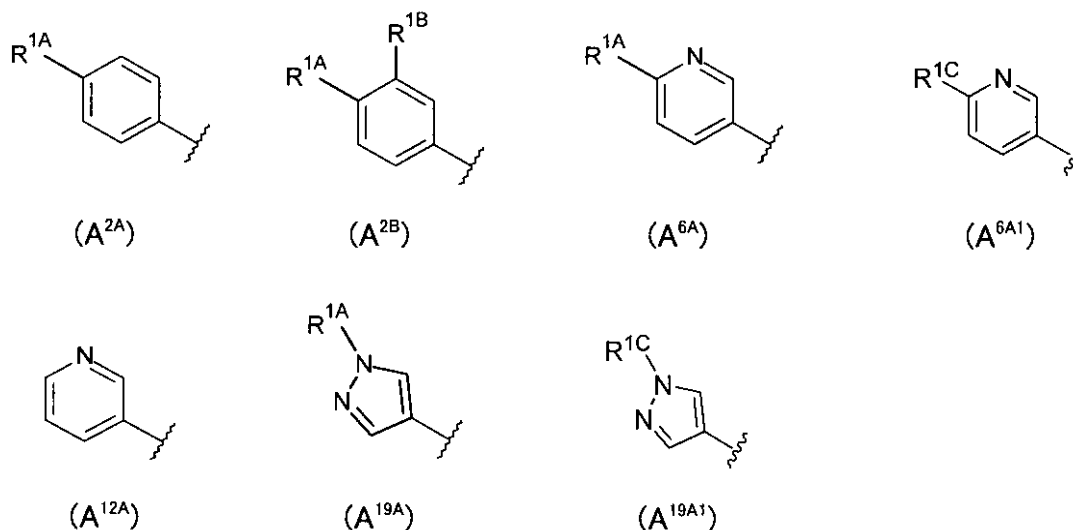
これらの構造の中では、A^{19A1}が一層好ましいといえる。

20

【0132】

したがって、Aの、特に好ましい構造としては、

【化32】



30

40

【0133】

が挙げられる。

【0134】

R^{1A}

R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ である一部の態様では、 R^{C1} は、Hおよび C_{1-2} アルキルから選択され、 Z^1 は、

(i) H、

(ii) OHで任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、好ましくはMe、またはC

50

$\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、

(i i i) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、好ましくは $\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ または $\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ 、および

(i v) $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$

のいずれか 1 つでよく、

Z^3 は、 H でもよく、または Z^1 および Z^3 が、これらが結合している N と一緒になって、1 個の N 、および任意に 1 個の O を含んでいる、4 ~ 6 員ヘテロ環を形成している。

【 0 1 3 5 】

こうした態様の一部において、 Z^1 は、 H 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ から選択されるものでよく、 Z^3 は、 H でよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、 CH_2NH_2 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、および $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ から選択される。

10

【 0 1 3 6 】

R^{1A} が $\text{CH}(\text{R}^{\text{C}1})\text{NZ}^1\text{Z}^3$ である一部の態様では、 $\text{R}^{\text{C}1}$ は、 H およびメチルから選択されるものでよく、 Z^3 は、 H でよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、 CH_2NHZ^1 および $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHZ}^1$ から選択される。

【 0 1 3 7 】

R^{1A} が $\text{CH}(\text{R}^{\text{C}1})\text{NHZ}^1$ である一部の態様では、 Z^1 は、 H および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ から選択されるものでよく、 $\text{R}^{\text{C}1}$ は、 H およびメチルから選択されるものでよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、 CH_2NH_2 、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、および $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ から選択される。

20

【 0 1 3 8 】

R^{1A} が $\text{CH}(\text{R}^{\text{C}1})\text{NZ}^1\text{Z}^3$ である一部の態様では、 Z^1 および Z^3 は、これらが結合している N と一緒になって、1 個の N 、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ~ 6 員ヘテロ環を形成していてもよい。こうした態様において、 R^{1A} は、たとえば、アゼチジニルまたはモルホリニルである。

【 0 1 3 9 】

R^{1A} が XNHZ^2 である一部の態様では、 Z^2 は、

(i) H 、

(i i) OH で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、好ましくは Me または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、

30

(i i i) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ アルキル、好ましくは $\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、および

(i v) $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$

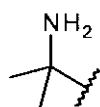
の何れか 1 つでよい。

【 0 1 4 0 】

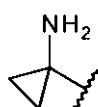
R^{1A} が XNHZ^2 である一部の態様では、 Z^2 は、 H でよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、構造：

【 化 3 3 】

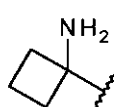
40



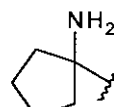
($\text{R}^{1\text{X}1\text{A}}$)



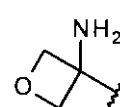
($\text{R}^{1\text{X}2\text{A}}$)



($\text{R}^{1\text{X}3\text{A}}$)



($\text{R}^{1\text{X}4\text{A}}$)



($\text{R}^{1\text{X}5\text{A}}$)

【 0 1 4 1 】

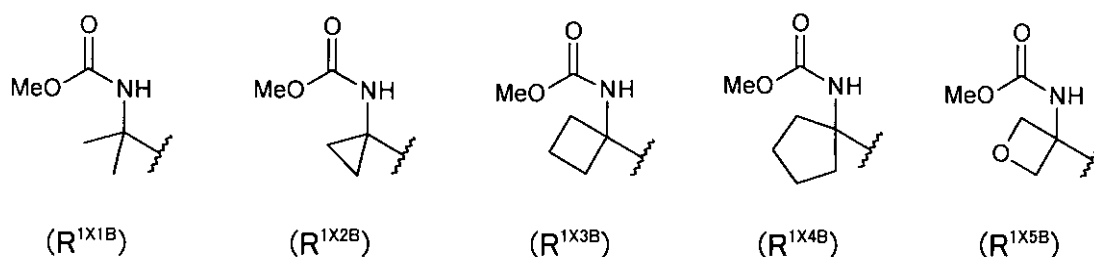
を有する。

【 0 1 4 2 】

50

R^{1A} が $XNHZ^2$ である一部の態様では、 Z^2 は、 $C(=O)OMe$ でよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、構造：

【化34】



10

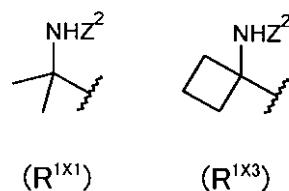
【0143】

を有する。

【0144】

R^{1A} が $XNHZ^2$ である一部の態様では、 X は、 CMe_2 およびシクロブチリデンから選択されるものでよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、構造：

【化35】



20

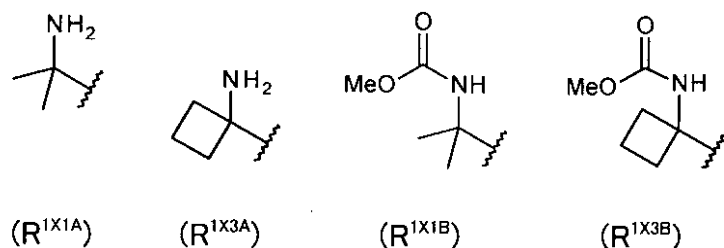
【0145】

を有する。

【0146】

R^{1A} が $XNHZ^2$ である一部の態様では、 Z^2 は、 H および $C(=O)OMe$ から選択されるものでよく、 X は、 CMe_2 およびシクロブチリデンから選択されるものでよい。したがって、こうした態様において、 R^{1A} は、構造：

【化36】



40

【0147】

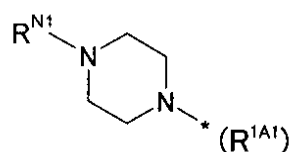
を有する。

【0148】

一部の態様では、 R^{1A} は、

50

【化 3 7】



【 0 1 4 9】

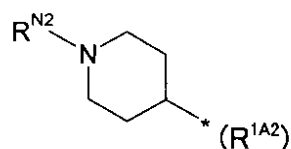
であり、 R^{N1} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル）、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル）、およびC(=O)Meから選択される。こうした態様のあるものでは、 R^{N1} は、C(=O)Meであることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N1} は、H、メチル、またはエチルであることが好ましいといえる。

10

【 0 1 5 0】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化 3 8】



20

【 0 1 5 1】

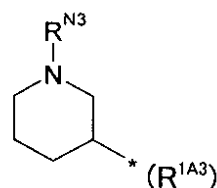
であり、 R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル）、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル）、およびC(=O)Meから選択される。こうした態様のあるものでは、 R^{N2} は、C(=O)Meであることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N2} は、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルであることが好ましいといえる。

30

【 0 1 5 2】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化 3 9】



40

【 0 1 5 3】

であり、 R^{N3} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル）、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シク

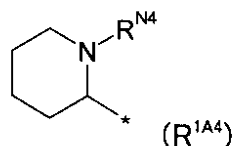
50

ロブチル)、および $C(=O)Me$ から選択される。こうした態様の一部では、 R^{N3} は、 $C(=O)Me$ であることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N3} は、 H 、メチル、またはエチル、より好ましくは H またはメチルであることが好ましいといえる。

【0154】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化40】



10

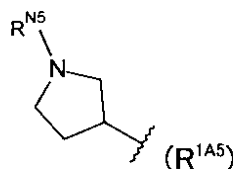
【0155】

であり、 R^{N4} は、 H またはメチルから選択される。こうした態様の一部では、 R^{N4} は、 H であることが好ましいといえる。

【0156】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化41】



20

【0157】

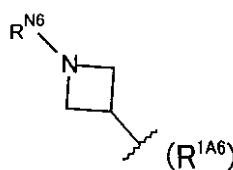
であり、 R^{N5} は、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-イルおよびプロパ-2-イル、 n -ブチル、 i so-ブチル、 s ec-ブチル、 t ert-ブチル)、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル(すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル)、および $C(=O)Me$ から選択される。こうした態様の一部では、 R^{N5} は、 $C(=O)Me$ であることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N5} は、 H 、メチル、またはエチル、より好ましくは H またはメチルであることが好ましいといえる。

30

【0158】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化42】



40

【0159】

であり、 R^{N6} は、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-イルお

50

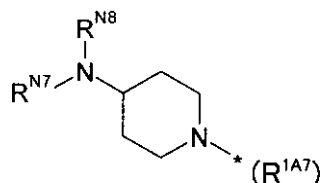
よびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i s o* - ブチル、*s e c* - ブチル、*t e r t* - ブチル)、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル(すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル)、および $C(=O)Me$ から選択される。こうした態様の一部において、 R^{N6} は、 $C(=O)Me$ であることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N6} は、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルであることが好ましいといえる。

【0160】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化43】

10



【0161】

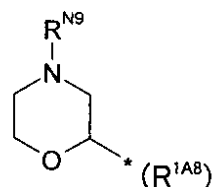
であり、 R^{N7} および R^{N8} は、両方ともHまたは両方ともメチルである。こうした態様の一部では、 R^{N7} および R^{N8} は、両方ともHであることが好ましいといえる。

20

【0162】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化44】



30

【0163】

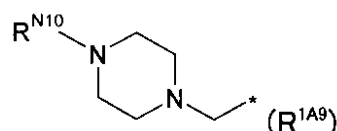
であり、 R^{N9} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i s o* - ブチル、*s e c* - ブチル、*t e r t* - ブチル)、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル(すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル)、および $C(=O)Me$ から選択される。こうした態様の一部では、 R^{N9} は、 $C(=O)Me$ であることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N9} は、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルであることが好ましいといえる。

40

【0164】

一部の態様では、 R^{1A} は、

【化45】



50

【 0 1 6 5 】

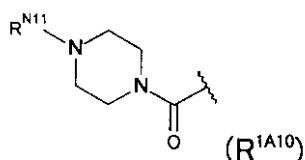
であり、 R^{N10} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル）、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル）、およびC(=O)Meから選択される。こうした態様の一部では、 R^{N10} は、C(=O)Meであることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N10} は、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルであることが好ましいといえる。

【 0 1 6 6 】

一部の態様では、 R^{1A} は、

10

【 化 4 6 】



【 0 1 6 7 】

20

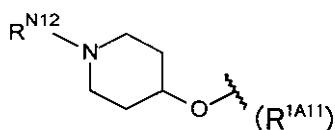
であり、 R^{N11} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル）、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル）、およびC(=O)Meから選択される。こうした態様の一部では、 R^{N11} は、C(=O)Meであることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N11} は、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルであることが好ましいといえる。

【 0 1 6 8 】

一部の態様では、 R^{1A} は、

30

【 化 4 7 】



【 0 1 6 9 】

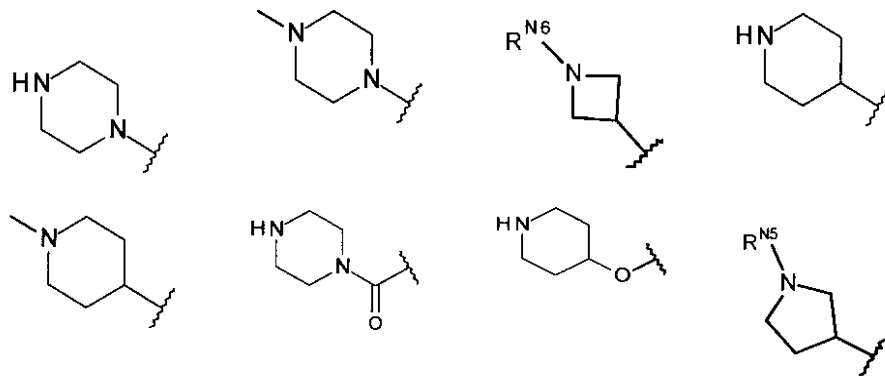
40

であり、 R^{N12} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル（すなわち、メチル、エチル、プロパ - 1 - イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル）、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（すなわち、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル）、およびC(=O)Meから選択される。こうした態様の一部では、 R^{N12} は、C(=O)Meであることが好ましいといえる。こうした態様の他のものでは、 R^{N12} は、H、メチル、またはエチル、より好ましくはHまたはメチルであることが好ましいといえる。

【 0 1 7 0 】

特に好ましい R^{1A} 基としては、

【化 4 8】



10

【 0 1 7 1】

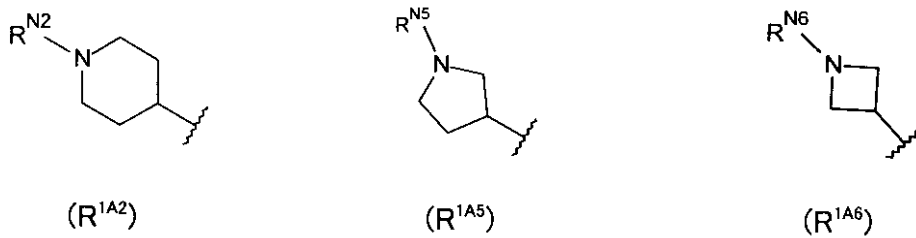
が挙げられる。

【 0 1 7 2】

一部の態様では、 R^{1A} は、 R^{1A2} および R^{1A6} ：

【化 4 9】

20



30

【 0 1 7 3】

から選択され、式中、

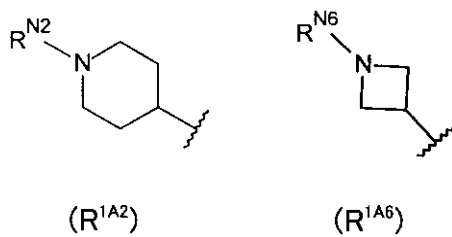
 R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、 R^{N5} は、Hおよびメチルから選択され、 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択される。

【 0 1 7 4】

一部の態様では、 R^{1A} は、 R^{1A2} および R^{1A6} ：

【化 5 0】

40



50

【 0 1 7 5】

から選択され、式中、

R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、
 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択される。

【0176】

R^{1B}

一部の態様では、 R^{1B} 置換基は、存在しない。

【0177】

一部の態様では、 R^{1B} は、好ましくは $C_1 \sim 3$ アルキル、より好ましくはメチルである。

【0178】

一部の態様では、単一の R^{1B} 置換基が存在する。 R^{1B} 置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 CF_3 、F、Cl、O- ($C_1 \sim 3$ アルキル)、およびCNでよい。こうした態様の一部では、
 R^{1B} 置換基は、好ましくは $C_1 \sim 3$ アルキル、より好ましくはメチルである。

10

【0179】

R^{1C}

一部の態様では、 R^{1C} 置換基は、存在しない。

【0180】

R^{1C} 置換基が存在する態様では、各 R^{1C} 置換基は、
 (i) F、OH、およびOMeから選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、
 (ii) F、
 (iii) Cl、
 (iv) O- ($C_1 \sim 3$ アルキル)、
 (v) CN、
 (vi) = O、および
 (vii) C(=O)Me
 から独立に選択される。

20

【0181】

一部の態様では、各 R^{1C} 置換基は、
 (i) F、OH、およびOMeから選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、
 (ii) O- ($C_1 \sim 3$ アルキル)、
 (v) CN、および
 (vii) C(=O)Me
 から独立に選択される。

30

【0182】

他の態様では、 R^{1C} は、好ましくは、1個～3個のF原子で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、より好ましくはメチルまたは CF_3 である。

【0183】

一部の態様では、単一の R^{1C} 置換基が存在する。単一の R^{1C} 置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 CF_3 、F、Cl、O- ($C_1 \sim 3$ アルキル)、CN、C(=O)Me、および=Oでよい。こうした態様の一部において、 R^{1C} 置換基は、好ましくは、1個～3個のF置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、より好ましくはメチルまたは CF_3 である。

40

【0184】

R^2

一部の態様では、 R^2 は、Hである。

【0185】

一部の態様では、 R^2 は、ハロ(すなわち、F、Cl、Br、I)である。こうした態様の一部において、ハロ基は、FまたはClの何れかである。

【0186】

一部の態様では、 R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル(すなわち、メチル、エチル、プロパ-1-

50

イルおよびプロパ - 2 - イル、*n* - ブチル、*i* s o - ブチル、*s* e c - ブチル、*t* e r t - ブチル)である。こうした態様の一部において、 $C_1 - 4$ アルキル基は、メチルまたはエチルであり、メチルが好ましいといえる。

【0187】

一部の態様では、 R^2 は、 CF_3 および CF_2H から選択される。こうした態様の一部において、 R^2 は、 CF_3 である。

【0188】

一部の態様では、 R^2 は、 CN である。

【0189】

一部の態様では、 R^2 は、メトキシである。

10

【0190】

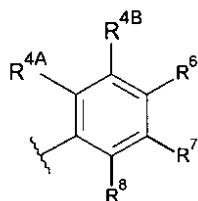
一部の態様では、 R^2 は、 CF_3 および Cl から選択される。

【0191】

R^3

一部の態様では、 R^3 は、置換フェニルであり、したがって、構造：

【化51】



(R^{3a})

20

【0192】

を有し、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択される。 R^{4A} および R^{4B} の一方は、 R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される。こうした態様の一部では、 R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 は、すべてHである。こうした態様の他のものでは、 R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、 R^6 、 R^7 、および R^8 の1つは、Hでなく、したがって、F、メチル、または CF_3 である。Hでない基は、好ましくは、 R^6 または R^7 でよい。

30

【0193】

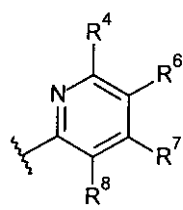
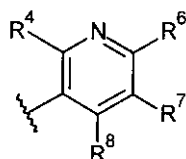
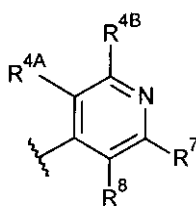
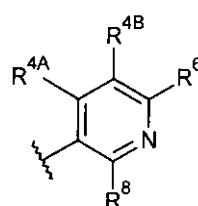
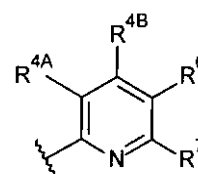
一部の態様では、 R^3 は、置換フェニルであり、 R^{4B} 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、すべてHであり、 R^{4A} は、 R^4 である。

【0194】

一部の態様では、 R^3 は、置換6員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでいる。こうした態様において、 R^3 は、ピリジルであることが好ましいといえ、構造：

40

【化 5 2】

(R^{3b})(R^{3c})(R^{3d})(R^{3e})(R^{3f})

10

【0195】

を有する場合があり、 R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択される。 R^{4A} および R^{4B} （存在する場合）の一方は、 R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される。これらの構造の中で、 R^{3d} および R^{3e} が好ましいといえる。こうした態様の一部では、 R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）は、すべてHである。こうした態様の他のものでは、 R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、 R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）の1つは、Hでなく、したがって、F、メチル、または CF_3 である。一部の態様では、F置換基は、環窒素原子に対してでないことが好ましいといえる。

20

【0196】

 R^4

一部の態様では、 R^4 は、 $-C_2H_4-$ 基に対してである。一部の態様では、 R^4 は、 $-C_2H_4-$ 基に対してである。

【0197】

基 R^4 は、 $-Y-C(O)(R^{N13})Z^4$ である。

【0198】

一部の態様では、 R^{N13} は、Hである。

30

【0199】

他の態様では、 R^{N13} は、Meである。

【0200】

一部の態様では、 Z^4 は、Hである。

【0201】

他の態様では、 Z^4 は、Meである。

【0202】

他の態様では、 Z^4 は、OMeである。

【0203】

Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 C_3-5 シクロアルキリデンのいずれかである場合がある。

40

【0204】

一部の態様では、Yは、 $CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3-5 シクロアルキリデンから選択される。

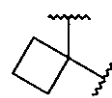
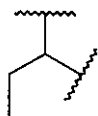
【0205】

一部の態様では、Yは、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3-5 シクロアルキリデンから選択される。

【0206】

一部の態様では、Yは、 $Y^a \sim Y^e$ ：

【化 5 3】

(Y^a)(Y^b)(Y^c)(Y^d)(Y^e)

10

【 0 2 0 7 】

から選択される。

【 0 2 0 8 】

一部の態様では、Y は、Y^b、Y^c、Y^d、および Y^e から選択される。

20

【 0 2 0 9 】

他の態様では、Y は、Y^a、Y^b、Y^c、および Y^e から選択される。

【 0 2 1 0 】

一部の態様では、Y は、Y^a、Y^c、Y^d、および Y^e から選択される。

【 0 2 1 1 】

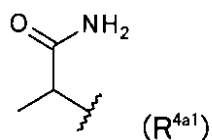
一部の態様では、R⁴ は、- Y' - C(O)NH₂ であり、Y' は、- C(CH₃)₂ - 、
- CH(CH₂CH₃) - 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される。

【 0 2 1 2 】

一部の態様では、R⁴ は、

30

【化 5 4】

(R^{4a1})

【 0 2 1 3 】

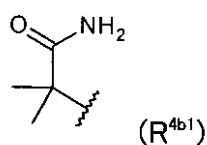
である。

40

【 0 2 1 4 】

一部の態様では、R⁴ は、

【化 5 5】



【 0 2 1 5 】

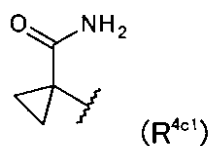
10

である。

【 0 2 1 6 】

一部の態様では、R⁴は、

【化 5 6】



20

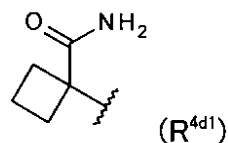
【 0 2 1 7 】

である。

【 0 2 1 8 】

一部の態様では、R⁴は、

【化 5 7】



30

【 0 2 1 9 】

である。

【 0 2 2 0 】

本発明の一部の態様では、化合物は、

A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

40

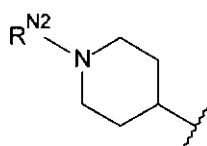
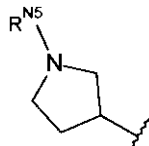
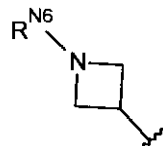
A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対してでない置換基 R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、

(i) CH (R^{C1}) N Z¹ Z³ (ここで、R^{C1} は、H、C₁ ~ 2 アルキルから選択され、Z¹ は、H、および C (= O) O C₁ ~ 4 アルキルもしくは C (= O) Me で置換されている C₁ ~ 3 アルキルから選択され、Z³ は、H であり、または Z¹ および Z³ は、これらが結合している N と一緒になって、1 個の N、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ~ 6 員ヘテロ環を形成している)、

(i i i)

50

【化 5 8】

(R^{1A2})(R^{1A5})(R^{1A6})

10

【0221】

から選択される基(式中、

R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N5} は、Hおよび $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

20

(i) F、OH、および $O - (C_1 \sim 3$ アルキル)から独立に選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、

(ii) $O - (C_1 \sim 3$ アルキル)、

(ii) CN、および

(iii) $C(=O)Me$

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 Fをさらに有していてもよく、

30

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hであり、 Z^4 は、Hである、

第1の側面の式(I)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである式(Ia)の化合物である。

【0222】

本発明の一部の態様では、化合物は、

Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

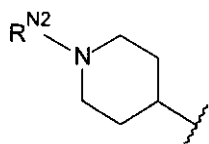
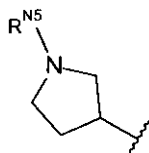
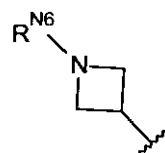
40

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、および $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C(=O)Me$ で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、 Z^3 は、Hである)、

(iii)

【化 5 9】

(R^{1A2})(R^{1A5})(R^{1A6})

10

【0223】

から選択される基(式中、

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

R^{N5} は、Hおよび C_1 アルキルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は

20

(i) F、OH、または $O-(C_{1-3}$ アルキル) から独立に選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

(ii) $O-(C_{1-3}$ アルキル)、

(ii) CN、および

(iii) $C(=O)Me$

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 Fをさらに有していてもよく、

30

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_{3-4} シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hであり、 Z^4 は、Hである、

第1の側面の式(I)および上で規定した式(Ia)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、式(Ib)の化合物である。

【0224】

本発明の一部の態様では、化合物は、

Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

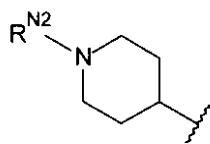
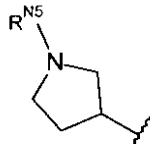
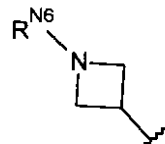
40

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} はメチルであり、 Z^1 はHであり、 Z^3 はHである)、

(iii)

【化 6 0】

(R^{1A2})(R^{1A5})(R^{1A6})

10

【0225】

から選択される基（式中、

R^{N2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N5} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H である）

から選択され、

A が、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基であるとき、A は、NH 基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

20

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、ハロおよび CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、およびシクロプロピリデンから選択され、 R^{N13} は、H であり、 Z^4 は、H である、

30

第 1 の側面の式 (I) および上で規定した式 (Ia) および (Ib) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、式 (Ic) の化合物である。

【0226】

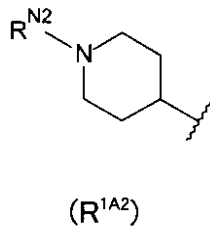
本発明の一部の態様では、化合物は、

A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

40

【化 6 1】



10

【 0 2 2 7】

であり、

R^{N2} は、メチルであり、

A が、任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基であるとき、A は、NH 基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、 Cl および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対してである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

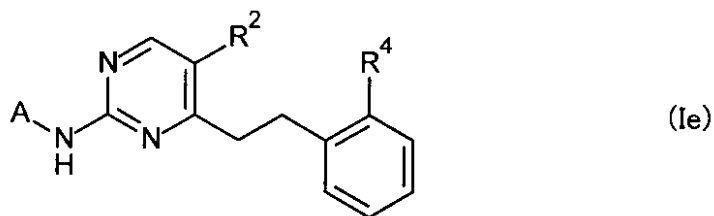
R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ および C_3 シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、H であり、 Z^4 は、H である、

第 1 の側面の式 (I) および上で規定した式 (I a) ~ (I c) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、式 (I d) の化合物である。

【 0 2 2 8】

本発明の一部の態様では、化合物は、式 (I e) のもの、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ：

【化 6 2】



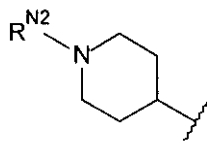
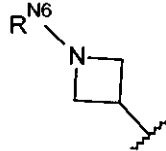
40

【 0 2 2 9】

であり、式中、

A は、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジルから選択され、A は、NH 基に対してでない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、 R^{1A2} および R^{1A6} ：

【化 6 3】

(R^{1A2})(R^{1A6})

10

【 0 2 3 0】

から選択され、式中、

R^{N2}は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N6}は、Hおよびメチルから選択され、

R²は、C₁、メチル、およびCF₃から選択され、

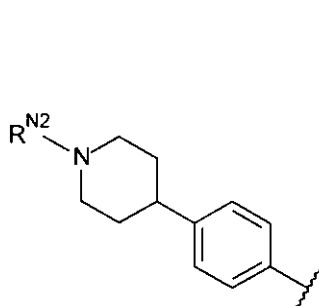
R⁴は、-Y-C(O)NH₂であり、Yは、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択され、

但し、

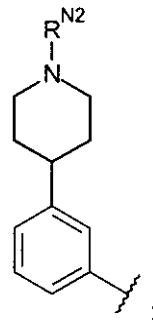
Aが

20

【化 6 4】



; または



30

【 0 2 3 1】

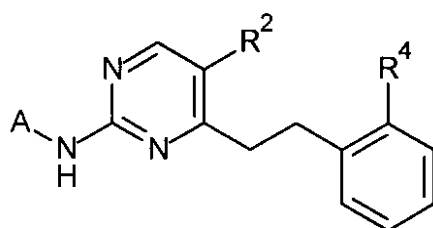
のいずれかであり、R²がC₁またはCF₃であるとき、R⁴は、-CH(CH₃)C(O)NH₂でない。

【 0 2 3 2】

本発明の一部の態様では、化合物は、式(I f)のもの、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ：

【化 6 5】

40



(If)

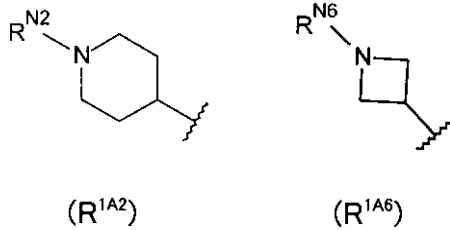
50

【 0 2 3 3 】

であり、式中、

A は、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジ
ルから選択され、A は、NH 基に対して でない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、
 R^{1A} は、 R^{1A2} および R^{1A6} :

【 化 6 6 】



10

【 0 2 3 4 】

から選択され、式中、

R^{N2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H およびメチルから選択され、

R^2 は、C 1、メチル、および CF_3 から選択され、

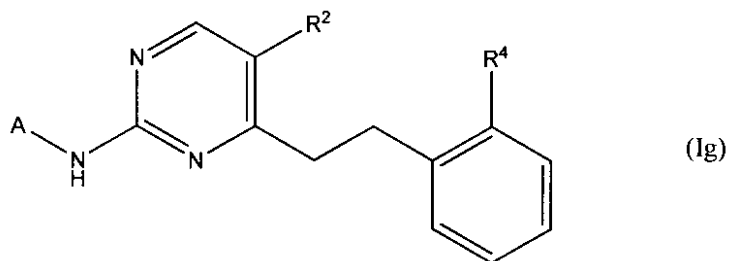
R^4 は、 $-Y-C(O)NH_2$ であり、Y は、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、
およびシクロブチリデンから選択される。

20

【 0 2 3 5 】

本発明の一部の態様では、化合物は、式 (I g) のもの、またはその異性体、塩、溶媒
和物、保護形態、もしくはプロドラッグ :

【 化 6 7 】



30

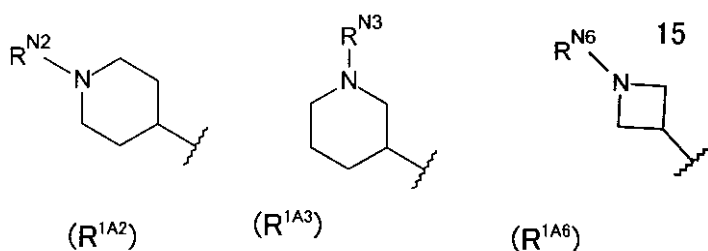
【 0 2 3 6 】

であり、式中、

A は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでいる、任意に置換
されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリアル基から選択され、A は、NH 基に対して
でない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、 R^{1A2} 、 R^{1A3} 、および R^{1A6}

40

【化 6 8】



10

【0237】

から選択され、式中、

R^{N2} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N3} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N6} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

また CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 CH_2CF_3 、 CN 、 $C(=O)(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $CHCF_2$ 、 OMe 、 $CH(CH_3)NHCH_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル OH 、および $C_1 \sim 3$ アルキル OMe から選択される 1 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、

20

R^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $-Y-C(=O)NH_2$ であり、 Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される。

【0238】

式 (I g) の一態様では、 A は、 N を含んでいる 5 員ヘテロアリール基、たとえば、任意に置換されていてもよいピラゾリル、 N および O を含んでいる 5 員ヘテロアリール基、たとえば、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、ならびに N を含んでいる 6 員ヘテロアリール基、たとえば、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、および任意に置換されていてもよいピリダジニルから選択され、 A は、上で式 (I g) において規定した R^{1A2} 、 (R^{1A3}) 、および R^{1A6} から選択される 1 個の置換基を有しており、 CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 CH_2CF_3 、 CN 、 $C(=O)Me$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $CHCF_2$ 、 OMe 、 $CH(CH_3)NHCH_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル OH 、および $C_1 \sim 3$ アルキル OMe から選択される 1 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、

30

R^2 は、 Cl 、 Me 、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $CHCH_3C(=O)NH_2$ である。

【0239】

式 (I g) の別の態様では、 A は、 N を含んでいる 5 員ヘテロアリール基、たとえば、任意に置換されていてもよいピラゾリルから選択され、 A は、上で式 (I g) において規定した R^{1A2} から選択される 1 個の置換基を有しており、

40

R^2 は、 CF_3 であり、

R^4 は、 $CHCH_3C(=O)NH_2$ である。

【0240】

式 I の化合物に関して表明した優先傾向は、適切な場合、式 I a ~ I g の化合物にも当てはまる。

【0241】

本発明の態様は、化合物 1 ~ 77 を含めた、例の化合物である。特に重要な態様として、化合物 2、3、4、5、6、7、8、13、15、19、20、33、35、45、48、49、50、56、56-1A、56-2A、57、57-1A、57-2A、68、および 70 が挙げられる。

50

【 0 2 4 2 】

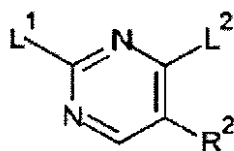
一般合成法

本発明の化合物は、以下の一般法を用い、実験の欄で詳細に記載する手順を使用して調製することができる。言及する反応条件は、例示的であり、非限定的である。

【 0 2 4 3 】

式 (I) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの調製方法は、式 F 1 の化合物

【 化 6 9 】



F1

10

【 0 2 4 4 】

を、式 A - NH₂ の化合物と反応させて基 L¹ を脱離させ、式 H C R³ の化合物と反応させて基 L² を脱離させる、または

20

式 H C R³ の化合物と反応させて基 L² を脱離させ、式 A - NH₂ の化合物と反応させて基 L² を脱離させることを含み、

R²、A、および R³ は、上で式 (I) において規定したとおりであり、L¹ および L² は脱離基である。

【 0 2 4 5 】

式 A - NH₂ および H C R³ の化合物は、式 F 1 の化合物と、別途、または何れかの順序で順次、または同時に反応させることができることは理解されよう。

【 0 2 4 6 】

脱離基 L¹ および L² は、適切などんな脱離基、たとえば、ハロゲン原子 (F 、 C l 、 B r 、 I) 、 - S R または - S O₂ R (ここで、R は、C₁ ~ 4 直鎖または分枝アルキル基である) でもよい。一部の態様では、L¹ および L² は、同じでも異なってもよく、C l 、 B r 、 I 、 S M e 、 S O₂ M e からなる群から選択されるものでよい。

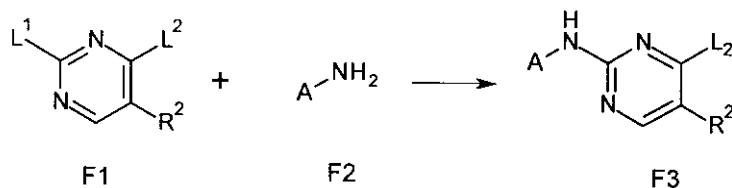
30

【 0 2 4 7 】

上述のと通りの式 I の化合物は、上記の規定が当てはまる、以下で概略を述べる合成戦略によって調製することができる。

【 化 7 0 】

スキーム A



40

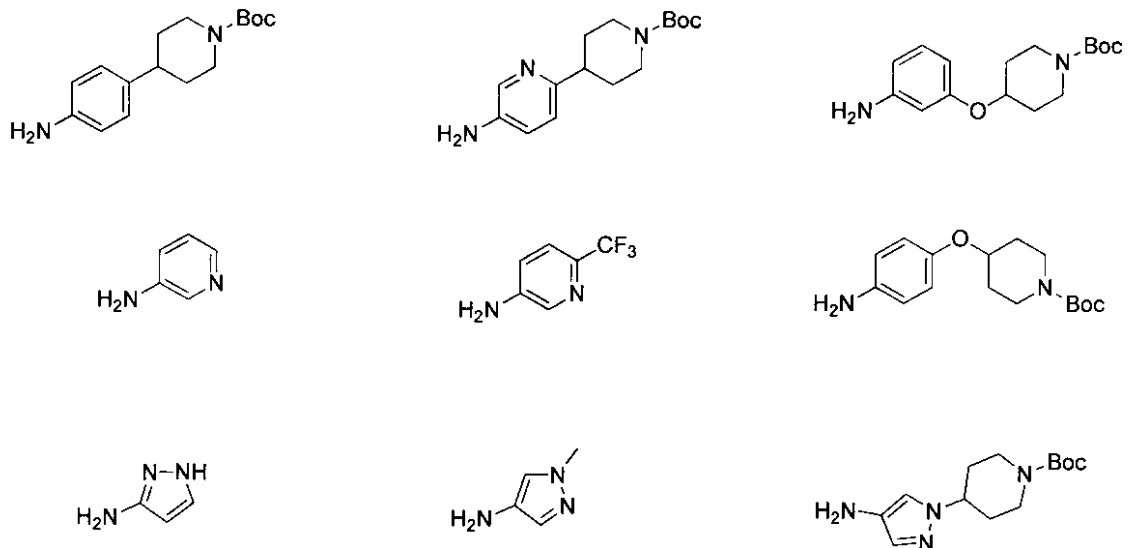
【 0 2 4 8 】

式 F 1 の化合物を、式 F 2 の置換されている市販または合成アミノ置換化合物 (スキーム C ~ N において調製される) と反応させると、式 F 3 の中間体 (L¹ および L² は、同じでも異なってもよく、C l 、 B r 、 I 、 S M e 、 S O₂ M e を含む) を生成することがで

50

【表 1】

表1



10

20

【0253】

式 F 2 の化合物は、市販と合成の両方とも、式 F 1 のピリミジンと結合させる前または後の何れかにおいて、限定はしないが、加水分解、アルキル化、アシル化、求電子ハロゲン化、および光延カップリングを含めた、広範囲の化学事象によって、さらに改変できることは理解されよう。

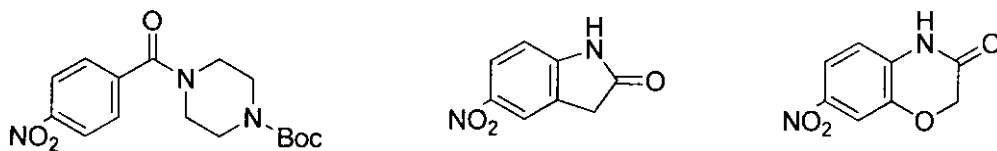
【0254】

市販品として入手可能な式 F 2 のアミノ化合物に加えて、限定はしないが、表 2 に示すものを含めた、類似した数多くの含ニトロ化合物も、市販品として入手可能である。

【表 2】

30

表2



【0255】

こうした化合物を、適切な条件下、たとえば、水素雰囲気中のパラジウム存在下で還元すると、式 F 2 のアミノ化合物を得ることができることは理解されよう。

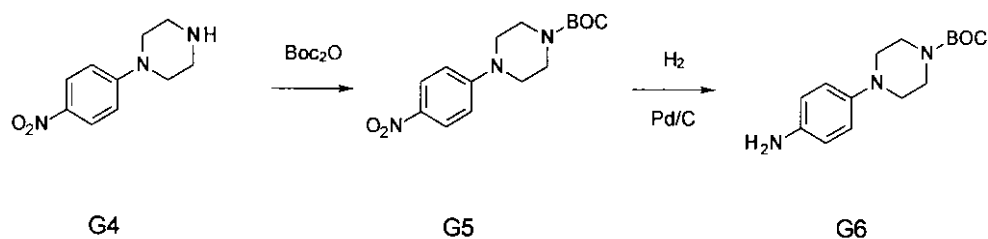
【0256】

本発明の合成アミノ化合物は、ある範囲の手順によって調製してもよい。フェニルを含んだ出発材料の代わりに適切なヘテロ芳香族系を用いることで、以下で概略を述べる方法に類似した方法によって、ヘテロ環類似体も調製してもよいことは理解されよう。

40

【化 7 2】

スキームC



10

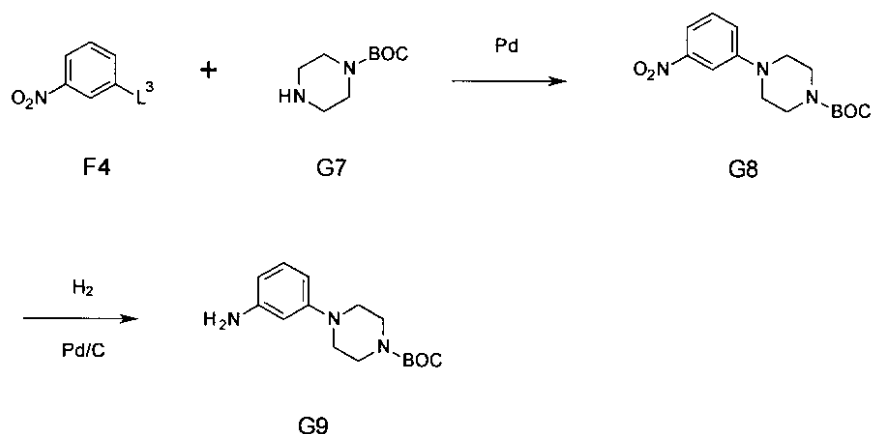
【0257】

市販品として入手可能な 1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン (G 4) またはその塩を、Boc 無水物と反応させると、tert - ブチル 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 5) を得ることができる。触媒、たとえば、パラジウムチャコールの存在下での水素化によって、引き続いて還元すると、対応するアニリンである tert - ブチル 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 6) が得られる。

20

【化 7 3】

スキームD



30

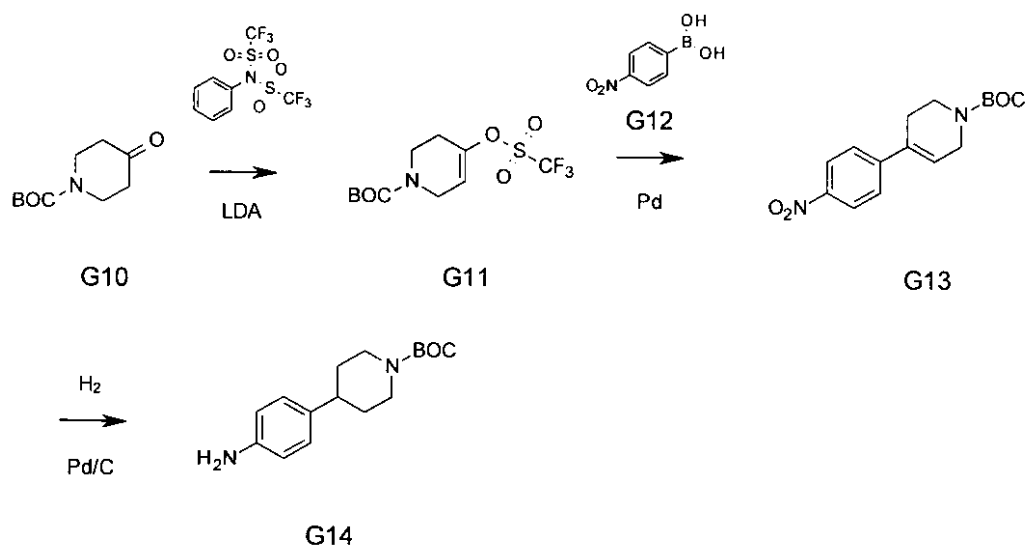
【0258】

tert - ブチル 4 - (3 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 9) は、Buchwald 型の反応において、市販品として入手可能な tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 7) と、 $\text{L}^3 = \text{I}$ または Br である式 F 4 の化合物を結合させて、tert - ブチル 4 - (3 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 8) を得ることにより調製できる。触媒、たとえば、パラジウムチャコールの存在下、水素で還元すると、tert - ブチル 4 - (3 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 9) が得られる。

40

【化 7 4】

スキームE



10

20

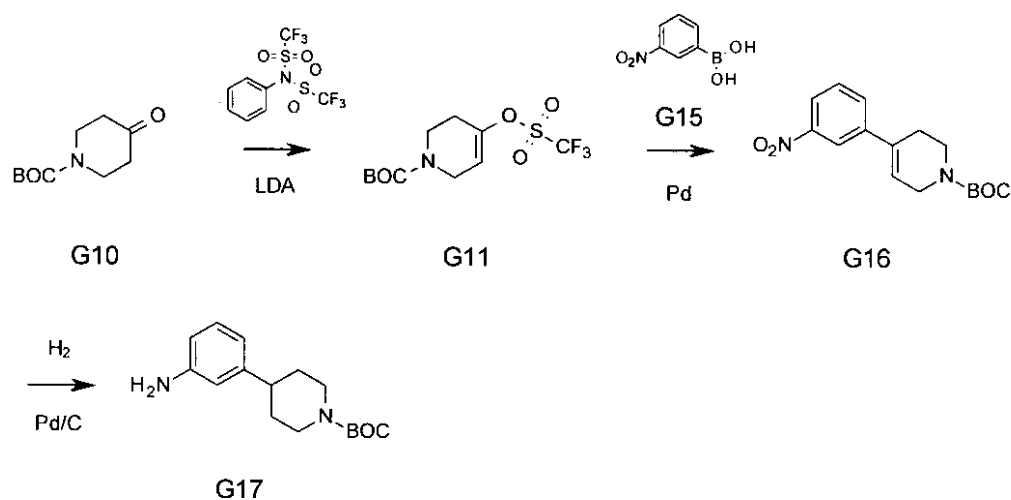
【 0 2 5 9】

G 6 の対応する 4 - ピペリジン類似体は、市販品として入手可能な *tert* - ブチル 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (G 1 0) をビニルトリフレート G 1 1 に変換することから出発する一続きの反応によって調製することができる。G 1 1 を、鈴木型の反応において (4 - ニトロフェニル) ボロン酸 (G 1 2) と結合させると、テトラヒドロピリジン G 1 3 が得られる。触媒、たとえば、パラジウムチャコール存在下での水素化によって引き続いて還元すると、*tert* - ブチル 4 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (G 1 4) が得られる。

30

【化 7 5】

スキームF



40

【 0 2 6 0】

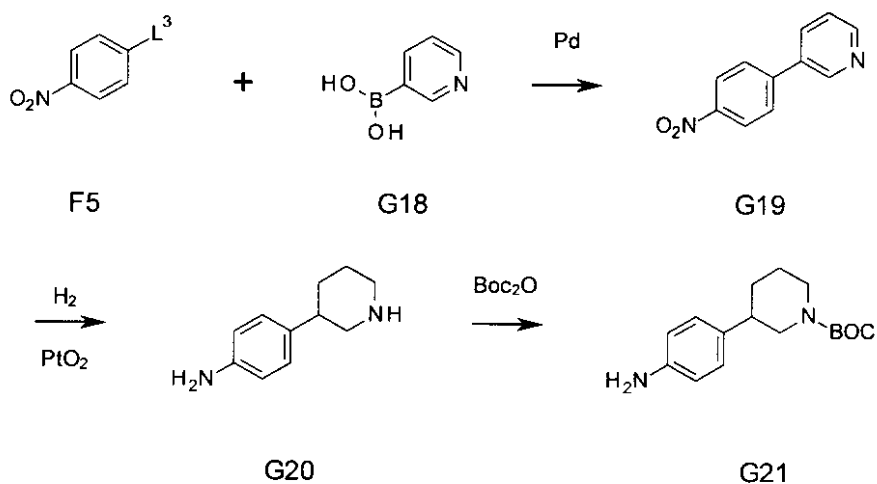
G 9 の対応する 4 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン類似体は、市販品として入手可

50

能な *tert*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (G10) をビニルトリフレート G11 に変換することから出発する一続きの反応によって調製することができる。G11 を、鈴木型の反応において (3-ニトロフェニル) ボロン酸 (G15) と結合させると、テトラヒドロピリジン G16 が得られる。触媒、たとえば、パラジウムチャコール存在下での水素化によって引き続いて還元すると、*tert*-ブチル 4-(3-アミノフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (G17) が得られる。

【化 7 6】

スキーム G



10

20

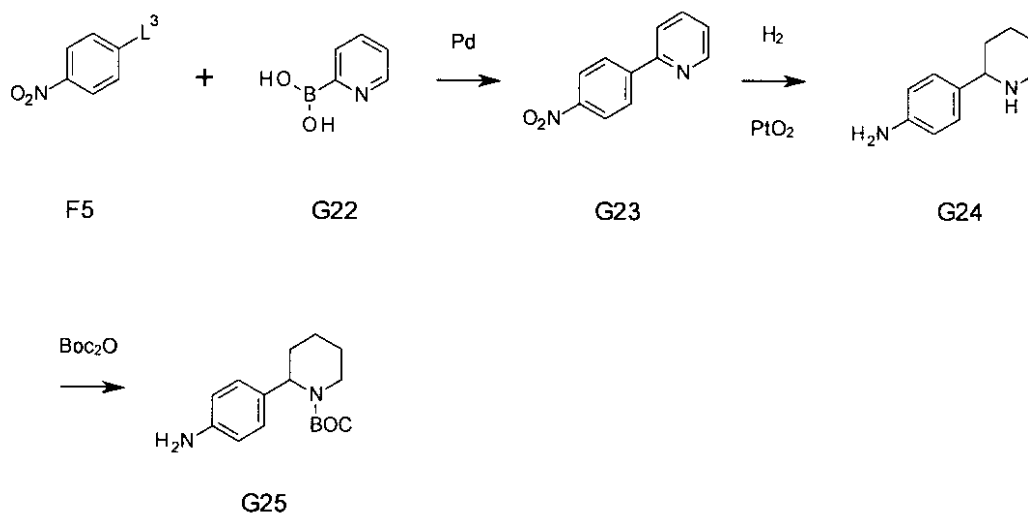
【 0 2 6 1 】

G14 の 3-(4-アミノフェニル)ピペリジン位置異性体は、市販品として入手可能な、L³ = I または Br である式 F5 の化合物を、鈴木型の反応において、ピリジン-3-イルボロン酸 (G18) と反応させて、3-(4-ニトロフェニル)ピリジン (G19) を生成することにより調製できる。G19 を、触媒、たとえば、酸化白金の存在下、水素で還元すると、4-(ピペリジン-3-イル)アニリン (G20) が得られ、これを、Boc 無水物を使用して保護して、*tert*-ブチル 3-(4-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (G21) を得てもよい。

30

【化 7 7】

スキームH



10

20

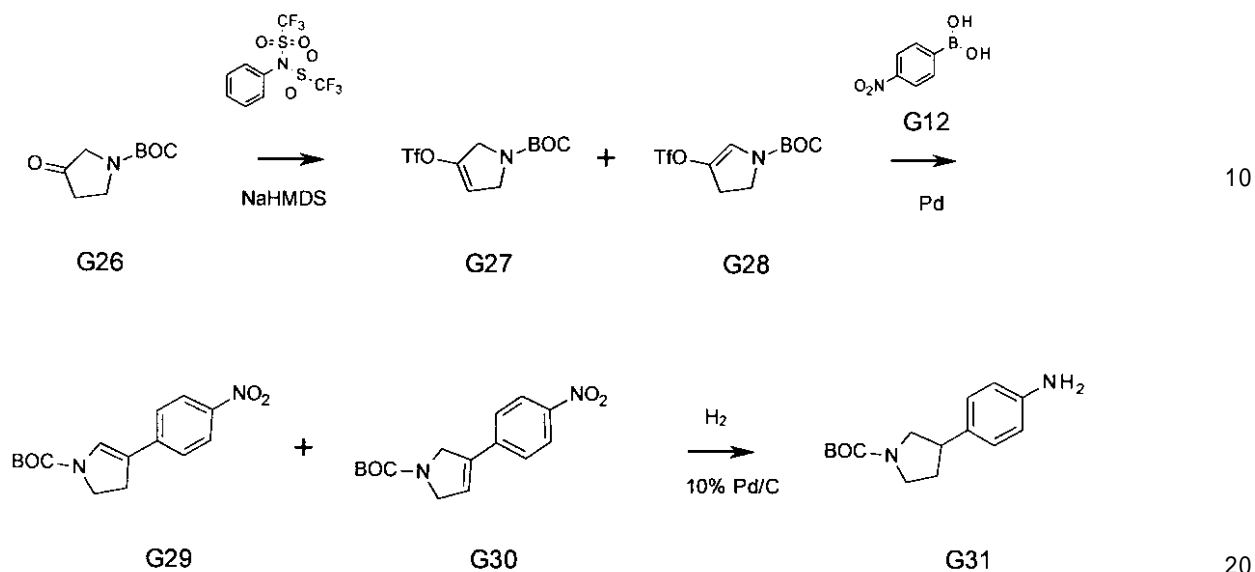
【 0 2 6 2 】

G 1 4 の 2 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン位置異性体は、市販品として入手可能な、 $L^3 = I$ または Br である式 F 5 の化合物を、鈴木型の反応において、ピリジン - 2 - イルボロン酸 (G 2 2) と反応させて、2 - (4 - ニトロフェニル) ピリジン (G 2 3) を生成することにより調製できる。G 2 3 を、触媒、たとえば、酸化白金の存在下、水素で還元すると、4 - (ピペリジン - 2 - イル) アニリン (G 2 4) が得られ、これを、B o c 無水物を使用して保護して、tert - ブチル 2 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (G 2 5) を得てもよい。

30

【化 7 8】

スキームI



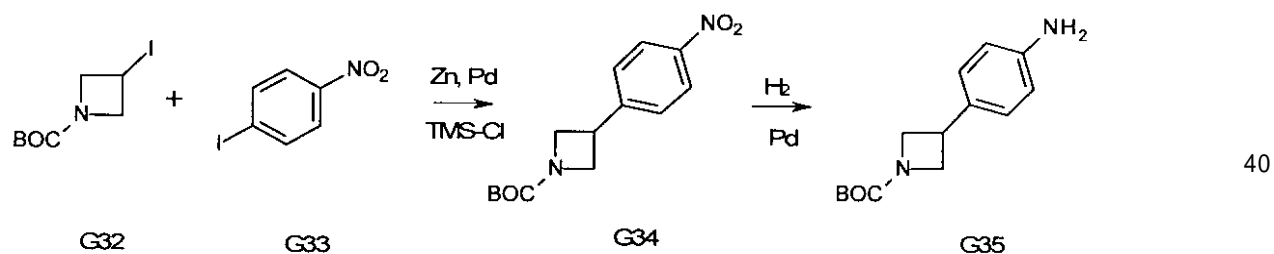
【 0 2 6 3】

市販品として入手可能な *tert*-ブチル 3-オキシピロリジン-1-カルボキシレート (G26) は、トリフルアミド、および適切な塩基、たとえば NaHMDS の存在下で、ビニルトリフレート G27 と G28 の混合物に変換することができる。この混合物を、鈴木条件下で (4-ニトロフェニル) ボロン酸 (G12) と結合させると、ジヒドロピロール G29 および G30 が得られる。この混合物を、触媒、たとえば、10%パラジウムチャコールの存在下で水素を使用して還元すると、*tert*-ブチル 3-(4-アミノフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (G31) が得られる。

30

【化 7 9】

スキームJ



【 0 2 6 4】

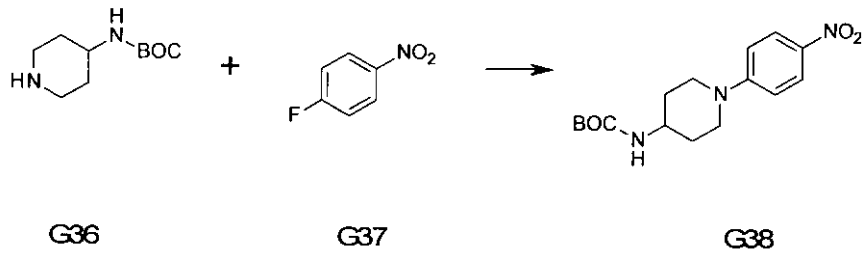
市販品として入手可能な *tert*-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (G32) と 4-ヨード-ニトロベンゼン (G33) を金属/シリルを媒介として結合させると、*tert*-ブチル 3-(4-ニトロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (G34) が得られる。触媒、たとえば、パラジウムチャコール存在下での水素化によって、引き続いて還元すると、*tert*-ブチル 3-(4-アミノフェニル)アゼチジ

50

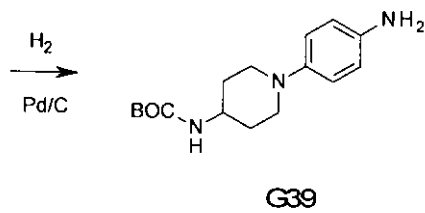
ン - 1 - カルボキシレート (G 3 5) が得られる。

【化 8 0】

スキームK



10



20

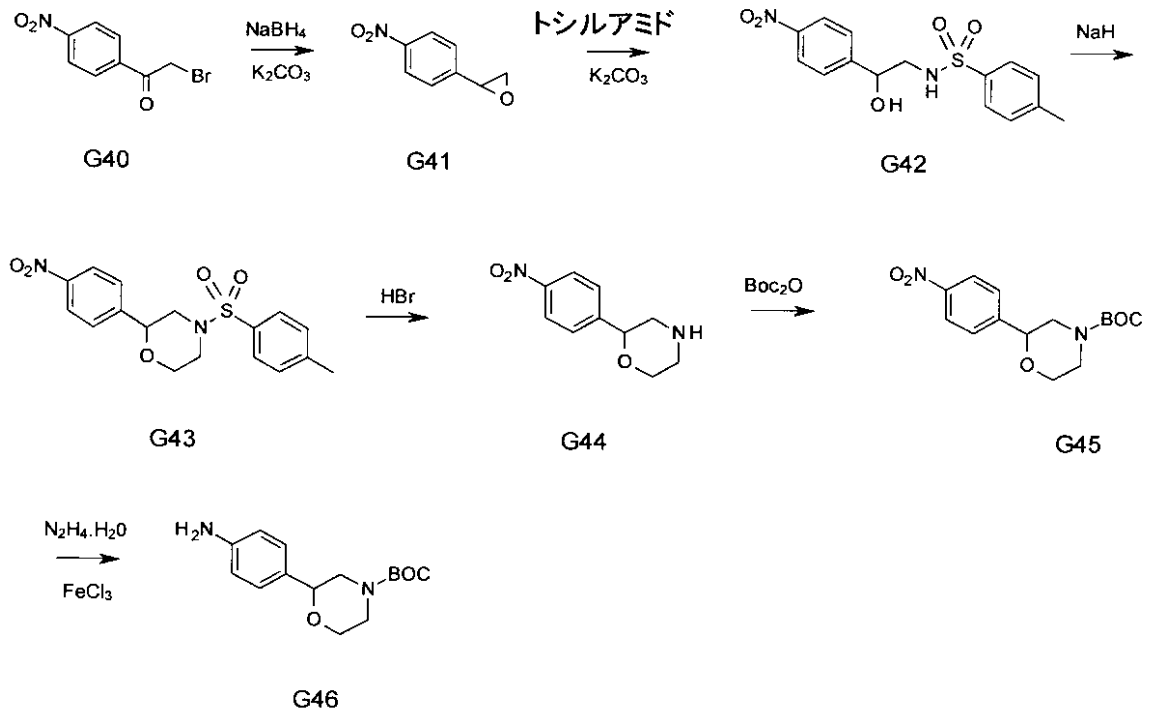
【 0 2 6 5 】

tert - ブチル (1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (G 3 9) は、市販品として入手可能な tert - ブチルピペリジン - 4 - イルカルバメート (G 3 6) と 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (G 3 7) の、熱的条件下での芳香族求核置換反応によって、tert - ブチル (1 - (4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (G 3 8) を得ることにより調製できる。G 3 8 を、触媒、たとえば、10 % パラジウムチャコールの存在下、水素で還元すると、tert - ブチル (1 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (G 3 9) が得られる。

30

【化 8 1】

スキームL



10

20

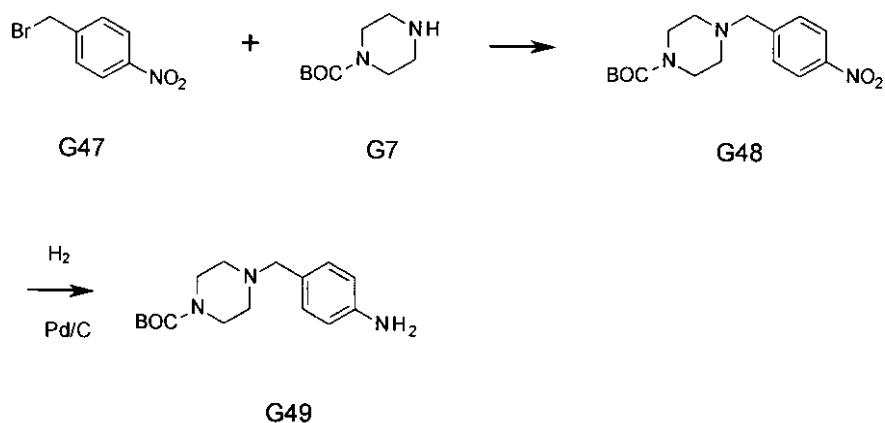
30

【 0 2 6 6 】

市販品として入手可能な 2 - プロモ - 1 - (4 - ニトロフェニル) エタノン (G 4 0) を還元し、環化すると、エポキシド G 4 1 を得ることができる。エポキシドをトシルアミドで開いた後、(2 - プロモエチル) ジフェニルスルホニウムトリフルオロメタンスルホネートで環化すると、モルホリン G 4 3 が得られる。スルホンアミドを切断し、引き続いて B o c 無水物で保護し直すと、カルバメート G 4 5 が得られる。塩化鉄 (I I I) の存在下、ヒドラジンを使用して還元すると、t e r t - ブチル 2 - (4 - アミノフェニル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (G 4 6) が得られる。

【化 8 2】

スキームM



10

【 0 2 6 7 】

tert-ブチル 4 - (4 - アミノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 4 9) は、市販品として入手可能な 1 - (プロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (G 4 7) の tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 7) による求核置換によって、tert-ブチル 4 - (4 - ニトロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 4 8) を得ることにより調製できる。触媒、たとえば、10%パラジウムチャコールの存在下、引き続いて水素で還元すると、tert-ブチル 4 - (4 - アミノベンジル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (G 4 9) が得られる。

20

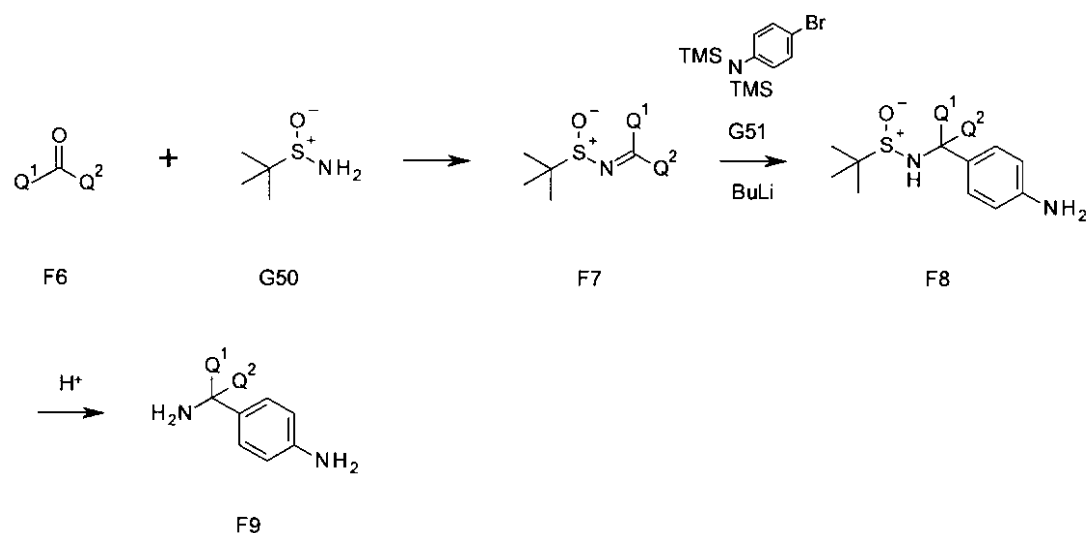
【 0 2 6 8 】

ベンジルアミンまたは置換ベンジルアミンを含んだ式 F 2 の化合物は、アニリンにおける選択的な反応を可能にするために、適所に適切な保護基を付けて購入してもよいし、またはスキーム N で概略を述べるとおりに、E l l m a n 型の手順を使用して合成してもよい。

30

【化 8 3】

スキームN



10

20

30

【0269】

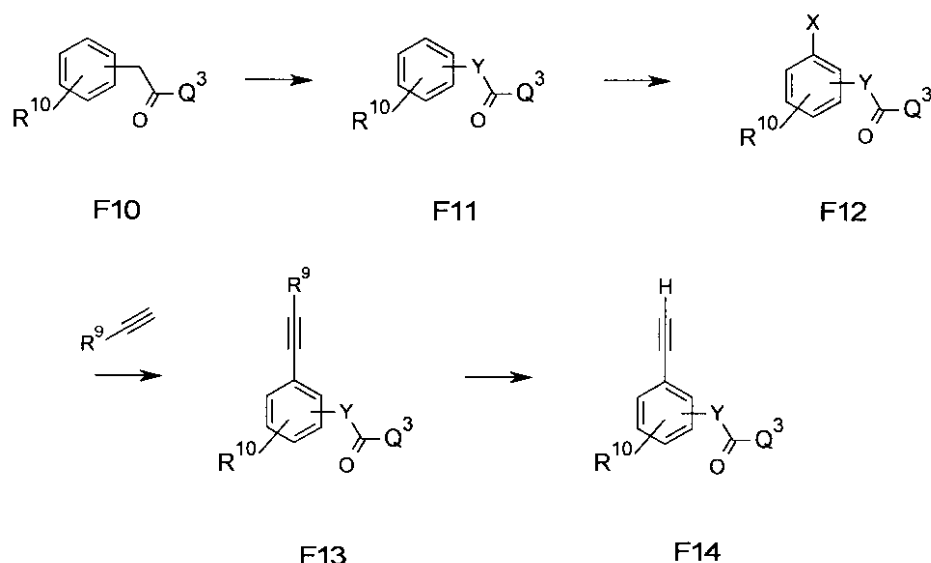
式 F 6 のカルボニル化合物を、2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (G 5 0) と反応させると、式 F 7 の化合物を得ることができる。式 F 7 の化合物を、適切に保護されたアミノ化合物、たとえば、*n* - ブチルリチウムで処理した *N* - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 1 , 1 - トリメチル - *N* - (トリメチルシリル) シランアミン (G 5 1) から用意されたアニオンと反応させると、式 F 8 の化合物を得ることができる。式 F 8 の化合物を、酸性条件下で、たとえば、塩酸水溶液を使用して加水分解すると、式 F 9 の化合物が得られる。必要な場合では、式 F 9 の化合物をさらに保護して、位置特異的な反応性を促進することができる。Q¹およびQ²は、同じでも異なってもよく、また縮合し合って、たとえば、シクロブタノンのように環構造を形成していてもよい (置換基 Q¹およびQ²が、式 I の化合物中の R^{C1}または X 部分の何れかを形成する) ことは理解されよう。適切に保護されたアミノヘテロ環のアニオンを、式 F 7 の化合物に付加して、式 F 9 の化合物のヘテロ環類似体を得てもよいことも理解されよう。

【0270】

R³がアリールまたは置換アリールである化合物が必要となる場合では、式 F 1 4 の化合物を、スキーム O で概略を述べるとおりに調製してもよい。

【化 8 4】

スキーム O



10

20

【0271】

R^{10} が、独立に H、F、Me、または CF_3 であり、 Q^3 が、OH、O - アルキル、 NH_2 、または置換 N でよく、 $\text{X} = \text{Cl}$ 、Br、または I である、式 F 1 0、式 F 1 1 および F 1 2 の化合物は、市販品として入手可能であり、または合成によって調製してもよい。式 F 1 0、式 F 1 1 および F 1 2 の化合物では、 Q^3 の性質を容易に変更できることは理解されよう。たとえば、カルボン酸を、必要に応じて、対応するエステルまたはアミドに変換してもよいし、逆に、エステルおよびアミドを加水分解して、カルボン酸を得ることもできる。 Q^3 がエステルである式 F 1 0 の化合物を、適切な塩基、たとえば LDA を使用して脱プロトン化し、得られるアニオンを、アルキル化剤、たとえば、ヨウ化メチルで失活させて、Y がモノアルキル化種である式 F 1 1 の化合物を得てもよい。次いで、第 2 の脱プロトン化を実施して、用いた第 1 のアルキル化剤と同じでも異なってもよい第 2 のアルキル化剤の導入を可能にし、または使用した第 1 のアルキル化剤が二官能性、たとえば、1, 3 - ジブロモプロパンであった場合には、環系の環化を促進することができる。式 F 1 1 の化合物をハロゲン化すると、式 F 1 2 の化合物が得られ、たとえば、1 - フェニル - 1 - シクロプロパンカルボン酸を、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ および (ジアセトキシヨード) ベンゼンの存在下で容易にヨード化して、1 - (2 - ヨードフェニル) シクロプロパンカルボン酸を得ることができる。式 F 1 2 の化合物は、園頭型のカップリング条件下で反応させて、 $\text{R}^9 = \text{TMS}$ 、TES、または $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ である、式 F 1 3 のアセチレンを得てもよい。次いで、 R^9 を除去して、式 F 1 4 の化合物を生成してもよい。 $\text{R}^9 = \text{TMS}$ または TES であるとき、炭酸カリウムまたはフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムを用いてこの変換を誘発してもよい。 $\text{R}^9 = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ であるとき、還流トルエン中の水素化ナトリウムを使用してもよい。

30

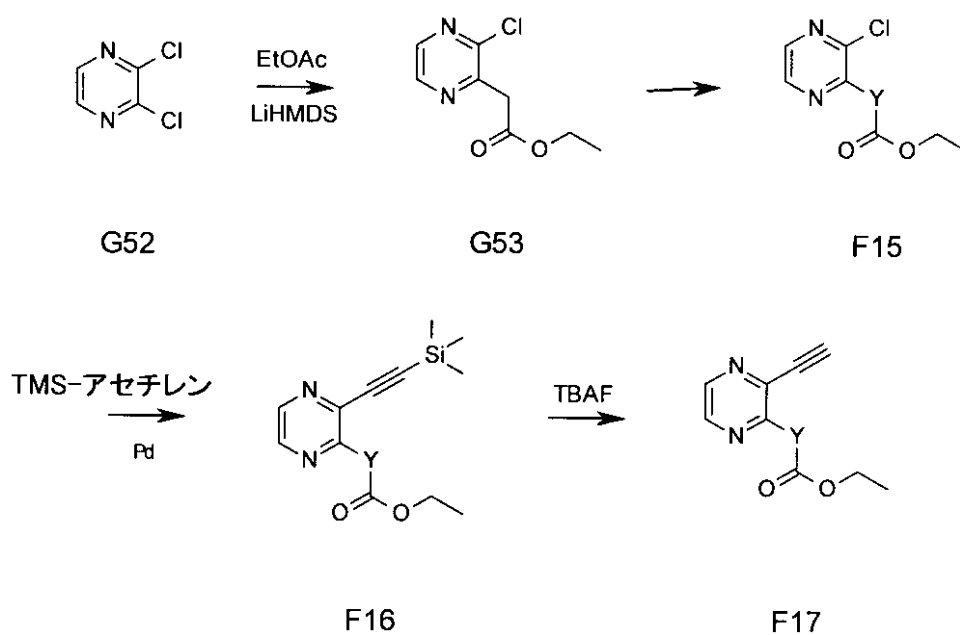
40

【0272】

別法として、 $\text{R}^3 =$ ヘテロアリールである化合物が所望されるとき、F 1 4 のヘテロアリール類似体を、スキーム P、Q、および R で概略を述べるとおりに調製してもよい。

【化 8 5】

スキームP



10

20

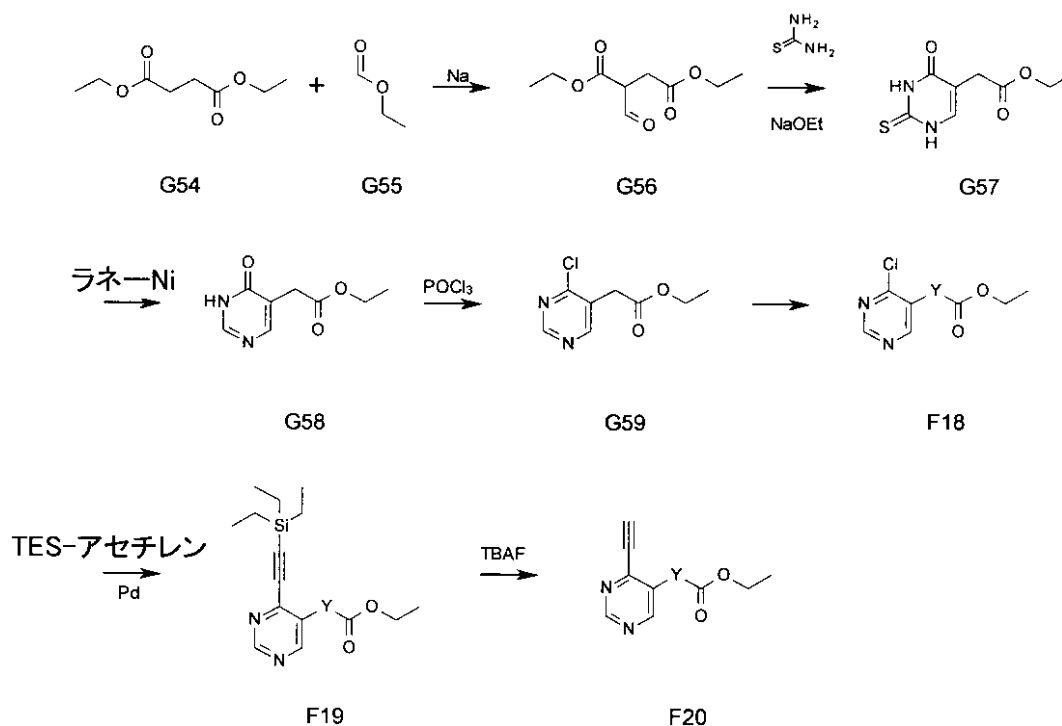
【 0 2 7 3】

ピラジンを含んだ類似体については、2,3-ジ-クロロピラジン (G52) を、LiHMDS の存在下で酢酸エチルと反応させて、エステル G53 を得ることができる。上でアリール類似体について記載したとおりに脱プロトン化し、アルキル化すると、式 F15 の化合物が得られる。式 F15 の化合物を園頭条件下で TMS アセチレンと結合させると、式 F16 のアセチレンが得られる。TBAF を使用してトリメチルシリル基を除去すると、式 F17 の化合物が得られる。

30

【化 8 6】

スキームQ



10

20

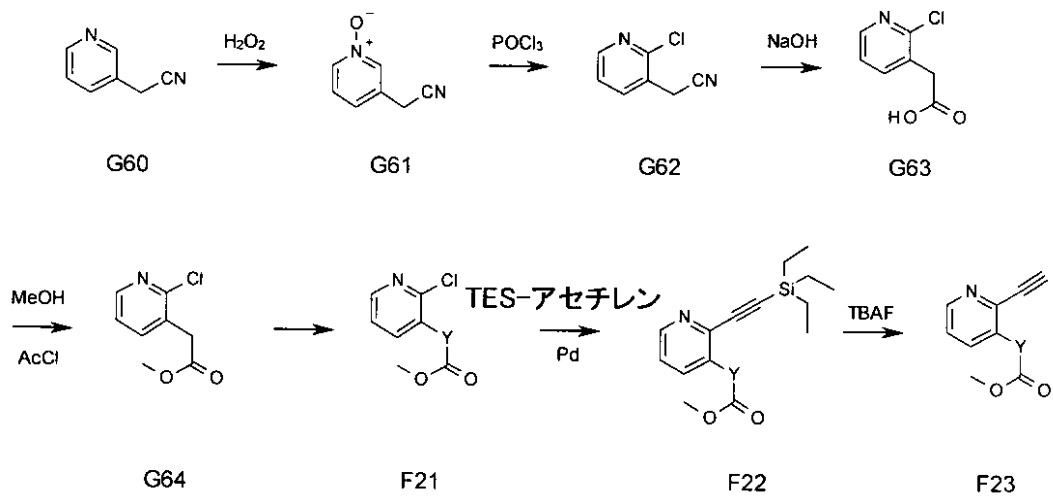
【0274】

ピリミジン類似体については、コハク酸ジエチル（G54）とギ酸エチル（G55）を、ナトリウム金属の存在下で縮合させると、アルデヒドG56を得ることができる。チオ尿素を使用して環化すると、4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ

30

【化 8 7】

スキームR



10

20

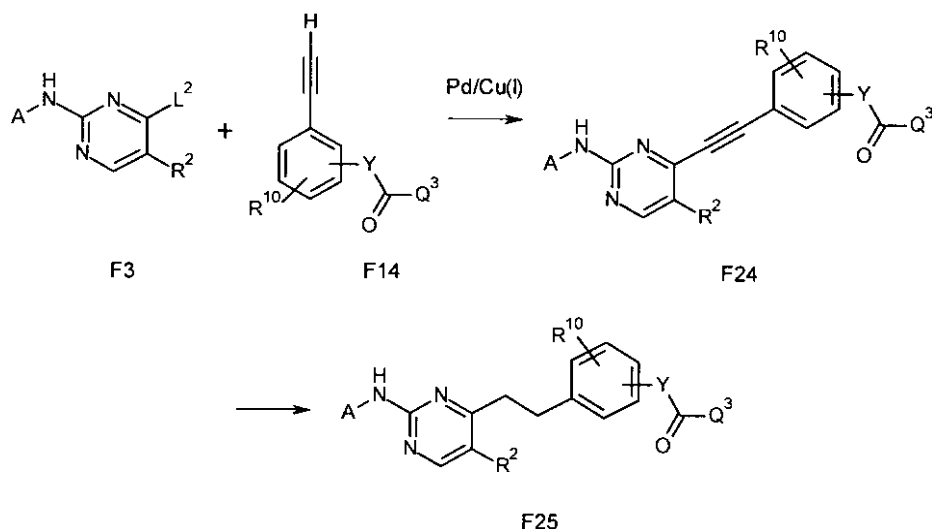
【0275】

3 - ピリジルアセテートについては、2 - (ピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (G 6 0) を酸化させて、N - オキシド G 6 1 にすることができる。オキシ塩化リンで塩素化すると、2 - クロロピリジン G 6 2 が得られ、これを水酸化ナトリウムで加水分解して、酢酸 G 6 3 を得ることができる。メタノールを使用してエステルを生成すると、2 - クロロピリジンエステル G 6 4 が得られる。上でアリール類似体について記載したとおり脱プロトン化し、アルキル化すると、式 F 2 1 の化合物が得られる。式 F 2 1 の化合物を、園頭条件下で T E S - アセチレンと結合させた後、T B A F を使用してトリエチルシリル基を除去すると、式 F 2 3 の化合物が得られる。市販品として入手可能な他のピリジルアセテートから出発する類似した道筋を使用して、他の位置異性体ピリジン類似体を調製できることは理解されよう。

30

【化 8 8】

スキームS



10

20

【0276】

式F3のピリミジンを、園頭型カップリングにおいて、式F14の末端アセチレンと反応させて、式F24のアセチレンを得てもよい。式F24の化合物中のアセチレンは、遷移金属触媒存在下で水素ガスを使用して、式F25のアルカンに還元してもよい。用いる触媒および条件の的確な選択は、 R^2 の性質に応じて決まる。たとえば、 $R^2 = F$ 、 CF_3 、メチル、またはメトキシである場合には、10% Pd/Cを使用してもよく、 $R^2 = Cl$ である場合には、酸化白金を用いる。式F25の化合物に対して、必要なら、官能基操作を行ってもよい。たとえば、 $Q^3 = O$ -アルキルである式F25の化合物（すなわち、エステル）を、次いで脱保護して、 $Q^3 = OH$ である式F25のカルボン酸を得てもよい。また、 $Q^3 = OMe$ であるエステルでは、LiOH溶液を用いてもよい。 $Q^3 = Ot-Bu$ である場合には、酸性溶液、たとえば、TFAのDCM溶液を使用して、加水分解を促進してもよい。酸性条件下では、AにおけるBoc保護基も切断されることは理解されよう。

30

【0277】

$Q^3 = OH$ である式F25の化合物は、次いで、カップリング剤、たとえば、EDCI・HClまたはHATUの存在下、適切に選択したアミンを使用して、式(1)に記載のとおりのアミドおよび置換アミドに変換してもよい。

【0278】

(スキームP、Q、およびRに記載のとおり)式F14の化合物のヘテロ芳香族類似体は、スキームSに記載のものと似たようにして結合させ、上述のとおりのアミドへとさらに合成してもよいことは理解されよう。

40

【0279】

$Q^3 =$ アミドまたは置換アミドである式F25の化合物は、次いで、Aに存在するアミン官能基を誘導体化してさらに改変してもよい。たとえば、AがスキームC~Mに記載のとおり調製され、カルバミン酸tert-ブチルが存在する、式F25の化合物を、緩酸、たとえば、TFAの存在下で加水分解して、親アミンを得てもよい。アミン官能基は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、ホルムアルデヒドでの還元アルキル化によってさらに誘導体化してN-Me類似体を得たり、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、アセトアルデヒドでの還元アルキル化によってさらに誘導体化してN-Et類似体を得てもよいし、または適切なアシル化剤、たとえば、無水酢酸との反応に

50

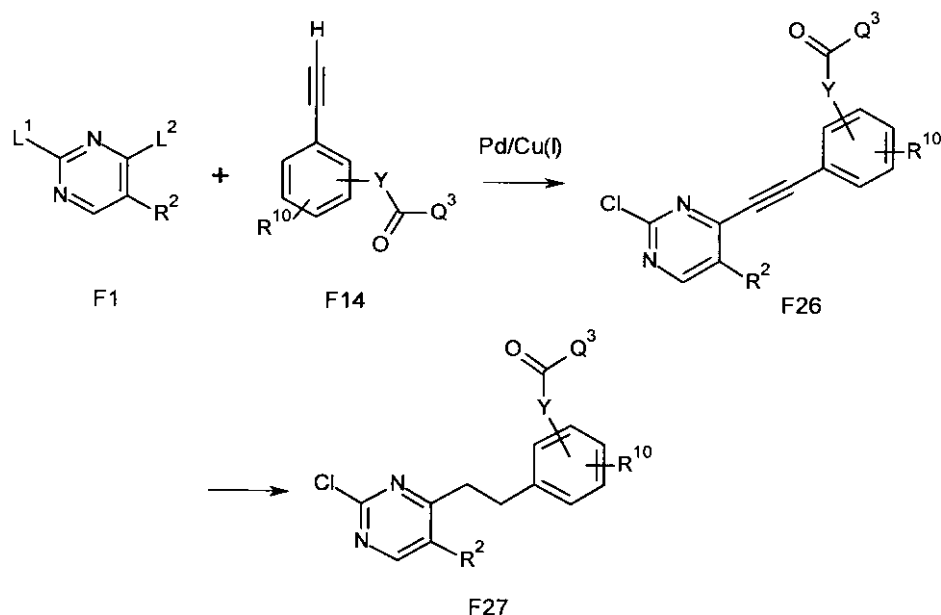
よってN - アセチル類似体を調製してもよい。

【0280】

別法として、 R^2 が CF_3 でない場合では、スキームTで詳述するとおり、式F1のピリミジンと式F14のアセチレンに最初に結合させる、スキームSに記載のものへの補足的な手法を用いることもできる。

【化89】

スキームT

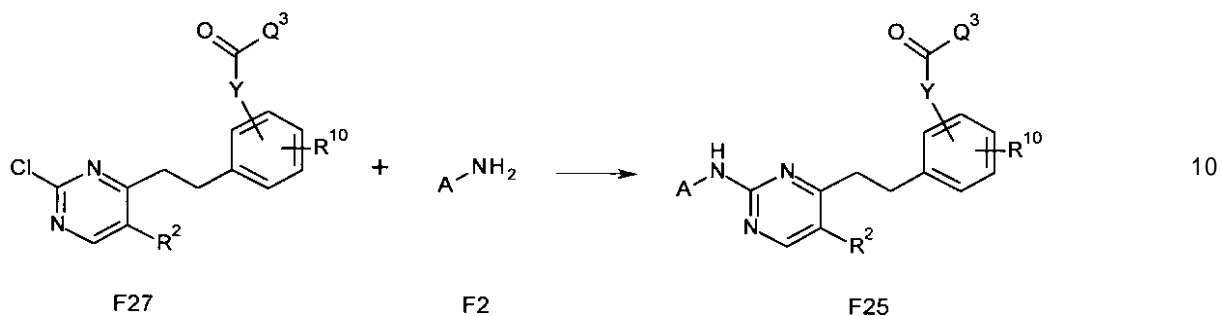


【0281】

式F1のピリミジンは、園頭型のカップリングにおいて、式F14のアセチレンに結合させて、式F26のアセチレンを得てもよい。 R^2 の性質に応じて、こうしたカップリングは、位置選択的でもよいし、または、混合物が得られる場合では、位置異性体をクロマトグラフィーによって分離してもよい。式F26の化合物中のアセチレンは、遷移金属触媒の存在下で水素ガスを使用して、式F27のアルカンに還元してもよい。用いる触媒および条件の的確な選択は、 R^2 の性質に応じて決まる。たとえば、 $R^2 = Me$ である場合には、10% Pd/C を使用してもよく、 $R^2 = Cl$ である場合には、酸化白金を用いる。所望のアミドが、式F14の化合物中にすでに存在していてもよいし、または別法として、エステルを使用し、引き続いて上述のとおりに誘導体化してもよい。

【化 9 0】

スキームU



10

【 0 2 8 2】

式 F 2 7 の化合物は、次いで、上述のとおり調製した式 F 2 のアミノ化合物と反応させて、式 F 2 5 の化合物を得てもよい。こうしたカップリングは、たとえばトリフルオロエタノール中でトリフルオロ酢酸を使用する酸性条件下で、または B u c h w a l d / H a r t w i g 型のカップリングにおいてパラジウム触媒作用を使用して媒介されるものでよい。

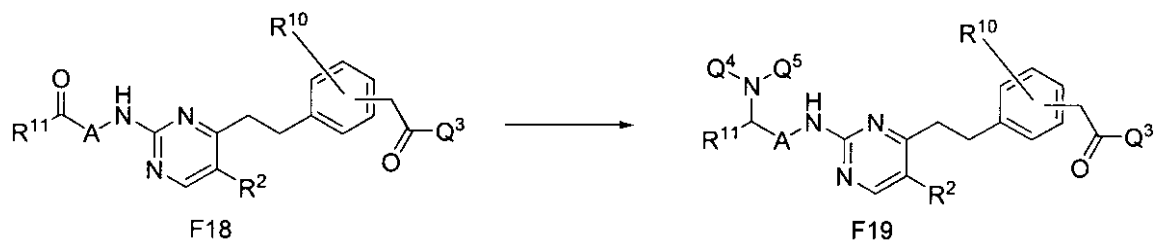
20

【 0 2 8 3】

式 2 5 の化合物は、次いで、上述のとおり、望みどおりにさらに合成してもよい。

【化 9 1】

スキームV



30

【 0 2 8 4】

R¹¹ が、水素、アルキル基、または類似の基である、式 F 1 8 のアルデヒドまたはケトン、アミンで置換して、式 F 1 9 の化合物を生成してもよい。一部の 경우에는、Q⁴ = Q⁵ = H であり、第一級アミンが形成されることは理解されよう。別法として、Q⁴ = H、Q⁵ = R となって、第二級アミンが形成される。一部の 경우에는、Q⁴ = Q⁵ = R であり、これにより第二級アミンが得られ、第二級アミンは、Q⁴ および Q⁵ が縮合し合って、環構造、たとえば、限定はしないが、アゼチジン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、およびピペリジンを形成していてもよい。

40

【 0 2 8 5】

本発明の化合物の使用

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

【 0 2 8 6】

ここで使用する用語「活性」は、V E G F R 3 活性を阻害しうる化合物に関係し、具体

50

的には、固有の活性を有する化合物（薬物）と、それ自体では固有の活性をほとんどまたはまったく示さなくてもよい、そうした化合物のプロドラッグの両方を包含する。

【0287】

特定の化合物によってもたらされる VEGFR3 阻害を評価するために使用してもよい検定は、以下の例において記載する。

【0288】

本発明はさらに、細胞において VEGFR3 活性を阻害する方法であって、前記細胞を、好ましくは薬学的に許容される組成物の形の有効量の活性化合物と接触させることを含む方法を提供する。このような方法は、*in vitro* または *in vivo* で実施してよい。

10

【0289】

本発明はさらに、VEGFR3 活性を阻害する活性化合物、ならびに、*in vitro* であろうと *in vivo* であろうと、細胞を有効量の活性化合物と接触させることを含む、VEGFR3 活性を阻害する方法を提供する。

【0290】

活性化合物は、たとえば、候補ホストが、問題の化合物による治療の恩恵を受ける見込みがあるかどうかを判定するために、*in vitro* 検定の一環として使用してもよい。

【0291】

本発明はさらに、ヒトまたは動物身体の治療方法において使用するための活性化合物を提供する。そのような対象に、治療有効量の活性化合物を、好ましくは医薬組成物の形で投与することを含んでよい。

20

【0292】

状態を治療する文脈においてここで使用する用語「治療」は、一般に、ヒトまたは（たとえば、獣医学的適用における）動物のいずれにせよ、所望のいくつかの治療効果、たとえば、状態の進行の阻止が実現される、治療および療法に関係し、進行速度の減速、進行速度の停止、状態の寛解、および状態の治癒を包含する。予防的手段（すなわち予防）としての治療も含まれる。

【0293】

ここで使用する用語「治療有効量」は、妥当な利益／リスク比に応じた、所望のいくつかの治療効果を生じるのに有効である、活性化合物、または活性化合物を含む材料、組成物、もしくは剤形の量に関係する。

30

【0294】

がん

本発明は、抗がん剤である活性化合物を提供する。当業者は、特定の何れかの細胞型について、単独または組合せの何れかの候補化合物によって、がん性状態が治療されるか否かを容易に判定することができる。

【0295】

本発明は、ヒトまたは動物身体においてがんを治療するための活性化合物の使用を提供する。本発明はさらに、ヒトまたは動物身体におけるがんの治療方法において使用するための活性化合物を提供する。このような使用または方法は、そうした対象に、治療有効量の活性化合物を、好ましくは医薬組成物の形で投与することを含んでよい。

40

【0296】

がんの例としては、限定はしないが、骨がん、脳幹神経腫瘍、乳がん、副腎がん、肛門部のがん、膀胱がん、内分泌系のがん、食道がん、頭頸部がん、腎臓または尿管のがん、肝臓がん、副甲状腺がん、陰茎がん、小腸がん、甲状腺がん、尿道がん、子宮頸癌、子宮内膜癌、卵管癌、腎盂癌、腔癌、外陰癌、慢性または急性白血病、結腸がん、黒色腫、たとえば、皮膚または眼内黒色腫、血液悪性腫瘍（haematological malignancy）、ホジキン病、肺がん、リンパ球性リンパ腫、中枢神経系（CNS）の新生物、卵巣がん、膵臓がん、下垂体腺腫、原発性 CNS リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞癌、軟部組織肉

50

腫、皮膚がん、脊髄腫瘍 (spinal axis tumor)、胃がん、および子宮がんが挙げられる。一部の態様では、がんは、黒色腫、乳がん、または頭頸部がんである。

【0297】

限定はしないが、肺、胃腸（たとえば、腸、結腸を含める）、乳房 (breast, mammary)、卵巣、前立腺、肝臓 (liver, hepatic)、腎臓 (kidney, renal)、膀胱、膵臓、脳、および皮膚を含めて、どんなタイプの細胞を治療してもよい。

【0298】

本発明の化合物は、リンパ管形成の阻害および/またはリンパ節転移の抑制においても有用となりうる。本発明の化合物は、がんの拡散の予防および転移の予防においても有用となりうる。

10

【0299】

一態様では、がんの拡散を予防し、または転移を予防するための、式 (I) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの使用が提供される。がんの拡散を予防し、または転移を予防する方法において使用するための、式 (I) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグも提供される。

【0300】

別の態様では、式 (I) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグと、抗腫瘍剤とを含む抗がん治療が提供される。

20

【0301】

ここで定める抗がん治療は、単独療法として適用してもよいし、または本発明の化合物に加えて、従来の外科手術または放射線療法もしくは化学療法を伴ってもよい。そうした化学療法は、以下の部類の抗腫瘍剤の1種以上を含んでよい。

【0302】

(i) 腫瘍内科学で使用される、他の抗増殖/抗新生物薬およびその組合せ、たとえば、アルキル化剤（たとえば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド (temozolamide)、およびニトロソ尿素）、代謝拮抗剤（たとえば、ゲムシタビン、葉酸代謝拮抗剤、たとえば、フルオロピリミジン、たとえば5フルオロウラシルやテガフル、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、およびヒドロキシ尿素）、抗腫瘍抗生物質（たとえば、アントラサイクリン、たと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、エビルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、およびミトラマイシン）、有糸分裂阻害剤（たとえば、ピンカアルカロイド、たとえばピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、およびビノレルビン、タキソイド、たとえばタキソールやドセタキセル (Taxotere)、ならびに polo キナーゼ阻害剤）、およびトポイソメラーゼ阻害剤（たとえば、エピドポフィロトキシン、たとえばエトポシドやテニポシド、アムサクリン、トボテカン、およびカンプトテシン）、

30

(ii) 細胞分裂阻害剤、たとえば、抗エストロゲン剤（たとえば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン (droloxifene)、およびヨードキシフェン (iodoxyfene)）、抗アンドロゲン剤（たとえば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、および酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（たとえば、ゴセレリン、リュープロレリン、およびブセレリン）、プロゲステロゲン（たとえば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（たとえば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール (vorazole)、およびエキセメスタンとして）、および5 α -還元酵素の阻害剤、たとえば、フィナステリド、

40

(iii) 抗浸潤剤（たとえば、c-Srcキナーゼファミリー阻害剤、たとえば4-(6-クロロ-2,3-メチルレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン (AZ

50

D 0 5 3 0、国際特許出願 W O 0 1 / 9 4 3 4 1)、N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - { 6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ } チアゾール - 5 - カルボキサミド (ダサチニブ、B M S - 3 5 4 8 2 5 ; J . M e d . C h e m .、2 0 0 4、4 7、6 6 5 8 ~ 6 6 6 1)、および 4 - ((2、4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリン - 3 - カルボニトリル (ボスチニブ、S K I - 6 0 6 ; C a n c e r r e s e a r c h (2 0 0 3)、6 3 (2)、3 7 5 ~ 8 1)、メタロプロテインナーゼ阻害剤、たとえばマリマスタット、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤、またはヘパラナーゼに対する抗体)、

(i v) 成長因子機能の阻害剤：たとえば、そのような阻害剤として、成長因子抗体および成長因子受容体抗体 (たとえば、抗 e r b B 2 抗体トラスツズマブ [H e r c e p t i n T]、抗 E G F R 抗体パニツムマブ、抗 e r b B 1 抗体セツキシマブ [E r b i t u x、C 2 2 5]、および S t e r n ら、C r i t i c a l r e v i e w s i n o n c o l o g y / h a e m a t o l o g y、2 0 0 5、第 5 4 巻、1 1 ~ 2 9 頁に記載の何れかの成長因子または成長因子受容体抗体) が挙げられ、またそのような阻害剤として、チロシンキナーゼ阻害剤、たとえば、上皮成長因子ファミリーの阻害剤 (たとえば、E G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、たとえば、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、Z D 1 8 3 9)、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、O S I 7 7 4)、および 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 (C I 1 0 3 3)、e r b B 2 チロシンキナーゼ阻害剤、たとえば、ラパチニブ、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、たとえば、イマチニブ、セリン / トレオニンキナーゼの阻害剤 (たとえば、R a s / R a f シグナル伝達阻害剤、たとえば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、たとえばソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6))、M E K および / または A K T キナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、c - K i t 阻害剤、a b l キナーゼ阻害剤、I G F 受容体 (インスリン様成長因子) キナーゼ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤 (たとえば、A Z D 1 1 5 2、P H 7 3 9 3 5 8、V X - 6 8 0、M L N 8 0 5 4、R 7 6 3、M P 2 3 5、M P 5 2 9、V X - 5 2 8、および A X 3 9 4 5 9)、ならびにサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、たとえば、C D K 2 および / または C D K 4 阻害剤も挙げられる、

(v) 抗血管形成および抗リンパ管形成剤、たとえば、血管内皮成長因子の効果を阻害するもの [たとえば、抗血管内皮細胞成長因子 A (V E G F A) 抗体ベバシズマブ (A v a s t i n T)、抗血管内皮細胞成長因子 A (V E G F A) 抗体ラニビズマブ、抗 V E G F アプタマーベガプタニブ、抗血管内皮成長因子受容体 3 (V E G F R 3) 抗体 I M C - 3 C 5、抗血管内皮細胞成長因子 C (V E G F C) 抗体 V G X - 1 0 0、抗血管内皮細胞成長因子 D (V E G F D) 抗体 V G X - 2 0 0、可溶性形態の血管内皮成長因子受容体 3 (V E G F R 3) V G X - 3 0 0、V E G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、たとえば、4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) キナゾリン (バンデタニブ、Z D 6 4 7 4、W O 0 1 / 3 2 6 5 1 内の例 2)、4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロボキシ) キナゾリン (セジラニブ、A Z D 2 1 7 1、W O 0 0 / 4 7 2 1 2 内の例 2 4 0)、パタラニブ (P T K 7 8 7、W O 9 8 / 3 5 9 8 5)、パゾパニブ (G W 7 8 6 0 3 4)、アキシチニブ (A G 0 1 3 7 3 6)、ソラフェニブ、およびスニチニブ (S U 1 1 2 4 8、W O 0 1 / 6 0 8 1 4)、国際特許出願 W O 9 7 / 2 2 5 9 6、W O 9 7 / 3 0 0 3 5、W O 9 7 / 3 2 8 5 6、および W O 9 8 / 1 3 3 5 4 に記載のものなどの化合物、ならびに他の機序によって働く化合物 (たとえば、リノミド (l i n o m i d e)、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、およびアンジオス

10

20

30

40

50

タチン)]、

(v i) 血管損傷剤、たとえば、コンプレタスタチン A 4、ならびに国際特許出願 W O 9 9 / 0 2 1 6 6、W O 0 0 / 4 0 5 2 9、W O 0 0 / 4 1 6 6 9、W O 0 1 / 9 2 2 2 4、W O 0 2 / 0 4 4 3 4、および W O 0 2 / 0 8 2 1 3 で開示されている化合物、

(v i i) アンチセンス療法、たとえば、上で挙げたターゲットに向けられるもの、たとえば、I S I S 2 5 0 3、抗 r a s アンチセンス、

(v i i i) 遺伝子療法手法 (たとえば、異所性遺伝子、たとえば、異所性 p 5 3 または異所性 B R C A 1 もしくは B R C A 2 を交換する手法、G D E P T (遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法) 手法、たとえば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、または細菌のニトロ還元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の許容度を増大させる手法、たとえば、多剤耐性遺伝子療法を含める)、および

(i x) 免疫療法手法 (たとえば、患者腫瘍細胞の免疫原性を増大させる e x v i v o および i n v i v o 手法、たとえば、サイトカイン、たと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の遺伝子導入、T 細胞アネルギーを低下させる手法、遺伝子導入免疫細胞、たとえば、サイトカインを遺伝子導入した樹状細胞を使用する手法、サイトカインを遺伝子導入した腫瘍細胞系を使用する手法、ならびに抗イディオタイプ抗体を使用する手法を含める)。

【0303】

特に重要な組合せは、ドセタキセルとの組合せである。考えられる他の重要な組合せとしては、ゲムシタビン、シスプラチン、およびカンプトテシンプロドラッグのイリノテカンとの組合せが挙げられる。

【0304】

リンパ管形成の制御および / または阻害によって寛解する疾患

本発明は、リンパ管形成の制御および / または阻害によって寛解する疾患または状態の予防および / または治療において有用である活性化合物を提供する。

【0305】

一態様では、リンパ管形成を阻害し、抑制し、または減少させるための、式 (I) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの使用が提供される。また、リンパ管形成を阻害し、抑制し、または減少させる方法において使用するための、式 (I) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグも提供される。

【0306】

上で論述したとおり、こうした疾患または状態には、

(a) 眼疾患、たとえば、角膜移植片拒絶反応および加齢黄斑変性、

(b) 皮膚炎症、たとえば、乾癬患者における皮膚病変、

(c) 腎臓移植における拒絶反応

を含めてもよい。

【0307】

投与

活性化合物、または活性化合物を含む医薬組成物は、限定はしないが、経口 (たとえば、摂取による)、局所 (たとえば、経皮、鼻腔内、眼、頬側、および舌下を含める)、肺 (たとえば口または鼻を介して、たとえばエアゾールを使用する、たとえば吸入またはガス注入療法による)、直腸、腔内 ; 非経口、たとえば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管支内、表皮下、関節内、くも膜下、硝子体内、および胸骨内の注射によるもの、たとえば、皮下、硝子体内、または筋肉内でのデポの植込錠によるもの、を含めて、全身 / 末梢であろうと、所望の作用部位においてであろうと、好都合などな投与経路によって対象に投与してもよい。対象は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、げっ歯動物 (たとえば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ (たとえば、マウス)、イヌ科 (たとえば、イヌ)、ネコ科 (たとえば、ネコ)、ウマ科 (たとえば、ウマ)、霊長類、サル類 (た

10

20

30

40

50

たとえば、サルまたは類人猿)、サル(たとえば、マーモセット、ヒヒ)、類人猿(たとえば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)、またはヒトでよい。

【0308】

製剤

活性化合物を単独で投与することは可能であるが、活性化合物は、少なくとも1種の上で規定したとおりの活性化合物を、1種以上の薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、フィラー、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または当業者に周知の他の材料、および任意に、他の治療または予防薬と共に含む、医薬組成物(たとえば、製剤)として与えることが好ましい。

【0309】

したがって、本発明はさらに、上で定義したとおりの医薬組成物、ならびに、少なくとも1種の上で規定したとおりの活性化合物を、1種以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤、または他の材料と、ここで記載するとおりに混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。

【0310】

ここで使用する用語「薬学的に許容される」は、賢明な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に従って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、対象(たとえば、ヒト)の組織と接触して使用するのに適する、化合物、材料、組成物、および/または剤形に関係する。各担体、賦形剤などは、製剤の他の成分と適合するという意味で、「許容」され得なければならない。

【0311】

適切な担体、賦形剤などは、標準の薬学教本、たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、ペンシルヴェニア州イーストン、1990において見ることができる。

【0312】

製剤は、単位剤形にして好都合に提供してもよく、製薬業界で周知のどんな方法によって調製してもよい。そのような方法は、活性化合物を、1種以上の付属成分をなす担体と混和する工程を含む。一般に、製剤は、活性化合物を、液体担体もしくは微粉化固体担体または両方と、一定かつ均質に混和し、次いで必要なら製品を成形することによって調製される。

【0313】

製剤は、液体剤、溶液剤、懸濁液剤、乳濁液剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、ロゼンジ剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、坐剤、膣坐剤、軟膏剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、スプレー剤、ミスト剤、フォーム剤、ローション剤、油剤、ポーラス剤、舐剤、またはエアゾール剤の形態でよい。

【0314】

(たとえば、摂取による)経口投与に適する製剤は、それぞれが所定の量の活性化合物を含有する別個の単位、たとえば、カプセル剤、カシェ剤、もしくは錠剤;散剤もしくは顆粒剤;水性もしくは非水性液体の溶液剤もしくは懸濁液剤;水中油乳濁液剤もしくは油中水乳濁液剤;ポーラス剤;舐剤;またはペースト剤の体裁にしてよい。

【0315】

錠剤は、1種以上の付属成分を任意に用いて、従来手段、たとえば、圧縮または成形によって製造してよい。圧縮錠剤は、適切な機械において、1種以上の結合剤(たとえば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース);フィラーまたは希釈剤(たとえば、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム);滑沢剤(たとえば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ);崩壊剤(たとえば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム);界面活性剤、分散剤、または湿潤剤(たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム);および保存剤(たとえば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、

10

20

30

40

50

p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸)と任意に混合した、易流動性形態、たとえば、粉末または顆粒の活性化合物を圧縮することにより調製してよい。成形錠剤は、適切な機械において、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより製造してよい。錠剤は、任意にコーティングし、または刻み目を入れてもよいし、その中の活性化合物の緩徐または制御放出がなされるように、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々の割合で使用して製剤して、所望の放出プロファイルを実現してもよい。錠剤には、腸溶コーティングを任意に設けて、胃ではなく腸の部分での放出を実現してもよい。

【0316】

局所投与(たとえば、経皮、鼻腔内、眼、頬側、および舌下)に適する製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、粉末剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤、または油剤として製剤してよい。別法として、製剤は、活性化合物、および任意に1種以上の賦形剤または希釈剤を含浸させた、パッチ剤、または包帯剤、たとえば、帯具もしくは絆創膏を含んでもよい。

10

【0317】

口腔での局所投与に適する製剤としては、香味付き基剤、通常は、スクロース、およびアカシアまたはトラガカント中に活性化合物を含むロゼンジ剤; 不活性基剤、たとえば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア中に活性化合物を含むパステル剤; ならびに適切な液体担体中に活性化合物を含む洗口剤が挙げられる。

20

【0318】

眼への局所投与に適する製剤として、活性化合物が、適切な担体、特に、活性化合物の水性溶媒に溶解または懸濁している、点眼剤も挙げられる。

【0319】

担体が固体である、経鼻投与に適する製剤としては、嗅剤を吸う要領で、すなわち、鼻に近付けて保持された粉末の容器から鼻腔路を介してすばやく吸入することにより投与される、粒径が、たとえば、約20~約500ミクロンの範囲にある粗い粉末が挙げられる。たとえば、点鼻スプレー剤、点鼻液として、またはネブライザーによるエアゾール投与としての投与に適する、担体が液体である製剤としては、活性化合物の水性または油性溶液剤が挙げられる。

30

【0320】

吸入による投与に適する製剤としては、適切な噴射剤、たとえば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ-テトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体を使用して、加圧バックからエアゾールスプレーとして与えられるものが挙げられる。

【0321】

皮膚を介した局所投与に適する製剤としては、軟膏剤、クリーム剤、および乳濁液剤が挙げられる。軟膏剤に製剤するとき、活性化合物は、任意に、パラフィン系または水混和性軟膏基剤の何れかと共に用いてもよい。別法として、活性化合物は、水中油クリーム基剤を用いてクリーム剤に製剤してもよい。所望であれば、クリーム基剤の水相は、たとえば、少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、たとえば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール、ならびにこれらの混合物を含んでもよい。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を介した活性化合物の吸収または浸透を強化する化合物を含んでもよい。そうした皮膚浸透性改善剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連類似体が挙げられる。

40

【0322】

局所用乳濁液剤として製剤するとき、油相は、任意に、(別名エマルゲンとしても知られる)乳化剤だけを含んでもよく、または油相は、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪もしくは油または脂肪と油の両方との混合物を含んでもよい。親水性乳化剤は、安定剤として働く親油性乳化剤と共に含めることが好ましい。油と脂肪の両方を含めることも好ましい

50

。全体として、安定剤を含むまたは含まない乳化剤から、いわゆる乳化ろうができ、油および／または脂肪と一緒にになった乳化ろうから、クリーム製剤の油性分散相をなす、いわゆる乳化性軟膏基剤ができる。

【0323】

適切なエマルゲンおよび乳濁液安定剤としては、T w e e n 6 0、S p a n 8 0、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。乳濁液医薬製剤において使用されそうな大抵の油への活性化化合物の溶解性は、非常に低くてもよいので、製剤に適する油または脂肪の選択は、所望の化粧特性の実現を基準とする。すなわち、クリーム剤は、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れの回避に適する稠度を有する、非油脂性、非染色性、および可洗性の製品になるはずである。直鎖または分枝鎖の一または二塩基性アルキルエステル、たとえば、ジイソアジベート、ステアリン酸イソセチル、ヤシ油脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはC r o d a m o l C A Pとして知られる分枝鎖エステルのブレンドを使用してもよく、最後の3種が好ましいエステルである。これらは、必要な特性に応じて、単独で、または組み合わせて使用してよい。

10

【0324】

別法として、高融点脂質、たとえば、白色ワセリンおよび／もしくは流動パラフィン、または他の鉱油を使用することができる。

20

【0325】

直腸投与に適する製剤は、たとえば、カカオ脂またはサリチレートを含む適切な基剤を用いた坐剤の体裁でよい。

【0326】

経膣投与に適する製剤は、活性化化合物に加えて、当業界で適切であることが知られている担体を含有する、膣坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー製剤の体裁でよい。

【0327】

非経口投与（たとえば、皮膚、皮下、筋肉内、静脈内、および皮内を含めた注射による）に適する製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、静菌剤、および製剤を目的のレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有してもよい、無発熱物質の水性および非水性等張性滅菌注射溶液剤；ならびに懸濁化剤、増粘剤、および化合物が血液成分または1つ以上の臓器に向かうように設計されているリポソームまたは他の微粒子系を含んでもよい、水性および非水性滅菌懸濁液剤が挙げられる。このような製剤中に使用するのに適する等張性媒体の例としては、塩化ナトリウム注射液、リンガー液、または乳酸加リンゲル注射液が挙げられる。通常、溶液中の活性化化合物の濃度は、約1 n g / m L ~ 約1 0 μ g / m L、たとえば、約1 0 n g / m L ~ 約1 μ g / m Lである。製剤は、単位用量または多用量密閉容器、たとえば、アンプルおよびバイアル入りの体裁にしてもよいし、使用直前に滅菌液体担体、たとえば、注射用の水を加える必要しかない、フリーズドライ（凍結乾燥）された状態で貯蔵してもよい。滅菌粉末、顆粒、および錠剤から、即席注射溶液剤および懸濁液剤を調製してもよい。製剤は、活性化化合物が血液成分または1つ以上の臓器に向けられるように設計されているリポソームまたは他の微粒子系の形でよい。

30

40

【0328】

投薬量

活性化化合物、および活性化化合物を含む組成物の適切な投薬量は、患者によって様々となりうることは理解されよう。最適な投薬量の決定は、一般に、本発明の治療のリスクまたは有毒な副作用に対する治療利益のレベルのバランスを取るものとなる。選択される投薬量レベルは、限定はしないが、特定の化合物の活性、投与経路、投与の時期、化合物の排泄速度、治療の継続期間、組み合わせて使用する他の薬物、化合物、および／または材料、ならびに患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康状態、および既往歴を含めた様々

50

な要素に応じて決まる。化合物の量および投与経路は、最終的には医師の裁量によることとなるが、一般に、投薬量は、実質的な有害または有毒な副作用を引き起こすことなく所望の効果を実現する、作用部位局所濃度を実現するものになる。

【0329】

*in vivo*での投与は、治療の過程を通して、1用量で、継続的に、または断続的に（すなわち、適切な間隔を取って分割用量で）実施することができる。投与の最も有効な手段および投薬量を決定する方法は、当業者に周知であり、その療法に使用する製剤、その療法の目的、治療するターゲット細胞、および治療を受ける対象によって様々となる。単回または複数回投与は、治療を行う医師が選択する用量レベルおよびパターンで実施されることもある。

10

【0330】

一般に、活性化合物の適切な用量は、対象の体重キログラムあたり1日約100 μ g ~ 約250 mgの範囲である。活性化合物が塩、エステル、プロドラッグなどである場合は、投与量は、親化合物に基づいて算出されるため、使用される実際の重量は、その分だけ増える。

【0331】

[実施例]

以下の例は、単に本発明を例示するために提供し、ここで述べる本発明の範囲を限定するものでない。以下の例において、構造が1つ以上の立体中心を含んでおり、立体化学を略図で表す場合では、不定の絶対立体配置において、各々の立体化学を割り当てる。こうした構造によって、単一の鏡像異性体、ならびに鏡像異性体の全比率の混合物、および/またはジアステレオ異性体の全比率の混合物が描かれる。

20

【0332】

頭字語

便宜上、多くの化学部分は、限定はしないが、メチル(Me)、エチル(Et)、*n*-プロピル(*n*Pr)、*iso*-プロピル(*i*Pr)、*n*-ブチル(*n*Bu)、*tert*-ブチル(*t*Bu)、*n*-ヘキシル(*n*Hex)、シクロヘキシル(*c*Hex)、フェニル(Ph)、メトキシ(MeO)、エトキシ(EtO)、トリメチルシリル(TMS)、*tert*-ブチルオキシカルボニル(Boc)、およびアセチル(Ac)を含めた、周知の略語を使用して表す。

30

【0333】

便宜上、多くの化学化合物は、限定はしないが、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、エーテルまたはジエチルエーテル(Et₂O)、酢酸エチル(EtOAc)、トリエチルアミン(Et₃N)、ジクロロメタン(塩化メチレン、DCM)、トリフルオロ酢酸(TFA)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)、テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、硫酸マグネシウム(MgSO₄)、炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)、*tert*-ブタノール(*t*-BuOH)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC1·HCl)、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAF)、*meta*-クロロ過安息香酸(mCPBA)、ヘキサメチルジシラザンナトリウム塩(NaHMDS)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、*O*-(7-アザ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(HATU)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)、*trans*-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(PdCl₂(PPh₃)₂)、酢酸パラジウム(II)(Pd(OAc)₂)、トリ-*tert*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(*t*-Bu₃PH·BF₄)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos)、トリフェニルホスフィン(PPh₃)、および1,2-ジクロロエタン(DCE)を含めた、周知の略語を使用して表す。

40

50

【0334】

一般実験項目

別段記載しない限り、以下の一般論が適用される。

【0335】

¹NMRスペクトルは、Bruker Avance DRX300 (300MHz) またはBruker Ultrashield plus (400MHz) のいずれかで記録した。シグナルの多重度は、次の略語：s、一重線；d、二重線；dd、二重線の二重線；t、三重線；tt、三重線の三重線；td、二重線の三重線；q、四重線；br、ブロード；m、多重線によって示す。観察された結合定数Jはすべて、ヘルツで報告する。

10

【0336】

LC/MSデータは、Agilent 6100 Series Single Quad LC/MS (LCMS-A)、Waters ZQ3100システム (LCMS-B)、Finnigan LCG Advantage Max (LCMS-C)、またはAgilent 1200 Infinity Series (LCMS-D) のいずれかを使用して生成した。

【0337】

LCMS方法A (LCMS-A)

機器：Agilent 6100 Series Single Quad LC/MS

Agilent 1200 Series HPLC

ポンプ：1200 Series G1311A Quaternary pump

オートサンプラー：1200 Series G1329A Thermostatted Autosampler

検出器：1200 Series G1314B Variable Wavelength Detector

LC条件：

逆相HPLC分析

カラム：Luna C8 (2) 5 μ 50 \times 4.6 mm 100 A

カラム温度：30

注入体積：5 μ L

溶媒A：水 0.1% 酢酸

溶媒B：アセトニトリル 0.1% 酢酸

勾配：10分かけて5~100%のB

検出：254 nmまたは214 nm

MS条件：

イオン源：四極子

イオンモード：マルチモード-ES

乾燥気体温度：300

気化器温度：200

キャピラリー電圧 (V)：2000 (正)

キャピラリー電圧 (V)：4000 (負)

走査範囲：100~1000

ステップサイズ：0.1秒

収集時間：10分

LCMS方法B (LCMS-B)

機器：Waters ZQ3100 Mass Detector

Waters 2545 - Pump

Waters SFO System Fluidics Organizer

Waters 2996 Diode Array Detector

Waters 2767 Sample Manager

20

30

40

50

LC 条件：

逆相 HPLC 分析

カラム：X Bridge (商標) C18 5 μ m 4.6 \times 100 mm

注入体積 10 μ L

溶媒 A：水 0.1% ギ酸

溶媒 B：アセトニトリル 0.1% ギ酸

勾配：10 分かけて 10 ~ 100% の B

流量：1.5 mL / 分

検出：100 ~ 600 nm

MS 条件：

イオン源：単四極子

イオンモード：ES ポジティブ

イオン源温度：150

脱溶媒温度：350

検出：イオン計数

キャピラリー (KV)：3.00

コーン (V)：30

抽出器 (V)：3

RF レンズ (V)：0.1

走査範囲：100 ~ 10000 Amu

走査時間：0.5 秒

収集時間：10 分

気体流量：100 L / 時

脱溶媒：650 L / 時

LCMS 方法 C (LCMS - C)

機器：Finnigan LCG Advantage Max

Finnigan Surveyor LC Pump

Finnigan Surveyor Autosampler

Finnigan Surveyor PDA Detector

LC 条件：

逆相 HPLC 分析

カラム：Gemini 3 μ m C18 20 \times 4.0 mm 110 A

注入体積：10 μ L

溶媒 A：水 0.1% ギ酸

溶媒 B：アセトニトリル 0.1% ギ酸

勾配：10 分かけて 10 ~ 100% の B

検出：100 ~ 600 nm

MS 条件

イオン源：イオントラップ

イオンモード：ES ポジティブ

温度：300

検出：イオン計数

走査範囲：80 ~ 10000 Amu

走査時間：0.2 秒

収集時間：10 分

LCMS 方法 D (LCMS - D)

機器：Agilent 1200 Infinity Series

ポンプ：1260 Infinity G1312B Binary pump

オートサンプラー：1260 Infinity G1367E 1260 HiP A

LS

10

20

30

40

50

検出器：1 2 9 0 I n f i n i t y G 4 2 1 2 A 1 2 9 0 D A D

LC 条件：

逆相 H P L C 分析

カラム：P o r o s h e l l 1 1 2 0 E C - C 1 8

カラム温度：3 5 ° C

注入体積：1 μ L

溶媒 A：水 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B：アセトニトリル 0 . 1 % ギ酸

勾配：3 . 8 分かけて 5 ~ 1 0 0 % の B

検出：2 5 4 n m および 2 1 4 n m でモニターした

10

MS 条件：

イオン源：四極子

イオンモード：A P I - E S

乾燥気体温度：3 5 0

キャピラリー電圧 (V)：3 0 0 0 (正)

キャピラリー電圧 (V)：3 0 0 0 (負)

走査範囲：1 0 0 ~ 1 0 0 0

ステップサイズ：0 . 1 秒

収集時間：5 分

H P L C

20

機器：W a t e r s A l l i a n c e H T

検出器：W a t e r s 2 9 9 6 D i o d e A r r a y

カラム：R e v e r s e P h a s e X b r i d g e (商 標) P r e p C 1 8 5 μ m 1 0 × 1 0 0 m m

注入体積：5 0 μ L

溶媒 A：水 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B：アセトニトリル 0 . 1 % ギ酸

流量：4 . 0 m l / 分

検出：1 0 0 ~ 6 0 0 n m

サンプル調製：M e C N および M e O H

30

分取質量指向性 (mass-directed) L C (p r e p - L C M S)

機器：W a t e r s Z Q 3 1 0 0 - M a s s D e t e c t o r

W a t e r s 2 5 4 5 - P u m p

W a t e r s S F O S y s t e m F l u i d i c s O r g a n i z e r

W a t e r s 2 9 9 6 D i o d e A r r a y D e t e c t o r

W a t e r s 2 7 6 7 S a m p l e M a n a g e r

LC 条件：

逆相 H P L C 分析

カラム：X B r i d g e (商 標) C 1 8 5 μ m、1 9 × 5 0 m m

注入体積 5 0 0 μ L

40

溶媒 A：水 0 . 1 % ギ酸

溶媒 B：アセトニトリル 0 . 1 % ギ酸

勾配：1 0 分かけて 2 5 ~ 1 0 0 % の B

流量：1 9 m l / 分

検出：1 0 0 ~ 6 0 0 n m

MS 条件：

イオン源：単四極子

イオンモード：E S ポジティブ

イオン源温度：1 5 0

脱溶媒温度：3 5 0

50

検出：イオン計数

キャピラリー（KV）：3.00

コーン（V）：30

抽出器（V）：3

RFレンズ（V）：0.1

走査範囲：100～1000 Amu

走査時間：0.5秒

収集時間：10分

気体流量

脱溶媒：L/時 - 650

10

コーン：L/時 - 100

キラル分離および特性決定方法

方法A

SFC

カラム：Chiralpak IC (250×21mm)、5μ

流量：40mL/分

移動相：CO₂：0.1%のMeOH中DEA

方法B

SFC

カラム：Chiralpak - IC (250×21mm)、5μ

20

流量：40mL/分

移動相：CO₂：0.5%のIPA中DEA

方法C

SFC

カラム：Chiralcel - ODH

流量：3mL/分

移動相：CO₂：0.5%のIPA中DEA

方法D

HPLC

カラム：Chiralpak IC (250×10mm)、5μ

30

移動相：n-ヘキサン：エタノール（80：20）

流量：5.0mL/分

方法E

SFC

カラム：Lux cellulose - 4 (250×4.6mm)、5μ

移動相：CO₂：メタノール（70：30）

流量：3.0mL/分

方法F

SFC

カラム：Lux cellulose - 2 (250×4.6mm)、5μ

40

流量：1.2mL/分

移動相：CO₂：0.5%のメタノール中DEA

方法G

HPLC

カラム：Chiralpak ADH (250×4.6mm)、5μ

移動相：n-ヘキサン：エタノール（80：20）

流量：1mL/分

分析薄層クロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60F254アルミニウム裏打ちプレートを使用して実施し、プレートは、UV光下で蛍光消光を使用する、または酸性アニスアルデヒドもしくは塩基性過マンガン酸カリウム浸漬を使用して可視化した。フラ

50

ツシクロマトグラフィーは、標準の Red i Sep (登録商標) カートリッジを使用する Te l e d y n e I s c o C o m b i F l a s h R f 精製システム、または G r a c e、Red i Sep (登録商標)、もしくは B i o t a g e シリカカートリッジを使用する B i o t a g e I s o l e r a 精製システムのいずれかを使用して実施した。マイクロ波照射は、C E M E x p l o r e r S P M i c r o w a v e R e a c t o r を使用して行った。

【0338】

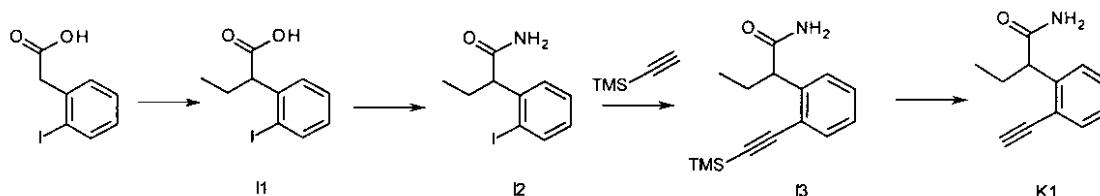
必要な場合では、無水溶媒を、B r a u n 精製システムを使用して調製し、または S i g m a - A l d r i c h から購入した。

【0339】

重要中間体の合成

重要中間体 1 : 2 - (2 - エチニルフェニル) ブタンアミド (K 1)

【化92】



10

20

【0340】

(a) 2 - (2 - ヨードフェニル) ブタン酸 (I 1)

リチウムジイソプロピルアミド溶液 (T H F / ヘプタン / エチルベンゼン中 2 . 0 M 、 3 . 8 2 m L 、 7 . 6 3 m m o l) を、窒素雰囲気下乾燥 T H F (1 0 m L) に加え、0 に冷却した。次いで 2 - (2 - ヨードフェニル) 酢酸 (5 0 0 m g 、 1 . 9 1 m m o l) の乾燥 T H F (1 5 m L) 中溶液を滴下添加した。この溶液を 0 で 4 0 分間撹拌した後、ヨードエタン (0 . 9 2 m L 、 1 1 m m o l) を加えた。溶液を室温に戻し、4 時間撹拌した。得られた混合物を H₂O (1 0 m L) 、次いで 2 M H C l (2 0 m L) を加えることによりクエンチした。水層を E t O A c (3 × 3 0 m L) で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、M g S O₄で脱水し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 S i O₂ カートリッジ、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 4 0 % E t O A c) を用いて精製して、標題化合物 I 1 を淡黄色油状物として得た (4 7 9 m g 、 8 7 %) ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , d₆-DMSO) 12.49 (s , 1 H) , 7.88 (d d , J = 7.9 , 1.2 H z , 1 H) , 7.39 (t d , J = 7.6 , 1.2 H z , 1 H) , 7.32 (d d , J = 7.8 , 1.7 H z , 1 H) , 7.01 (J m , 1 H) , 3.77 (t , J = 7.5 H z , 1 H) , 1.98 - 1.86 (m , 1 H) , 1.73 - 1.60 (m , 1 H) , 0.85 (t , J = 7.3 H z , 3 H) .

30

(b) 2 - (2 - ヨードフェニル) ブタンアミド (I 2)

H O B t (3 2 5 m g 、 2 . 4 0 m m o l) 、 E D C I ・ H C l (4 6 1 m g 、 2 . 4 0 m m o l) および D I P E A (1 . 4 0 m L 、 8 . 0 2 m m o l) を、窒素雰囲気下 2 - (2 - ヨードフェニル) ブタン酸 (I 1) (4 6 5 m g 、 1 . 6 0 m m o l) の乾燥 T H F (6 m L) および乾燥 D M F (1 m L) 中撹拌溶液に加えた。1 0 分後、炭酸アンモニウム (7 7 0 m g 、 8 . 0 2 m m o l) を一度に加え、得られた混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、E t O A c (5 0 m L) および飽和 N a H C O₃ 水溶液 (5 0 m L) を残留物に加えた。水相を E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出し、次いで合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O₄で脱水した。溶媒を減圧下に除去し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 S i O₂ カートリッジ、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 5 0 % E t O A c) により精製して、標題化合物 I 2 を白色固体として得た (3 9 8 m g 、 8 6 %) ; ¹H NMR (4 0

40

50

0 MHz, d_6 -DMSO) 7.85 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS - A : 保持時間 5.463 分; m/z 290 $[M + H]^+$.

【0341】

(c) 2 - (2 - ((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ブタンアミド (I3)

エチニルトリメチルシラン (0.11 mL, 0.80 mmol) および乾燥 DMF (9.0 mL) を、窒素下 2 - (2 - ヨードフェニル)ブタンアミド (I2) (193 mg, 0.668 mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23 mg, 0.033 mmol)、 $t-Bu_3PH \cdot BF_4$ (10 mg, 0.033 mmol) および CuI (6 mg, 0.033 mmol) の混合物に加えた。得られた溶液を窒素気流で 10 分間脱気した後、 Et_3N (3.0 mL) を加えた。得られた混合物を窒素下 60 で 16 時間攪拌し、次いでシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100% EtOAc) により精製して、標題化合物 I3 を黄褐色固体として得た (151 mg, 87); 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.97 (br, 1H), 3.80 (dd, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.25 (s, 9H). LCMS - A : 保持時間 6.267 分; m/z 260 $[M + H]^+$.

【0342】

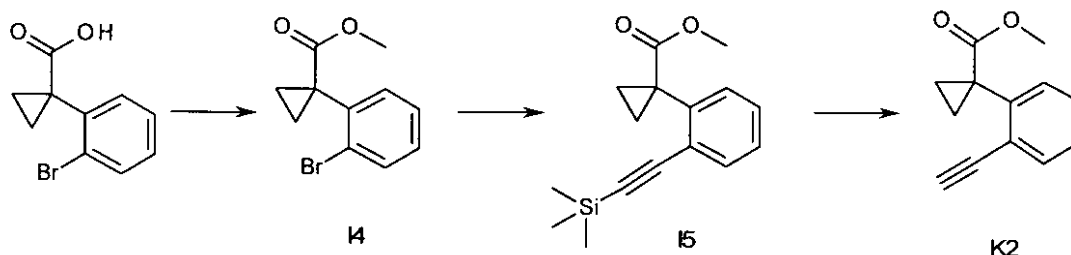
(d) 2 - (2 - エチニルフェニル)ブタンアミド (K1)

2 - (2 - ((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ブタンアミド (I3) (149 mg, 0.574 mmol) の DCM (10.0 mL) 中溶液に、窒素下 0 で TBAF (THF 中 1.0 M, 0.86 mL, 0.86 mmol) を加えた。得られた混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次いで水 (50 mL) 中に注ぎ入れた。有機相を分離し、水層を DCM (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、溶媒を真空で除去した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 75% EtOAc) により精製して、標題化合物 K1 を灰白色固体として得た (104 mg, 97%); 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.61 (J m, 1H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS - A : 保持時間 5.265 分; m/z 188 $[M + H]^+$.

【0343】

重要中間体 2 : メチル 1 - (2 - エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキシレート (K2)

【化93】



【0344】

10

20

30

40

50

(a) メチル 1 - (2 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (I 4)

1 - (2 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボン酸 (500 mg、2.07 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液を、濃 HCl 水溶液 (0.5 mL) で処理した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで加熱還流し、さらに 24 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、残留物を EtOAc に溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で脱水した。溶媒を真空で除去して、標題化合物 I 4 (400 mg、76%) をオレンジ色油状物として得た; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.75 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 1.21 (q, J = 4.0 Hz, 2H).

(b) メチル 1 - (2 - ((トリメチルシリル)エチニル)フェニル) シクロプロパンカルボキシレート (I 5)

メチル 1 - (2 - ブロモフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (I 4) (658 mg、2.58 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (91 mg、0.13 mmol)、t-Bu₃PH·BF₄ (37 mg、0.13 mmol)、CuI (25 mg、0.13 mmol) およびエチニルトリメチルシラン (0.44 mL、3.1 mmol) の乾燥 DMF (5.0 mL) 中溶液を、窒素で 10 分間脱気した後、Et₃N (2.0 mL) を加えた。窒素下 65 °C で 16 時間攪拌した後、得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 20% EtOAc) により精製して、標題化合物 I 5 をオレンジ色油状物として得た (569 mg、81%); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 7.67 - 7.12 (m, 4H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H), 0.22 - 0.13 (m, 9H). LCMS - A: 保持時間 6.977 分; m/z 273 [M + H]⁺.

【0345】

(c) メチル 1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (K 2)

メチル 1 - (2 - ((トリメチルシリル)エチニル)フェニル) シクロプロパンカルボキシレート (I 5) (568 mg、2.09 mmol) の DCM (20.0 mL) 中溶液に、0 °C で TBAP (THF 中 1.0 M、3.13 mL、3.13 mmol) を加えた。得られた混合物を 0 °C で 10 分間攪拌し、次いで水 (50 mL) 中に注ぎ入れた。水層を DCM (2 × 50 mL) で抽出し、次いで合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、溶媒を真空で除去した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 25% EtOAc) により精製して、標題化合物 K 2 を灰白色固体として得た (140 mg、34%); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 7.46 (dt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.54 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 1.25 - 1.19 (m, 2H). LCMS - A: 保持時間 5.921 分; m/z 201 [M + H]⁺.

【0346】

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

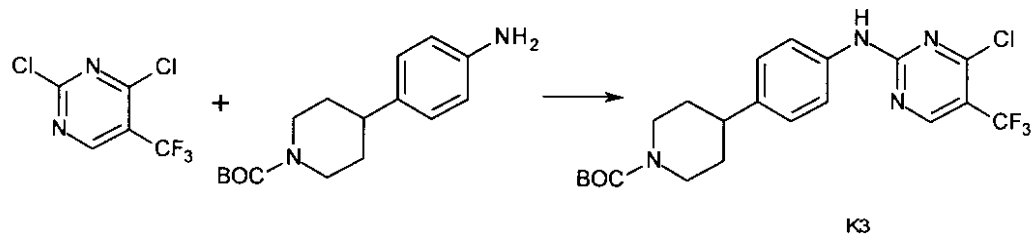
10

20

30

40

【化 9 4】



10

【0347】

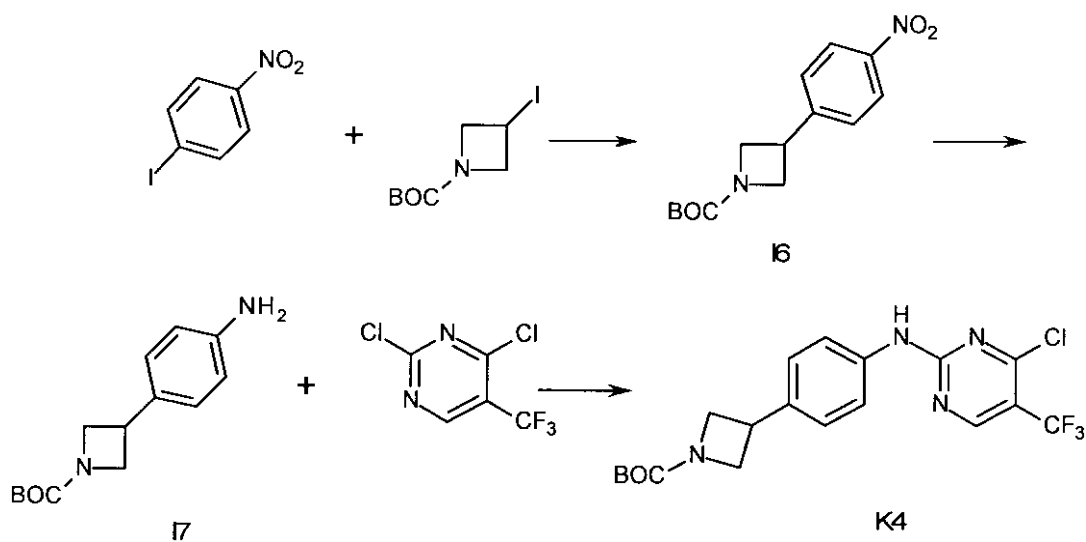
2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(4.122 g、19.0 mmol)を、室温で1:1 t-BuOH:DCE混合物(400 mL)中にて撹拌した。Et₂O中1.0 M ZnCl₂溶液(21.71 mL、21.71 mmol)を注意深く加え、得られた混合物を10分間撹拌した。1-Boc-4-(4-アミノフェニル)ピペリジン(5.00 g、18.1 mmol)を、続いてEt₃N(6.052 mL、43.42 mmol)を加え、室温で終夜撹拌を続けた。揮発物を蒸発乾固し、得られた残留物を水(500 mL)に懸濁した。30分間超音波処理した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水(2×100 mL)で洗浄し、高真空下に乾燥して、標題化合物K3を黄褐色固体として得た(8.11 g、98%)；¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.61 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.65 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 11H). LCMS-A: 保持時間 6.834分; m/z 457 [M+H]⁺.

20

【0348】

重要中間体4: tert-ブチル3-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(K4)

【化 9 5】



40

【0349】

(a) tert-ブチル-3-(4-ニトロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(I6)

50

1, 2 - ジブプロモエタン (0.146 mL、1.69 mmol) を、窒素雰囲気下亜鉛末 (0.901 g、13.8 mmol) の THF (3.5 mL) 中懸濁液に激しく撹拌しながら加え、得られた懸濁液を 80 °C で 10 分間加熱した。THF (1.75 mL) 中のトリメチルシリルクロリド (0.202 mL、1.59 mmol) を室温に加え、4 分間撹拌した後、tert - ブチル 3 - ヨードアゼチジン - 1 - カルボキシレート (3.00 g、10.6 mmol) の THF (3.5 mL) 中溶液を 15 分かけて滴下添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで Pd₂(dba)₃ (0.155 g、0.170 mmol) およびトリ - 2 - フリルホスフィン (0.143 g、0.615 mmol) を、続いて THF (18 mL) 中の 1 - ヨード - 4 - ニトロベンゼン (2.90 g、11.7 mmol) を加えた。得られた混合物を 55 °C で 3 時間加熱し、次いで室温にて飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) でクエンチした。水相を DCM (2 × 15 mL) で抽出し、次いで合わせた有機フラクションを乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、真空で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、SiO₂ カートリッジ 40 g、シクロヘキサン中 10 ~ 40 % EtOAc) を用いて精製して、標題化合物 I 6 をオレンジ色油状物として得た (2.14 g、72 %) ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.24 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 2H), 3.89-3.81 (s, 1H), 1.49 (s, 9H) .

10

(b) tert - ブチル 3 - (4 - アミノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (I 7)

20

10 % Pd / C (0.320 g) および tert - ブチル - 3 - (4 - ニトロフェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (I 6) (2.14 g、7.68 mmol) の EtOAc (16 mL) 中懸濁液を、水素雰囲気下 18 時間撹拌した。さらに 10 % Pd / C (1.00 g) を加え、さらに 20 時間撹拌を続けた。得られた混合物をセライトのバッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄し、濾液を真空で濃縮して、標題化合物 I 7 を薄黄色 / クリーム色固体として得た (1.80 g、94 %) ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 6.5, 1.9 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 8.4, 6.1 Hz, 2H), 3.65 (brs, 2H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) . LCMS - B : 保持時間 4.964 分 ; m / z 249 [M + H]⁺ .

30

【0350】

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

塩化亜鉛 (Et₂O 中 1.0 M) (4.83 mL、4.83 mmol) を、窒素下 2, 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (0.769 g、3.54 mmol) の 1 : 1 ジクロロエタン / tert - ブタノール (64 mL) 中溶液に室温に加えた。10 分間撹拌した後、tert - ブチル 3 - (4 - アミノフェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (I 7) (0.800 g、3.22 mmol) を、続いて Et₃N (1.08 mL、7.73 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 20 時間撹拌し、次いで揮発物を真空で除去した。水を固体の残留物に加え、得られた懸濁液を 2 分間超音波処理した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを乾燥し、次いでシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、SiO₂ カートリッジ 40 g、シクロヘキサン中 10 ~ 40 % EtOAc) を用いて精製して、白色固体を得た。固体を MeOH (7 mL) に懸濁し、30 秒間超音波処理した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを MeOH (3 mL) で洗浄し、次いで乾燥して、標題化合物 K 4 を白色固体として得た (0.777 g、56 %) ; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 10.6 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) . LCMS - B : 保持時間 8.810 分 ; m / z 429 [M + H]⁺ .

40

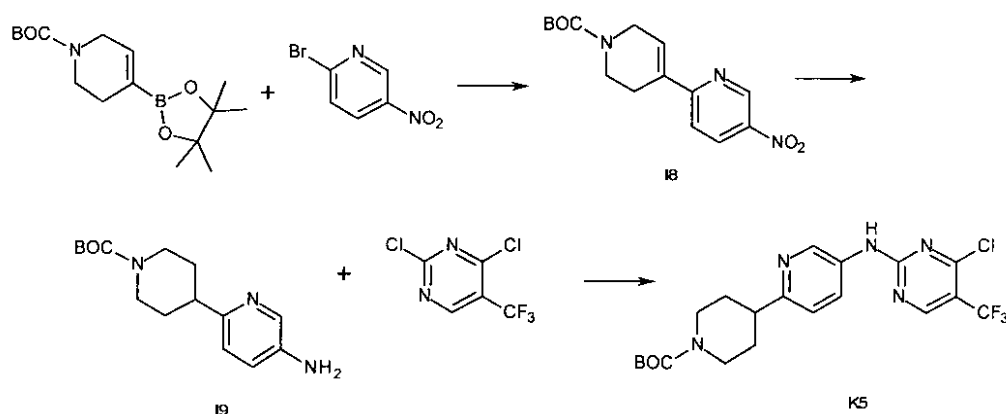
【0351】

重要中間体 5 : tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)

50

）ピリミジン - 2 - イル）アミノ）ピリジン - 2 - イル）ピペリジン - 1 - カルボキシレート（K5）

【化96】



10

【0352】

(a) tert - ブチル 5 - ニトロ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボキシレート (I 8)

20

N - Boc - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (1 . 52 g 、 4 . 93 mmol) 、 2 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン (1 . 00 g 、 4 . 93 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (173 mg 、 0 . 246 mmol) の混合物に、窒素下 1 , 4 - ジオキサン (30 mL) を、続いて 3 M 炭酸ナトリウム水溶液 (4 . 93 mL 、 14 . 8 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素で 10 分間脱気し、次いで 16 時間加熱還流した。冷却しながら、EtOAc (150 mL) を加え、得られた溶液を水 (3 × 50 mL) 、ブライン (50 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (Na_2SO_4) した。揮発物を減圧下に蒸発させて茶褐色固体を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera 、 SiO_2 カートリッジ 40 g 、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 30 % EtOAc) を用いて精製して、標題化合物 I 8 を黄色固体として得た (1 . 43 g 、 95 %) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.37 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 4.20 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). LCMS - A : 保持時間 6 . 140 分 ; m/z 304 [$\text{M} - \text{H}$]⁻。

30

【0353】

(b) tert - ブチル 4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (I 9)

40

10 % Pd / C (500 mg) の DMF (5 mL) 中スラリーを、tert - ブチル 5 - ニトロ - 5' , 6' - ジヒドロ - [2 , 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボキシレート (I 8) (1 . 40 g 、 4 . 59 mmol) の DMF (45 mL) 中溶液に加え、得られた混合物を水素雰囲気下室温で 16 時間撹拌した。EtOAc (100 mL) を加え、得られた懸濁液をセライトのパッドを通して濾過し、EtOAc (150 mL) で洗浄した。揮発物を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera 、 Si カートリッジ 40 g 、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc 、次いで EtOAc 中 0 ~ 20 % MeOH) により精製して、標題化合物 I 9 を黄色油状物として得た (1 . 18 g 、 93 %) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.03 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 4.22 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). L

50

CMS - A : 保持時間 4 . 4 1 6 分 ; m/z 278 [M + H]⁺.

【0354】

(c) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (K5)

Et₂O 中 1 . 0 M ZnCl₂ 溶液 (1 . 1 4 mL、1 . 1 4 mmol) を、2 , 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン (217 mg、0 . 999 mmol) の 1 : 1 t - BuOH : DCE 混合物 (50 mL) 中撹拌溶液に室温で注意深く加えた。添加完了後、20 分間撹拌を続け、次いで tert - ブチル 4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (I9) (263 mg、0 . 952 mmol) を、続いて Et₃N (0 . 159 mL、1 . 14 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 48 時間撹拌し、次いで揮発物を減圧下に蒸発させ、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 55 % EtOAc) を用いて精製して、標題化合物 K5 を白色固体として得た (155 mg、36 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.75 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 3H), 1.81 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). LCMS - A : 保持時間 5 . 604 分 ; m/z 458、460 [M + H]⁺.

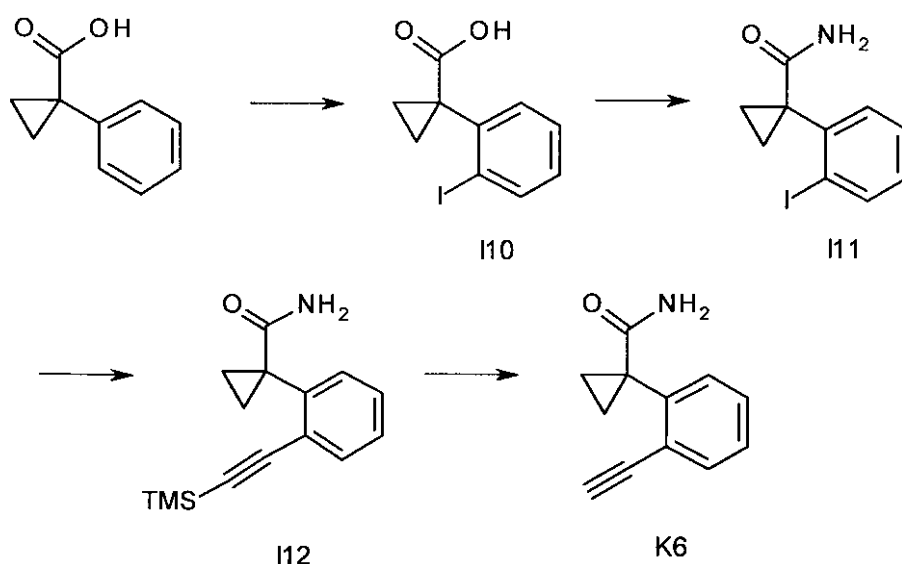
10

【0355】

20

重要中間体 6 : 1 - (2 - エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (K6)

【化97】



30

40

【0356】

(a) 1 - (2 - ヨードフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (I10)

1 - フェニル - 1 - シクロプロパンカルボン酸 (2 . 00 g、12 . 3 mmol)、Pd (OAc)₂ (0 . 138 g、0 . 617 mmol)、ヨウ素 (2 . 34 g、9 . 24 mmol) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (2 . 97 g、9 . 24 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、60 で 18 時間撹拌し、アルミ箔で覆った。さらにヨウ素 (2 . 34 g、9 . 24 mmol) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (2 . 97 g、9 . 24 mmol) を加え、60 でさらに 8 時間撹拌を続けた。最後にヨウ素 (2 . 34 g、9 . 24 mmol) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (2 . 97 g、9

50

．24 mmol)を加え、60 でさらに16時間撹拌を続けた。得られた混合物をEtOAcと水の間で分配し、水相をEtOAcで数回抽出した。合わせた有機抽出物をメタ重硫酸ナトリウムの10%水溶液(3×30 mL)、10%クエン酸水溶液(2×30 mL)、水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Combiflash Rf、SiO₂カートリッジ80 g、シクロヘキサン中30～40%EtOAc)を用いて精製して、標題化合物I10をクリーム色固体として得た(3.11 g、87%)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 1H), 2.13 (brs, 2H), 1.30 (brs, 2H)。

(b) 1 - (2 - ヨードフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (I11)

10

HOBT (1.89 g、14.0 mmol)およびEDCI・HCl (2.69 g、14.0 mmol)を、1 - (2 - ヨードフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (I10) (3.11 g、10.8 mmol)のDMF (6 mL)、THF (29 mL)およびEt₃N (9.4 mL、54 mmol)中溶液に加えた。15分後、炭酸アンモニウム (7.95 g、86.4 mmol)を加え、得られた混合物を室温で20時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、水 (150 mL)を残留物に加えると、懸濁液が生成した。懸濁液を数分間超音波処理し、濾過し、濾過ケーキを乾燥して、標題化合物I11を灰白色固体として得た(2.55 g、82%)；¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.05 (brs, 1H), 1.52 (brs, 2H), 0.96 (brs, 2H)。LCMS - B：保持時間5.800分；m/z 288 [M + H]⁺。

20

【0357】

(c) 1 - (2 - ((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (I12)

1 - (2 - ヨードフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (I11) (1.53 g、85.3 mmol)、エチニルトリメチルシラン (1.05 mL、7.46 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.037 g、0.053 mmol)、t-Bu₃PH・BF₄ (0.031 g、0.11 mmol)およびヨウ化銅(I) (0.020 g、0.11 mmol)のDMF (10 mL)中溶液を、窒素雰囲気下50 で26時間撹拌した。揮発物を真空で蒸発させ、得られた黒色残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Combiflash Rf、SiO₂カートリッジ24 g、シクロヘキサン中5～20%EtOAc)を用いて精製して、標題化合物I12を暗黄色非晶性固体として得た(1.09 g、79%)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.52 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26-7.50 (m, 3H), 5.26 (brs, 2H), 1.72 (dq, J = 4.1 Hz, 2H) 1.16 (dq, J = 3.9 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H)。LCMS - B：保持時間7.446分；m/z 258 [M + H]⁺。

30

【0358】

(d) 1 - (2 - エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (K6)

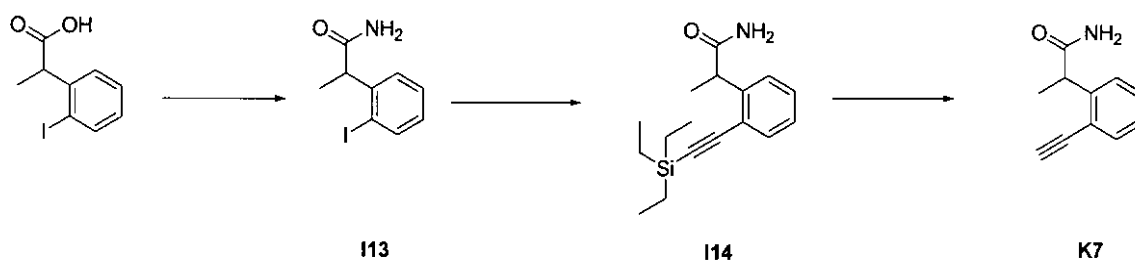
酢酸 (0.315 mL、5.50 mmol)を含む1 - (2 - ((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (I12) (1.09 g、4.23 mmol)のDCM (20 mL)中冷却(5 水/氷浴)溶液を、TBFAFのTHF中1 M溶液(5.08 mL、5.08 mmol)でゆっくり処理した。得られた混合物を室温で2時間撹拌し、次いで水(30 mL)を加えた。水層をDCM(2×15 mL)で抽出し、次いで合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、真空で蒸発させて、標題化合物を黄褐色固体として得た(0.780 g、99%)；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 3H), 5.46 (brs, 1H), 5.27 (brs, 1H), 3.38 (s, 1H), 1.75 (dq, J = 4.0 Hz, 2H) 1.18 (dq, J = 3.7 Hz, 2H)。LCMS - B：保持時間5.489分；m/z 186 [M + H]⁺。

40

【0359】

重要中間体7：2 - (2 - エチニルフェニル)プロパンアミド (K7) の合成

【化 9 8】



10

【0360】

方法 1 .

(a) 2 - (2 - ヨードフェニル) プロパンアミド (I 1 3)

2 - (2 - ヨードフェニル) プロパン酸 (9 . 7 3 g 、 3 5 . 2 m m o l) の T H F (2 4 m L) 、 D M F (4 m L) および D I P E A (3 0 . 7 m L 、 0 . 1 7 6 m o l) 中溶液を、 N_2 下室温で H O B t (7 . 1 4 g 、 5 2 . 9 m m o l) および E D C I · H C l (1 0 . 1 g 、 5 2 . 9 m m o l) と共に 1 0 分間撹拌した。次いで炭酸アンモニウム (1 6 . 9 g 、 0 . 1 7 6 m o l) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。揮発物を減圧下に除去した後、飽和 $N a H C O_3$ 水溶液 (1 0 0 m L) を残留物に加えた。水相を E t O A c (3 × 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、 $M g S O_4$ で脱水し、揮発物を真空で除去して、不純物を含む標題化合物 I 1 3 を淡黄色固体として得た (純度約 9 5 % 、 1 0 . 0 5 g 、 > 9 5 %) 。 L C M S - D : 保持時間 3 . 1 2 分 ; m / z 2 7 6 [$M + H$] $^+$ 。

20

【0361】

2 - (2 - ヨードフェニル) プロパンアミド (I 1 3) の代替合成

塩化チオニル (9 . 0 0 m L 、 1 2 3 m m o l) を 2 - ヨード - フェニル酢酸 (2 - iodo - phenacetic acid) (1 6 . 0 g 、 5 8 . 0 m m o l) に加え、混合物を 4 0 ° で 2 時間撹拌した。揮発物を真空で除去した後、E t O A c (4 0 m L) および 2 8 % 水酸化アンモニウム水溶液 (1 7 . 9 m L 、 1 1 8 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した後、E t O A c (2 0 0 m L) および水 (1 0 0 m L) を加えた。層を分離し、水相を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機物をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥 ($N a_2 S O_4$) し、真空で濃縮して、標題化合物 I 1 3 を固体として得た (1 5 . 7 g 、 9 8 %) 。

30

【0362】

(b) 2 - (2 - ((トリエチルシリル) エチニル) フェニル) プロパンアミド (I 1 4)

2 - (2 - ヨードフェニル) プロパンアミド I 1 3 (1 2 . 4 g 、 4 5 . 2 m m o l) 、エチニルトリエチルシラン (9 . 7 2 m L 、 5 4 . 2 m m o l) 、 $P d C l_2 (P P h_3)_2$ (0 . 6 3 4 g 、 0 . 9 0 4 m m o l) 、トリ - t e r t - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0 . 2 6 2 g 、 0 . 9 0 4 m m o l) および C u I (0 . 1 7 2 g 、 0 . 9 0 4 m m o l) の D M F (4 6 m L) 中混合物を、窒素雰囲気下 7 0 ° で 4 時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h R f 、シクロヘキサン中 0 ~ 3 0 % E t O A c) により精製して、標題化合物 I 1 4 をオレンジ色油状物として得た (8 . 9 g 、 6 8 %) 。 L C M S - B : 保持時間 3 . 8 4 5 分 ; m / z 2 8 8 [$M + H$] $^+$ 。

40

【0363】

(c) 2 - (2 - エチニルフェニル) プロパンアミド (K 7)

2 - (2 - ((トリエチルシリル) エチニル) フェニル) プロパンアミド I 1 4 (7 . 1 7 g 、 2 4 . 9 m m o l) の T H F (4 0 m L) 中冷却 (0 ° 水 / 氷浴) 溶液を、窒素

50

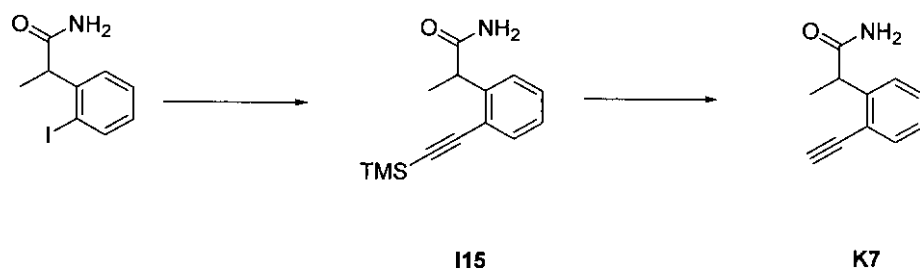
雰囲気下テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF中1.0M溶液(26.2mL、26.2mmol)でゆっくり処理した。得られた混合物を0で5分間撹拌した後、飽和NaHCO₃水溶液を加えた。混合物をEtOAc(3回)で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Combiflash Rf、シクロヘキサン中30~80%EtOAc)により精製して、標題化合物K7をクリーム色固体として得た(3.69g、85%)。LCMS-B: 保持時間3.031分; m/z 174 [M+H]⁺。

【0364】

方法2

10

【化99】



20

【0365】

(a) 2-(2-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)プロパンアミド(I15)

2-(2-ヨードフェニル)プロパンアミドI13(16.5g、0.060mol)、CuI(0.229g、1.20mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(0.348g、1.20mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.421g、0.600mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(10.3mL、0.072mol)のDMF(60mL)中混合物を、N₂で10分間発泡させた。次いでEt₃N(50mL)を加え、混合物を窒素下60で5時間撹拌した。反応混合物を冷却し、揮発物を真空で除去した。暗茶褐色残留物をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ120g、石油ベンジン40~60中0~30%EtOAc)により精製して、標題化合物I15をオレンジ色油状物として得た(11.5g、78%)。LCMS-D: 保持時間3.49分; m/z 246 [M+H]⁺。

30

【0366】

(b) 2-(2-エチニルフェニル)プロパンアミド(K7)

TBAFのTHF中1.0M溶液(45.6mL、45.6mmol)を、2-(2-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)プロパンアミドI15(9.33g、38.0mmol)のTHF(200mL)中溶液に加え、混合物を10分間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(200mL)で希釈し、水層をDCM(3×150mL)で抽出した。合わせた有機物をシリカ上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ120g、石油ベンジン40~60中0~80%EtOAc)により精製して、標題化合物K7を黄褐色固体として得た(5.11g、76%)。LCMS-D: 保持時間3.03分; m/z 174 [M+H]⁺。

40

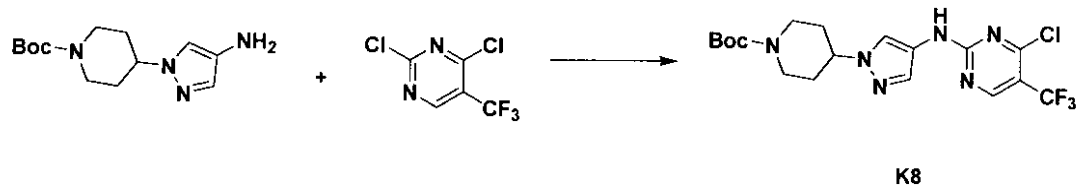
【0367】

重要中間体8: tert-ブチル4-(4-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カ

50

ルボキシレート (K8) の合成

【化100】



10

【0368】

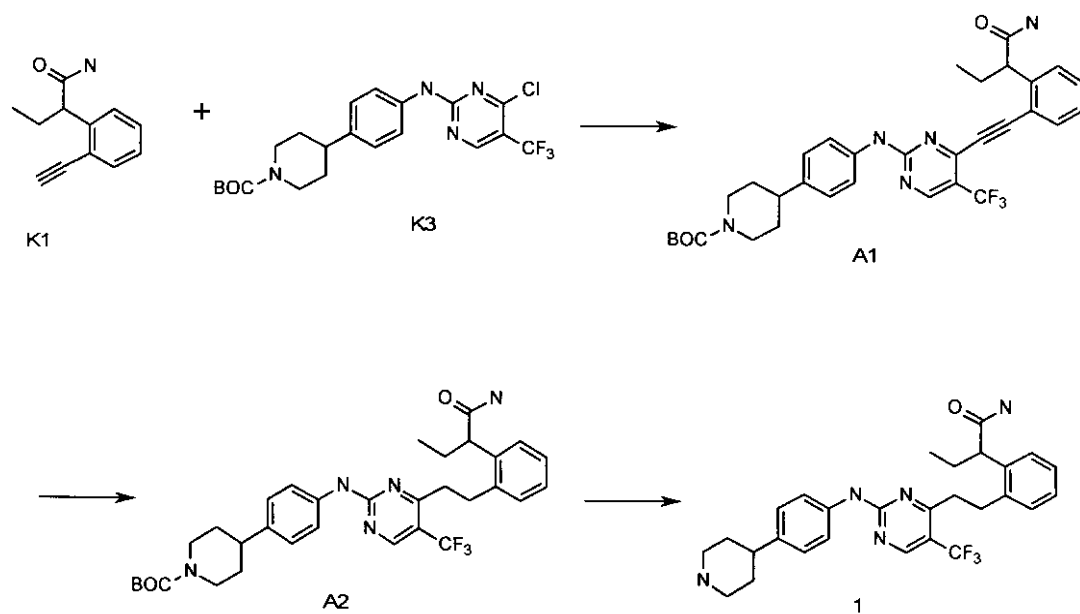
ZnCl₂のEt₂O中1.0M溶液(22.5mL、22.5mmol)を、2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(4.48g、20.7mmol)のt-BuOH(50mL)およびDCE(50mL)中溶液に加え、混合物を10分間撹拌した。混合物をt-BuOH(50mL)およびDCE(50mL)で希釈した後、tert-ブチル4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.00g、18.8mmol)およびEt₃N(3.14mL、22.5mmol)を加えた。終夜撹拌を続け、引き続き揮発物を真空中で除去した。得られた残留物をアセトン(50mL)、次いで水(500mL)に懸濁し、15分間超音波処理した後、固体を真空濾過により除去し、濾過ケーキを水(100mL)で洗浄した。固体をアセトン(25mL)に懸濁し、濾過し、濾過ケーキを石油ベンジン40~60(200mL)で洗浄して、標題化合物K8を薄ピンク色固体として得た(6.57g、78%)。LCMS-D: 保持時間3.618分; m/z 445.1[M-H]⁻。

20

【0369】

例1: 2-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)ブタンアミド(1)の合成

【化101】



30

40

【0370】

(a) tert-ブチル4-(4-((4-((2-(1-アミノ-1-オキソブタン-

50

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

tert - ブチル 4 - (4 - (4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (K 3) (193 mg、0.422 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (15 mg、0.021 mmol)、t - Bu₃PH · BF₄ (6 mg、0.021 mmol)、CuI (4 mg、0.021 mmol) および 2 - (2 - エチニルフェニル) ブタンアミド (K 1) (87 mg、0.47 mmol) の DMF (3.0 mL) 中混合物を、窒素で 10 分間脱気した。Et₃N (1.0 mL) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 120 で 20 分間加熱した。揮発物を減圧下に除去し、残留物をシリカゲル上に吸着させ、次いでカラムクロマトグラフィー (Biota Ge Isolera、SiO₂ カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 1 を黄色固体として得た (175 mg、68%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.39 (s, 1H), 8.88 - 8.76 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 7.37 (td, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.89 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 2.80 (br, 2H), 2.64 (J m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS - A : 保持時間 6.726 分 ; m/z 606 [M - H]⁻。

10

【0371】

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

20

10 % Pd / C (100 mg)、tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 1) (167 mg、0.275 mmol) および Et₃N (1.0 mL) の DMF (10 mL) 中懸濁液を、水素雰囲気下 16 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、次いで溶媒を減圧下に除去して、標題化合物 A 2 を黄色油状物として得た (412 mg、98%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 4.06 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 3.29 - 2.94 (m, 4H), 2.88 - 2.74 (m, 溶媒により不明確), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LCMS - A : 保持時間 6.722 分 ; m/z 612 [M + H]⁺。

30

【0372】

(c) 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) ブタンアミド (1)

40

TFA (0.84 mL、11 mmol) および tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキソブタン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 2) (168 mg、0.275 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下室温で 24 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物を MeOH に溶解し、SCX カートリッジ (10 g) 上に装填した。カラムを 5 カラム容量の MeOH、次いで 5 カラム容量の MeOH 中 5 容量 / 容量 % アンモニア水溶液で溶出して、アミン生成物を溶出した。アンモニア性濾液を減圧下に蒸発させ、残留物を DCM (約 2 mL) に溶解した。シクロヘキサン (約 10 mL) を加え、得られた懸濁液を 10 分間超音波処理した。沈殿物を濾過により単離して、標題化合物 1 を灰白色固体として得た (100 mg、71%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.14 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H)

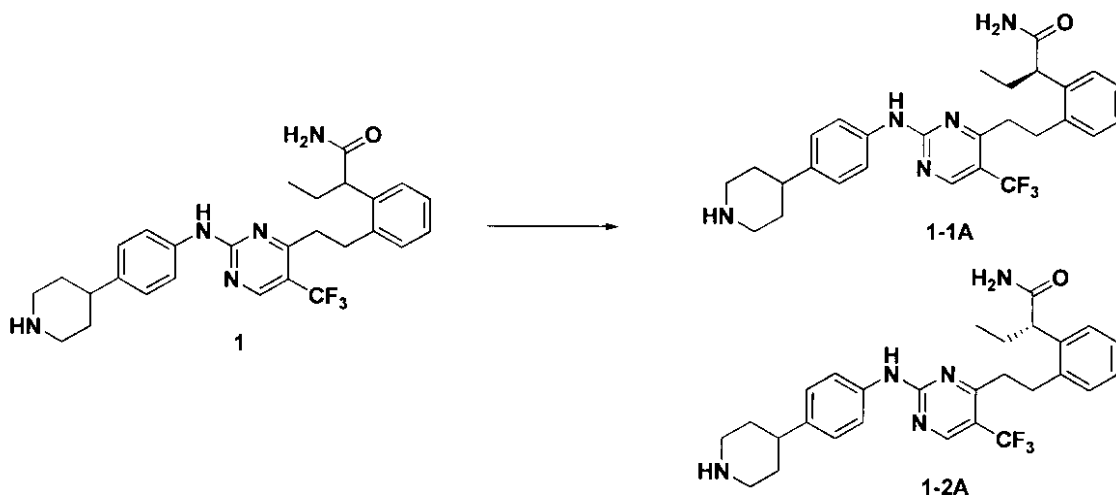
50

, 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 3.22 - 2.89 (m, 6H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.67 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 3H). LC MS - A : 保持時間 4 . 9 7 3 分 ; m / z 5 1 2 [M + H] ⁺.

【 0 3 7 3 】

例 1 - 1 A および 1 - 2 A : 2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) ブタンアミド (1) の分離

【 化 1 0 2 】



10

20

【 0 3 7 4 】

ラセミ体の 2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) ブタンアミド (1) を、キラル分離方法 C を用いて分離した。各鏡像異性体の絶対配置は経験的には決定されなかった。

30

【 0 3 7 5 】

2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) ブタンアミド (1 - 1 A) の鏡像異性体 A、キラル決定方法 C : 保持時間 5 . 5 8 分、鏡像異性純度 > 9 9 %

。

【 0 3 7 6 】

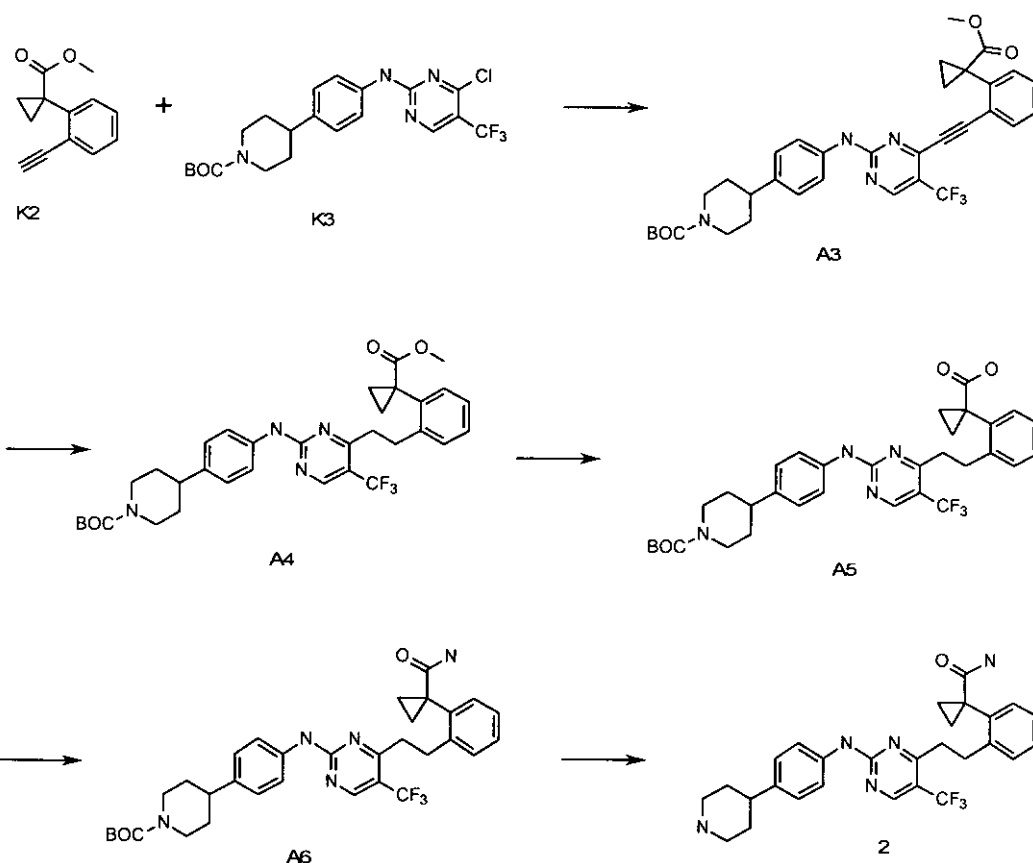
2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) ブタンアミド (1 - 2 A) の鏡像異性体 B、キラル決定方法 C : 保持時間 3 . 8 2 分、鏡像異性純度 9 7 . 4 %

40

【 0 3 7 7 】

例 2 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2) の合成

【化 1 0 3】



10

20

40

50

【 0 3 7 8】

(a) tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - ((2 - (1 - (メトキシカルボニル) シクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 3)

tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (K 3) (2.62 g、0.574 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg、0.029 mmol)、t - Bu₃PH · BF₄ (8 mg、0.03 mmol)、CuI (5 mg、0.03 mmol) およびメチル 1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (K 2) (1.38 g、0.689 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液を、窒素で 10 分間脱気した。Et₃N (1.0 mL) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 120 で 20 分間加熱した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 40 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 3 を黄色固体として得た (308 mg、86 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.65 (J m, 1H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.64 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 1.49 (td, J = 12.6, 4.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (q, J = 4.2 Hz, 2H). LCMS - A : 保持時間 7.083 分 ; m/z 619 [M - H]⁻.

【 0 3 7 9】

(b) tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル) シクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ)

フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 4)

10 % Pd / C (200 mg)、tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル) シクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 3) (0.302 g、0.487 mmol) および Et₃N (1.0 mL) の DMF (10 mL) 中懸濁液を、水素雰囲気下 16 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下に蒸発させて、標題化合物 A 4 を黄色油状物として得た (494 mg、99%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.15 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, ピークは溶媒により不明確), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 1.74 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.48 (dt, J = 12.6, 6.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 7.175 分 ; m / z 625 [M + H]⁺。

10

【0380】

(c) 1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (A 5)

tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル) シクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 4) (0.304 g、0.487 mmol) および LiOH · H₂O (204 mg、4.87 mmol) の THF (7 mL)、MeOH (7 mL) および H₂O (1.5 mL) 中溶液を、室温で終夜撹拌した。次いで得られた混合物を 40 に加熱し、3.5 日間撹拌した。揮発物を減圧下に除去し、残留物を EtOAc (50 mL) に溶解した。HCl 水溶液 (2 M、50 mL) を注意深く加え、層を分離した。水相を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、次いで合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。溶媒を真空中で除去して、標題化合物 A 5 を黄色油状物として得た (680 mg、98%) ; LCMS - A : 保持時間 6.793 分 ; m / z 609 [M - H]⁻。

20

【0381】

(d) tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 6)

HOBT (99 mg、0.73 mmol)、EDCI · HCl (140 mg、0.73 mmol) および DIPEA (0.42 mL、2.43 mmol) を、窒素雰囲気下 1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸 (A 5) (297 mg、0.486 mmol) の乾燥 THF (6 mL) および乾燥 DMF (1 mL) 中撹拌溶液に加えた。10 分後、炭酸アンモニウム (234 mg、2.43 mmol) を一度に加え、得られた溶液を 40 で 72 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、EtOAc (50 mL) および飽和 NaHCO₃ (50 mL) を残留物に加えた。有機層を分離した後、水相を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水した。揮発物を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Bio t a g e

30

40

I s o l e r a、SiO₂ カートリッジ、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 60 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 6 を黄色固体として得た (131 mg、44%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 13.9, 5.0 Hz, 3H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 15.7, 8.8 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 25.3, 9.9 Hz, 4H), 2.93 - 2.70 (m, 2H), 2.63 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 13H)

50

, 0.97 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 6.720 分 ; m/z 610 $[M+H]^+$.

【0382】

(e) 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2)

TFA (0.65 mL、8.5 mmol) および tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A6) (0.13 mg、0.21 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液を、窒素下室温で 24 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物を MeOH に溶解し、SCX カートリッジ (10 g) 上に装填した。カラムを 5 カラム容量の MeOH、次いで 5 カラム容量の MeOH 中 5 容量 / 容量 % アンモニア水溶液で溶出して、アミン生成物を溶出した。アンモニア性濾液を減圧下に蒸発させ、得られた固体を高真空中に乾燥して、標題化合物 2 を白色固体として得た (100 mg、93%) ; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 10.14 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.01 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, ピークは溶媒により不明確), 1.67 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 4H), 0.97 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 4.963 分 ; m/z 510 $[M+H]^+$.

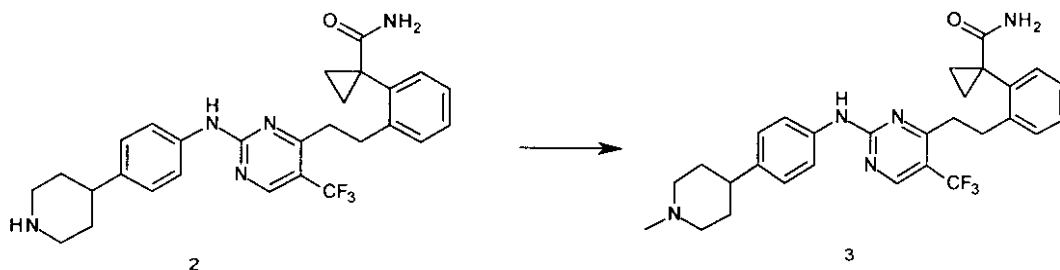
10

【0383】

20

例 3 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3) の合成

【化104】



30

【0384】

ホルムアルデヒド (H_2O 中 37 重量% ; 8.8 μL 、0.12 mmol) を、窒素雰囲気下 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2) (20 mg、39 μmol) の MeOH (5.0 mL) 中溶液に加えた。得られた混合物を室温で 10 分間撹拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (33 mg、0.16 mmol) を一度に加え、2.5 時間撹拌を続けた。揮発物を真空中で除去し、残留物を EtOAc (20 mL) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、揮発物を減圧下に除去した。残留物を DCM (1 mL) に溶解し、これにシクロヘキサン (5 mL) を加えると、濁った懸濁液が生成した。溶媒を真空中で除去し、得られた固体を高真空中に乾燥して、標題化合物 3 を白色粉体として得た (18 mg、88%) ; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 10.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 4H),

40

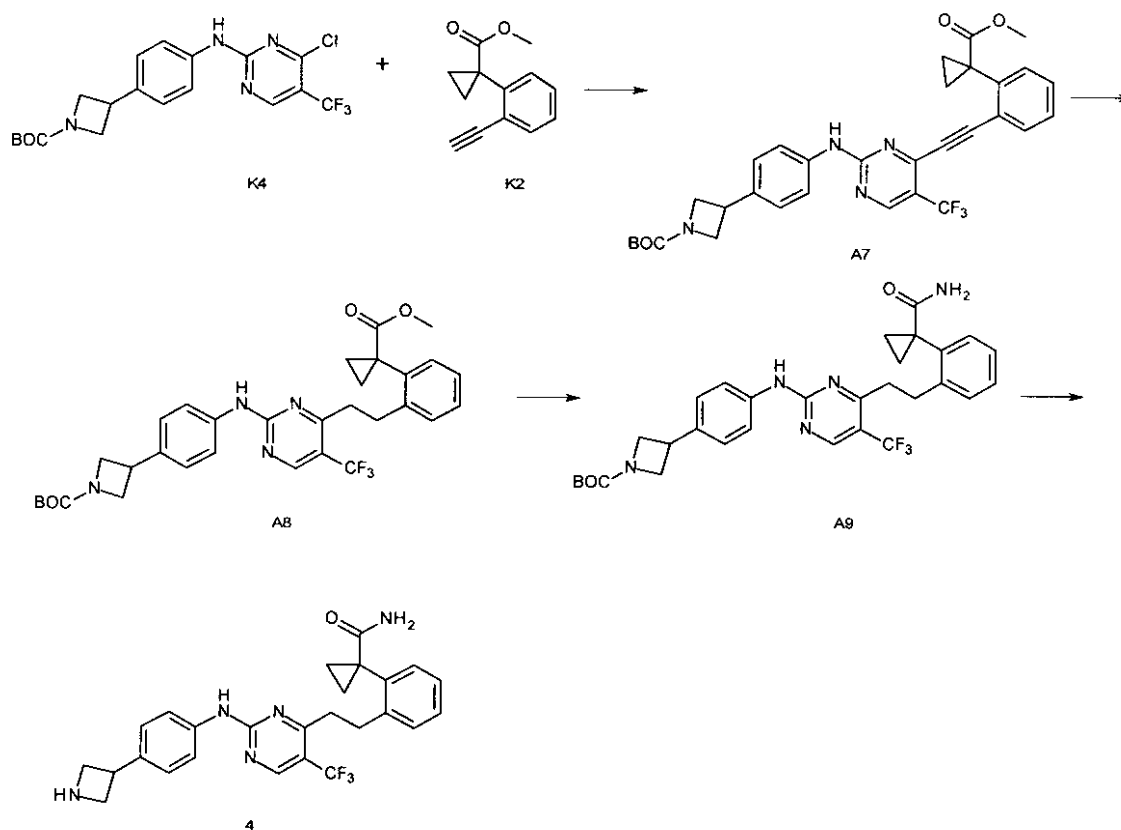
50

2.88 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.44 (s, 2H), 0.97 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 5.028 分 ; m/z 524 $[M + H]^+$.

【0385】

例 4 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (アゼチジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (4) の合成

【化 105】



10

20

30

【0386】

(a) tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - ((2 - (1 - (メトキシカルボニル) シクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A 7)

tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (K 4) (260 mg、0.606 mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (21 mg、0.030 mmol)、 PPh_3 (16 mg、0.061 mmol)、 CuI (12 mg、0.061 mmol) およびメチル 1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキシレート (K 2) (146 mg、0.728 mmol) の DMF (3.0 mL) 中溶液を、窒素で 10 分間脱気した。Et₃N (1.0 mL) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 120 で 20 分間加熱した。得られた混合物をシリカ上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 25 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 7 をオレンジ色油状物として得た (359 mg、> 95 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.

40

50

55 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.64 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.29 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H). LCMS - A: 保持時間 6.550 分; m/z 593 $[M + H]^+$.

【0387】

(b) tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A8)

10% Pd/C (200 mg)、tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - ((2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェニル)エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A7) (353 mg、0.596 mmol) および Et₃N (1.5 mL) の DMF (10 mL) 中懸濁液を、水素雰囲気下 16 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (60 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、揮発物を減圧下に除去した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 40% EtOAc) により精製して、標題化合物 A8 を黄色油状物として得た (353 mg、99%); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 4.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.17 - 2.98 (m, 4H), 1.58 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 2H). LCMS - A: 保持時間 6.650 分; m/z 595 $[M - H]^+$.

10

20

【0388】

(c) tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A9)

tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A8) (347 mg、0.582 mmol) および LiOH · H₂O (293 mg、6.98 mmol) の THF (7.0 mL)、MeOH (7.0 mL) および H₂O (2.0 mL) 中溶液を、室温で 3 日間撹拌した。LiOH · H₂O (147 mg、3.49 mmol) を加え、得られた混合物を 35 で 16 時間加熱した。EtOAc (50 mL) および HCl 水溶液 (2 M、50 mL) を注意深く加え、次いで層を分離し、水相を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、次いで蒸発乾固した。残留物を THF (12 mL) および DMF (2.0 mL) に溶解し、これに HOBt (157 mg、1.16 mmol)、EDCI · HCl (223 mg、1.16 mmol) および DIPEA (0.507 mL、2.91 mmol) を窒素雰囲気下に加えた。10 分後、炭酸アンモニウム (280 mg、2.91 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で 16 時間、次いで 40 でさらに 24 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、EtOAc (20 mL) および飽和 NaHCO₃ (20 mL) を加えた。層を分離し、次いで水相を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、次いで蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 10 ~ 50% EtOAc) により精製して、標題化合物 A9 を白色固体として得た (179 mg、53%); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.97 (s, 2H). LCMS - A: 保持時間 6.168 分; m/z 582 $[M + H]^+$.

30

40

【0389】

(d) 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (アゼチジン - 3 - イル)フェニル)アミノ) -

50

5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (4)

TFA (0.916 mL、12.0 mmol) および tert - ブチル 3 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A9) (174 mg、0.299 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を、窒素下室温で 16 時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、残留物を MeOH に溶解し、SCX カートリッジ (10 g) 上に装填した。カラムを 5 カラム容量の MeOH、次いで 5 カラム容量の MeOH 中 5 容量 / 容量 % アンモニア水溶液で溶出して、アミン生成物を溶出した。アンモニア性濾液を減圧下に蒸発させ、高真空下に乾燥して、標題化合物 4 を黄色固体として得た (129 mg、90%) ; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 10.19 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 0.96 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 4.591 分 ; m/z 482 $[M + H]^+$ 。

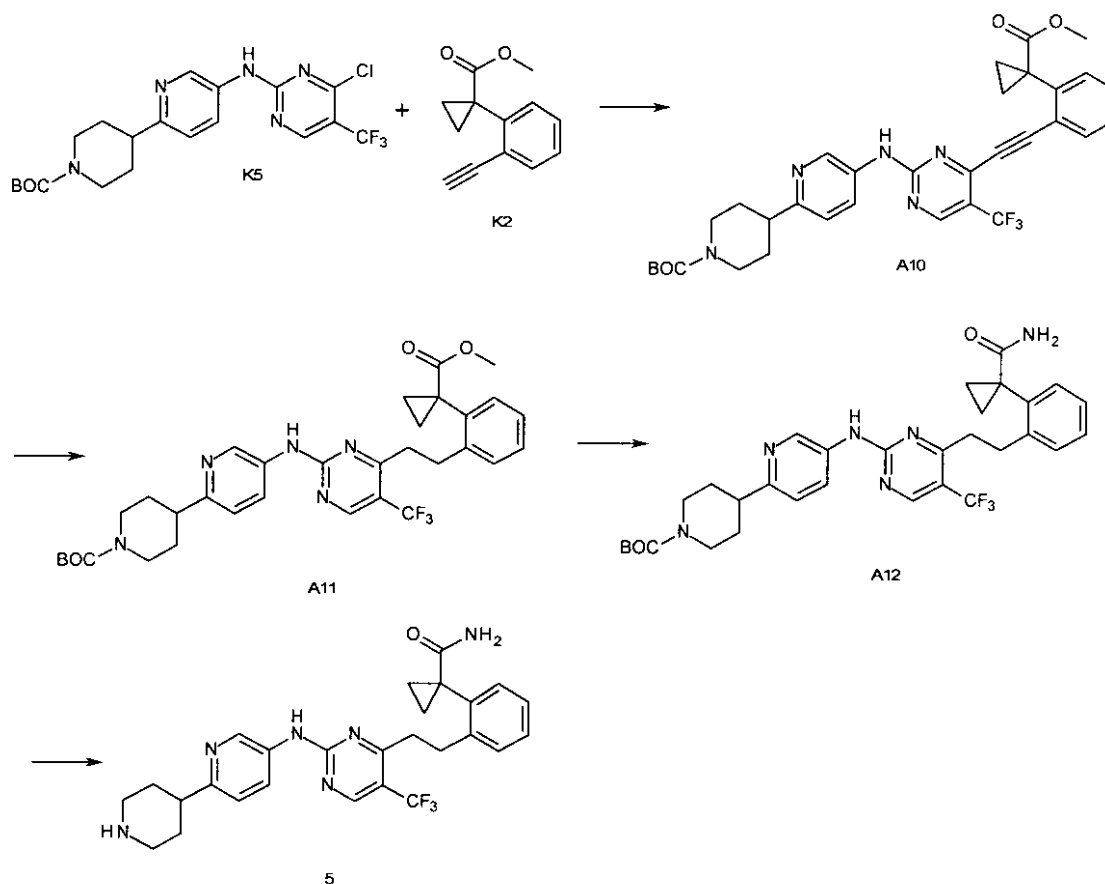
10

【0390】

例 5 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (5) の合成

20

【化106】



30

40

【0391】

(a) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - ((2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェニル)エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル

50

）アミノ）ピリジン - 2 - イル）ピペリジン - 1 - カルボキシレート（A 1 0）

tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (K 5) (1 5 2 m g 、 0 . 3 3 2 m m o l) 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1 2 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l) 、 PPh_3 (9 m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 CuI (6 m g 、 0 . 0 3 m m o l) およびメチル 1 - (2 - エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキシレート (K 2) (8 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の DMF (4 . 0 m L) 中撹拌懸濁液を、窒素で 1 0 分間脱気した。Et₃N (1 . 0 m L) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 SiO_2 カートリッジ 2 4 g 、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 6 0 % EtOAc 、次いで石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 1 0 ~ 4 5 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 1 0 を黄色油状物として得た (1 4 1 m g 、 6 8 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 (br, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.94 - 2.72 (m, 3H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (q, J = 4.2 Hz, 2H). LCMS - A : 保持時間 5 . 9 1 3 分 ; m / z 6 2 2 [M + H] ⁺.

10

【 0 3 9 2 】

(b) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 1 1)

20

tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - ((2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェニル)エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 1 0) (1 3 4 m g 、 0 . 2 1 6 m m o l) 、 1 0 % Pd / C (1 0 0 m g) および Et₃N (1 . 0 m L) の DMF (1 0 m L) 中懸濁液を、水素雰囲気下 1 6 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc (6 0 m L) で希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を真空中で蒸発させ、得られた残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 SiO_2 カートリッジ 2 4 g 、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 1 0 ~ 5 0 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 1 1 を無色油状物として得た (1 1 7 m g 、 8 7 %) ; ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.92 - 2.76 (m, 3H), 1.92 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.22 - 1.18 (m, 2H). LCMS - A : 保持時間 5 . 9 7 1 分 ; m / z 6 2 6 [M + H] ⁺.

30

【 0 3 9 3 】

(c) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 1 2)

40

tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 1 1) (1 1 2 m g 、 0 . 1 7 9 m m o l) および LiOH · H₂O (9 0 m g 、 2 . 2 m m o l) の THF (7 . 0 m L) 、 MeOH (7 . 0 m L) および H₂O (2 . 0 m L) 中溶液を、35 で 2 4 時間撹拌した。さらに LiOH · H₂O (4 5 m g 、 1 . 1 m m o l) を加え、35 で 1 6 時間撹拌を続けた。さらに LiOH · H₂O (4 5 m g 、 1 . 0 7 m m o l) を加え、35 で 3 日間撹拌を続けた。揮発物を真空中で除去し、残留物を EtOAc (2 0 m L) および HCl 水溶液 (2 M 、 2 0 m L) で希釈した。層を分離し、水相を EtOAc (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水した

50

。揮発物を真空で除去し、残留物を無水THF (9.0 mL) および無水DMF (1.5 mL) に溶解し、次いでHOBt (48 mg、0.36 mmol)、EDCI・HCl (68 mg、0.36 mmol) およびジイソプロピルアミン (0.310 mL、2.21 mmol) を窒素雰囲気下加えた。10分間撹拌した後、炭酸アンモニウム (86 mg、0.89 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。温度を40 に上げ、さらに24時間撹拌を続けた。揮発物を真空で除去した後、EtOAc (20 mL) および飽和NaHCO₃ (20 mL) を残留物に加えた。層を分離した後、水相をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、次いで合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水した。揮発物を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ24 g、石油ベンジン40 ~ 60 中10 ~ 100% EtOAc) により精製して、標題化合物A12を白色固体として得た (77 mg、71%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.32 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.05 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 4H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 1.81 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.56 (qd, J = 13.0, 4.4 Hz, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 11H), 0.97 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 5.273分 ; m/z 611 [M + H]⁺.

10

【0394】

(d) 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (5)

20

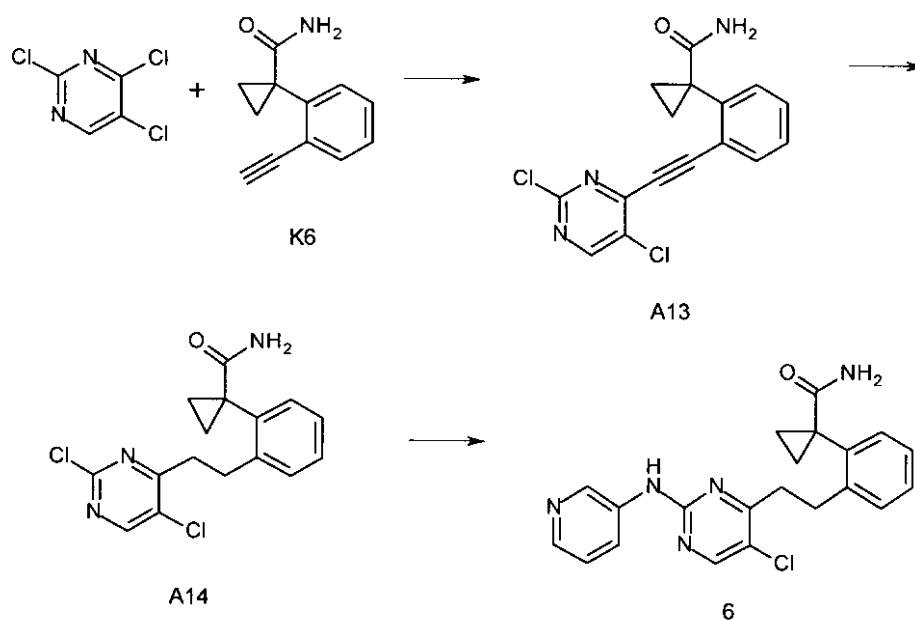
TFA (0.386 mL、5.04 mmol) およびtert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A12) (0.077 g、0.13 mmol) のDCM (10.0 mL) 中溶液を、N₂下室温で3.5時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、残留物をDCM (約1 mL) に溶解した。白色沈殿物が生成するまでシクロヘキサン (約5 mL) を加えた。得られた懸濁液を10分間超音波処理し、固体を濾過により単離し、乾燥して、標題化合物5を灰白色固体として得た (0.042 g、65%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.31 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 6H), 2.81 - 2.59 (m, 3H), 1.79 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.63 (qd, J = 12.5, 3.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H). LCMS - A : 保持時間 4.445分 ; m/z 511 [M + H]⁺.

30

【0395】

例6 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (6) の合成

【化 1 0 7】



10

20

【 0 3 9 6】

(a) 1 - (2 - ((2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A 1 3)

PdCl₂(PPh₃)₂ (1 6 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を、 1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキサミド (K 6) (0 . 4 2 0 g 、 2 . 2 6 m m o l) 、 2 , 4 , 5 - トリクロロピリミジン (0 . 3 3 8 m L 、 2 . 9 4 m m o l) 、 Et₃N (1 . 2 6 m L 、 9 . 0 7 m m o l) およびヨウ化銅 (I) (8 . 6 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 . 5 m L) 中撹拌溶液に加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下 6 0 で 2 . 5 時間撹拌した後、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 (2 5 m L) で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥し、水 (5 0 m L) で洗浄し、乾燥して、標題化合物 A 1 3 を薄黄褐色固体として得た (0 . 5 7 0 g 、 7 5 %) ; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DM SO) 9.01 (s , 1H) , 7.72 (d , J = 7.1 Hz , 1H) , 7.41-7.57 (m , 3H) , 6.97 (brs , 1H) , 6.20 (brs , 1H) , 1.53 (dq , J = 4.0 Hz , 2H) 1.06 (dq , J = 3.7 Hz , 2H) . L C M S - B : 保持時間 6 . 5 9 3 分 ; m / z 3 3 2 [M + H] ⁺ .

30

【 0 3 9 7】

(b) 1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A 1 4)

1 - (2 - ((2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A 1 3) (0 . 5 3 6 g 、 1 . 6 1 m m o l) および酸化白金 (0 . 1 1 0 g 、 0 . 4 8 4 m m o l) の D I P E A (1 6 m L) および Me OH (3 m L) 中懸濁液を、水素雰囲気下 5 8 時間撹拌した。得られた混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。残留物を水および Et O A c で希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を Et O A c (2 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機フラクションを水 (3 × 2 0 m L) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (C o m b i F l a s h R f 、 S i O₂ カートリッジ 2 4 g 、 シクロヘキサン中 3 0 ~ 6 0 % Et O A c) により精製して、標題化合物 A 1 4 を白色固体として得た (3 7 5 m g 、 6 9 %) ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.52 (s , 1H) , 7.43 (d , J = 7.2 Hz , 1H) , 7.28-7.31 (m , 3H) , 5.37 (d , J = 17 Hz , 2H) , 3.27 (brs , 4H) , 1.76 (brs , 2H) , 1.16

40

50

(brs, 2H). LCMS - B : 保持時間 5 . 3 0 分 ; m/z 337 $[M+H]^+$.

【0398】

(c) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (6)

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (A14) (100 mg、297 μmol)、 Cs_2CO_3 (291 mg、892 μmol) および 3 - アミノピリジン (56.0 mg、595 μmol) の 1, 4 - ジオキサン (2.0 mL) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。これに Xantphos (6.88 mg、11.9 μmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.33 mg、5.95 μmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 120 で 20 分間加熱した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ 24 g、 EtOAc 中 0 ~ 50 % MeOH) により精製して、黄褐色固体を得た。これを水 (50 mL) 中で 10 分間超音波処理し、濾過して、標題化合物 6 を緑色固体として得た (29 mg、25 %) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.80 - 8.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.32 - 8.28 (d, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.34 - 3.14 (m, 4H), 1.78 (s, 2H), 1.16 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 4 . 5 0 2 分 ; m/z 394 $[M+H]^+$.

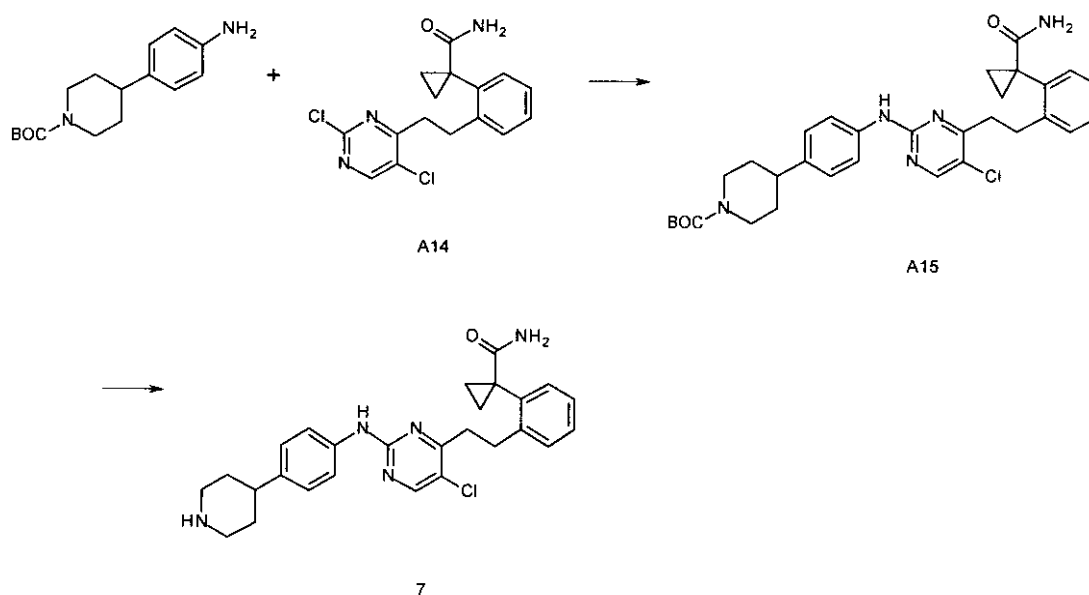
10

20

【0399】

例 7 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (7) の合成

【化 108】



30

40

【0400】

(a) tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A15)

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (A14) (100 mg、297 μmol)、 Cs_2CO_3 (291 mg、892 μmol) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノフェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (164 mg、595 μmol) の 1, 4 - ジオキサン (2

50

【 0 4 0 3 】

ホルムアルデヒド (H_2O 中 37 重量%; $14\ \mu\text{L}$ 、 $0.19\ \text{mmol}$) を、窒素雰囲気下 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (7) ($30\ \text{mg}$ 、 $63\ \mu\text{mol}$) の MeOH ($5.0\ \text{mL}$) 中溶液に加えた。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ($53\ \text{mg}$ 、 $0.25\ \text{mmol}$) を加えた。室温で 2.5 時間攪拌を続けた後、揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を EtOAc ($20\ \text{mL}$) と飽和 NaHCO_3 水溶液 ($20\ \text{mL}$) の間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc ($2 \times 20\ \text{mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブライン ($20\ \text{mL}$) で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、揮発物を真空中で蒸発させた。残留物をアセトン ($0.5\ \text{mL}$) に溶解し、石油ベンジン $40 \sim 60$ ($25\ \text{mL}$) を加えた。得られた緑色沈殿物を濾過により単離し、高真空下に乾燥して、標題化合物 8 を緑色固体として得た ($8\ \text{mg}$ 、 26%) ; $^1\text{H NMR}$ ($400\ \text{MHz}$, CDCl_3) $8.18\ (\text{s}, 1\text{H})$, $7.41\ (\text{d}, J = 8.5\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $7.34\ (\text{d}, J = 7.3\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $7.30 - 7.23\ (\text{m}, 3\text{H})$, $7.12\ (\text{d}, J = 8.5\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $5.55\ (\text{s}, 1\text{H})$, $5.25\ (\text{s}, 1\text{H})$, $3.13\ (\text{Jm}, 6\text{H})$, $2.52 - 2.41\ (\text{m}, 1\text{H})$, $2.38\ (\text{s}, 3\text{H})$, $2.23\ (\text{t}, J = 11.8\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $1.89\ (\text{dd}, J = 25.4, 12.3\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $1.80\ (\text{d}, J = 12.3\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $1.68\ (\text{s}, 2\text{H})$, $1.06\ (\text{s}, 2\text{H})$. $\text{LCMS} - \text{A}$: 保持時間 4.611 分; $m/z\ 491\ [\text{M} + \text{H}]^+$.

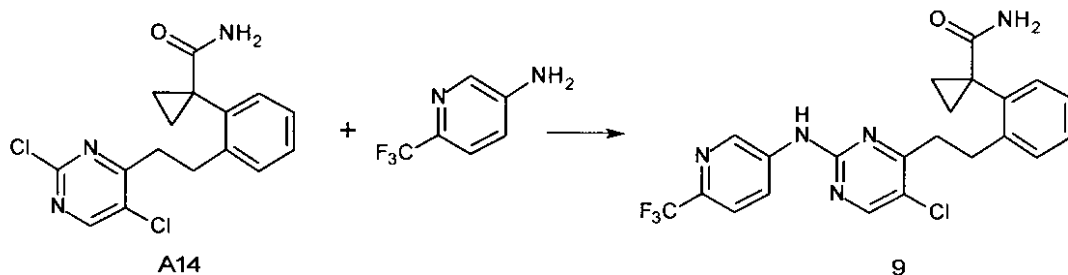
10

【 0 4 0 4 】

例 9: 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (9) の合成

20

【 化 1 1 0 】



30

【 0 4 0 5 】

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A14) ($150\ \text{mg}$ 、 $446\ \mu\text{mol}$)、 Cs_2CO_3 ($436\ \text{mg}$ 、 $1.34\ \text{mmol}$) および 5 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルピリジン ($145\ \text{mg}$ 、 $892\ \mu\text{mol}$) の 1, 4 - ジオキサン ($3\ \text{mL}$) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。 Xantphos ($10.3\ \text{mg}$ 、 $17.8\ \mu\text{mol}$) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ($2.00\ \text{mg}$ 、 $8.92\ \mu\text{mol}$) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 120°C で 20 分間加熱した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー ($\text{Biota}\ \text{ge}\ \text{I}\ \text{sol}\ \text{er}\ \text{a}$ 、 SiO_2 カートリッジ $40\ \text{g}$ 、石油ベンジン $40 \sim 60$ 中 $0 \sim 100\%$ EtOAc 、次いで EtOAc 中 $0 \sim 40\%$ MeOH) により精製した。精製した固体をアセトン ($0.2\ \text{mL}$) に溶解し、石油ベンジン $40 \sim 60$ ($30\ \text{mL}$) を加えた。沈殿物を真空濾過により集め、濾過ケーキを高真空下に乾燥して、標題化合物 9 を黄褐色固体として得た ($62\ \text{mg}$ 、 30%) ; $^1\text{H NMR}$ ($400\ \text{MHz}$, CDCl_3) $8.87\ (\text{d}, J = 2.6\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $8.43 - 8.34\ (\text{m}, 2\text{H})$, $7.69\ (\text{d}, J = 8.7\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $7.60\ (\text{s}, 1\text{H})$, $7.45\ (\text{d}, J = 8.2\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $7.36\ (\text{dd}, J = 7.8, 3.1\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $7.30\ (\text{d}, J = 4.9\ \text{Hz}, 1\text{H})$, $5.39\ (\text{d}, J = 8.9\ \text{Hz}, 2\text{H})$, $3.35 - 3.17\ (\text{m}, 4\text{H})$, $1.78\ (\text{s}, 2\text{H})$,

40

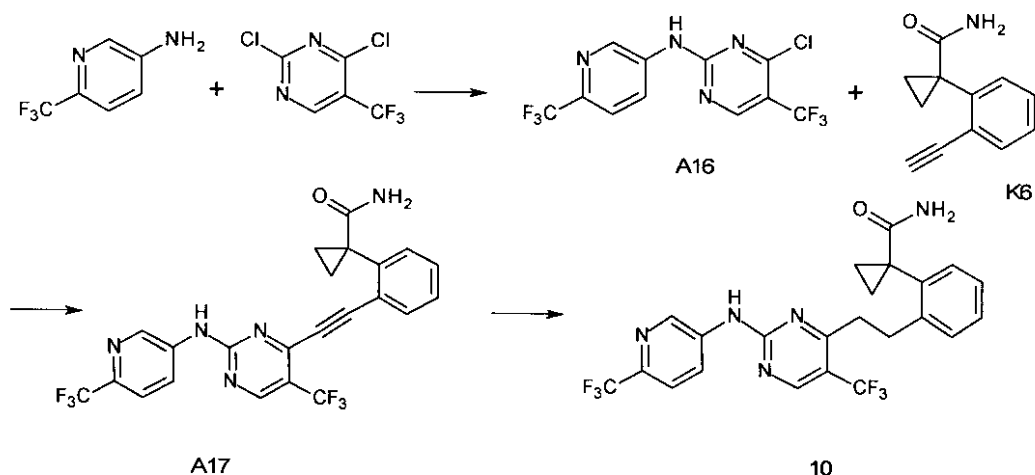
50

1.16 (s, 2H). LCMS - A : 保持時間 4.816 分 ; m/z 462 $[M+H]^+$.

【0406】

例 10 : 1 - (2 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (10) の合成

【化 111】



10

20

【0407】

(a) 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - アミン (A16)

塩化亜鉛の Et₂O 中 1.0 M 溶液 (18.5 mL、18.5 mmol) を、2,6-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン (2.81 g、13.0 mmol) の t-BuOH/DCE (1:1、50 mL) 中溶液に 0 で 20 分間かけて加え、次いで得られた混合物を 1 時間攪拌した。5 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルピリミジン (2.00 g、12.3 mmol) および DIPEA (3.22 mL、18.5 mmol) の t-BuOH/DCE (1:1、30 mL) 中溶液を 20 分かけて加え、次いで得られた混合物を室温で 4 日間攪拌した後、40 に加熱し、さらに 24 時間攪拌した。揮発物を減圧下に除去して、固体残留物を得た。水 (100 mL) を加え、懸濁液を 30 分間超音波処理した。得られた混合物を EtOAc (3 × 100 mL) および CHCl₃ (100 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、相分離カートリッジに通し、揮発物を減圧下に蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ 2 × 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 25 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A16 を白色固体として得た (1.78 g、42%) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 11.21 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.96 - 8.89 (m, 1H), 8.40 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H). LCMS - A : 保持時間 5.931 分 ; m/z 343 $[M+H]^+$.

30

40

【0408】

(b) 1 - (2 - (エチルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (K6) (0.100 g、0.540 mmol) の DMF (2.0 mL) 中溶液を、窒素下 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - N - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - アミン (A16) (0.185 g、0.540 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.019 g、0.027 mmol)、t-Bu₃PH · BF₄ (0.016 g、0

50

. 054 mmol) および CuI (0.010 g、0.054 mmol) に加えた。混合物を窒素で10分間脱気し、次いで Et₃N (1.0 mL) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下 120 ° で15分間加熱した。揮発物を減圧下に除去し、残留物をシリカ上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biota Ge Isolera、シリカカートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 17 を黄色固体として得た (0.157 g、59 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 11.05 (s, 1H), 9.05 - 8.93 (m, 2H), 8.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 1.54 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H). LCMS - A : 保持時間 5.851 分 ; m/z 492.2 [M + H]⁺.

10

【0409】

(c) 1 - (2 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (10)

10 % Pd/C (0.145 g) および 1 - (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A 17) (0.157 g、0.320 mmol) の Et₃N (1 mL) および DMF (10 mL) 中懸濁液を、水素雰囲気下 40 ° で16時間撹拌した。得られた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biota Ge Isolera、SiO₂ カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 55 % EtOAc) により精製して、標題化合物 10 を白色固体として得た (0.108 g、68 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.84 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 4H), 1.44 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 2H). LCMS - A : 保持時間 5.959 分 ; m/z 496 [M + H]⁺.

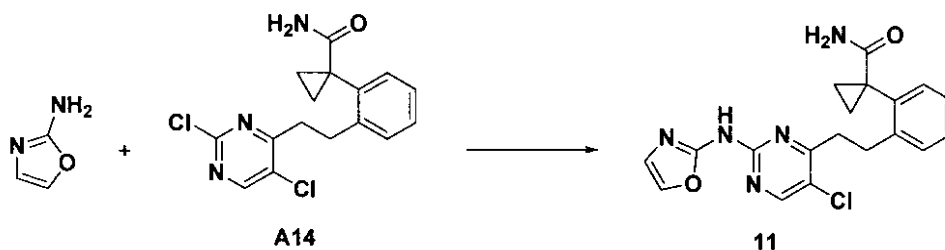
20

【0410】

例 11 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (11) の合成

30

【化 112】



40

【0411】

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (11)

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 14 (0.150 g、0.446 mmol)、Cs₂CO₃ (436 mg、1.34 mmol) および 2 - アミノオキサゾール (75.0 mg、0.892 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中懸濁液を、10分間超音波処理した。Xantphos (10 mg、18 μmol) および酢酸 Pd (II) (2.0 mg、8.9 μmol) を加え、反応物をマイクロ波中 120 ° で20分間照射した。得られた混

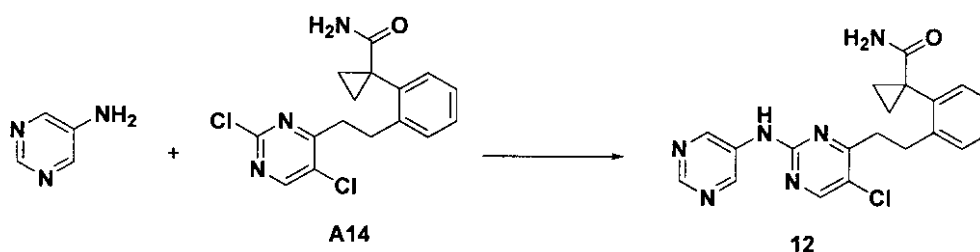
50

合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ24g、シクロヘキサン中0～100%EtOAc、次いでEtOAc中0～20%MeOH）により精製して、固体を得た。アセトン（0.5mL）、続いてシクロヘキサン（25mL）を加え、混合物を10分間超音波処理した。得られた沈殿物を濾取し、濾過ケーキをシクロヘキサン（25mL）で洗浄し、高真空下に乾燥して、標題化合物11を白色固体として得た（10mg、6%）。LCMS-B：保持時間4.64分；m/z384.0[M+H]⁺。

【0412】

例12：1-（2-（2-（5-クロロ-2-（ピリミジン-5-イルアミノ）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド（12）の合成
【化113】

10



20

【0413】

1-（2-（2-（5-クロロ-2-（ピリミジン-5-イルアミノ）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド（12）

1-（2-（2-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミドA14（0.100g、0.297mmol）、Cs₂CO₃（0.291g、0.892mmol）および5-アミノピリミジン（56.6mg、0.595mmol）の1,4-ジオキサン（3mL）中懸濁液を、10分間超音波処理した。Xantphos（6.9mg、12μmol）および酢酸Pd（II）（1.3mg、5.9μmol）を加え、反応物をマイクロ波中120℃で20分間照射した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60℃中0～100%EtOAc、次いでEtOAc中0～40%MeOH）により精製して固体を得、これを0.5Mクエン酸水溶液（50mL）に懸濁し、10分間超音波処理した。沈殿物を濾取し、濾過ケーキを2M NaOH水溶液（100mL）、シクロヘキサン（100mL）で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物12を黄色固体として得た（25mg、21%）。LCMS-B：保持時間4.89分；m/z395.0[M+H]⁺。

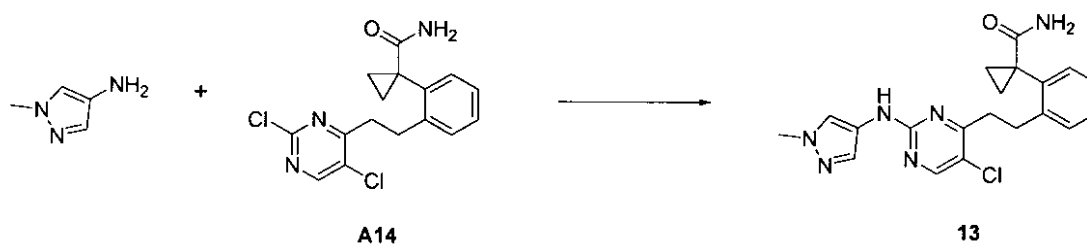
30

【0414】

例13：1-（2-（2-（5-クロロ-2-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド（13）の合成

40

【化 1 1 4】



10

【0 4 1 5】

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 3)

4 - アミノ - 1 - メチルピラゾール (0 . 5 2 0 g 、 5 . 3 5 m m o l) および p - トルエンスルホン酸 (0 . 0 8 5 g 、 0 . 4 5 m m o l) を含む 1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (1 . 5 0 g 、 4 . 4 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 5 m L) 中溶液を、マイクロ波照射下 1 2 0 で 7 時間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカゲル上に吸着させ、生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h R f 、 S i O₂ カートリッジ 4 0 g 、 シクロヘキサン中 6 0 ~ 1 0 0 % E t O A c 、 次いで D C M 中 0 ~ 5 % M e O H) を用いて分離して、標題化合物 1 3 を薄オレンジ色泡状物として得た (1 . 0 1 g 、 5 6 %) 。 ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) 9.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 4H), 7.00 (brs, 1H), 6.01 (brs, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (brs, 4H), 1.45-1.44 (m, 2H), 1.00-0.99 (m, 2H) . L C M S - B : 保持時間 6 . 3 1 8 分 ; m / z 3 9 7 [M + H]⁺ .

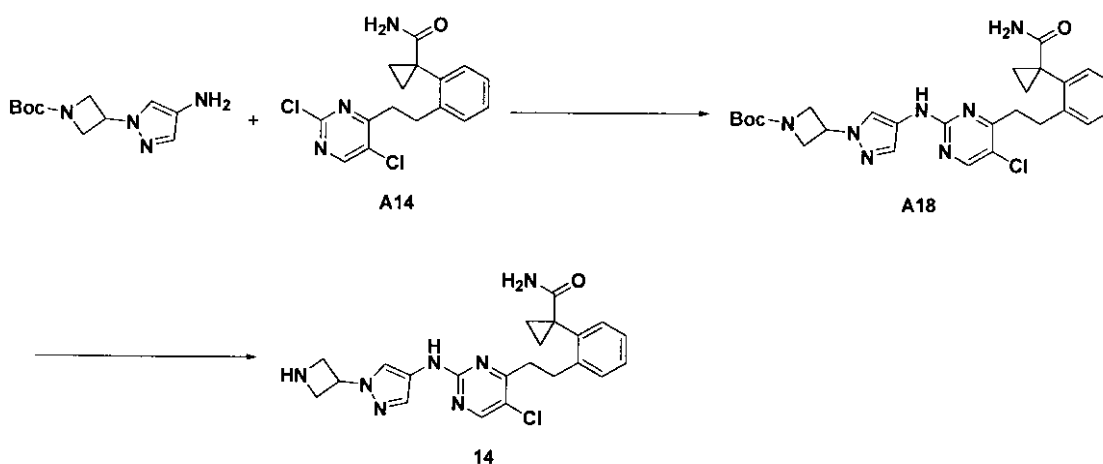
20

【0 4 1 6】

例 1 4 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 4) の合成

30

【化 1 1 5】



40

【0 4 1 7】

(a) t e r t - ブチル 3 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ

50

ル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (A 18)

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 14 (0.100 g、0.297 mmol)、Cs₂CO₃ (0.291 g、0.892 mmol) および tert - ブチル 3 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (0.142 g、0.595 mmol) のジオキサン (3 mL) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。Xantphos (6.9 mg、12 μmol) および酢酸 Pd (II) (1.3 mg、5.9 μmol) を懸濁液に加え、混合物をマイクロ波中 120 ° で 20 分間照射した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 40 % MeOH) により精製して、標題化合物 A 18 を黄色油状物として得た (110 mg、69%)。LCMS - A: 保持時間 6.349 分; m/z 538.3 [M + H]⁺。

【0418】

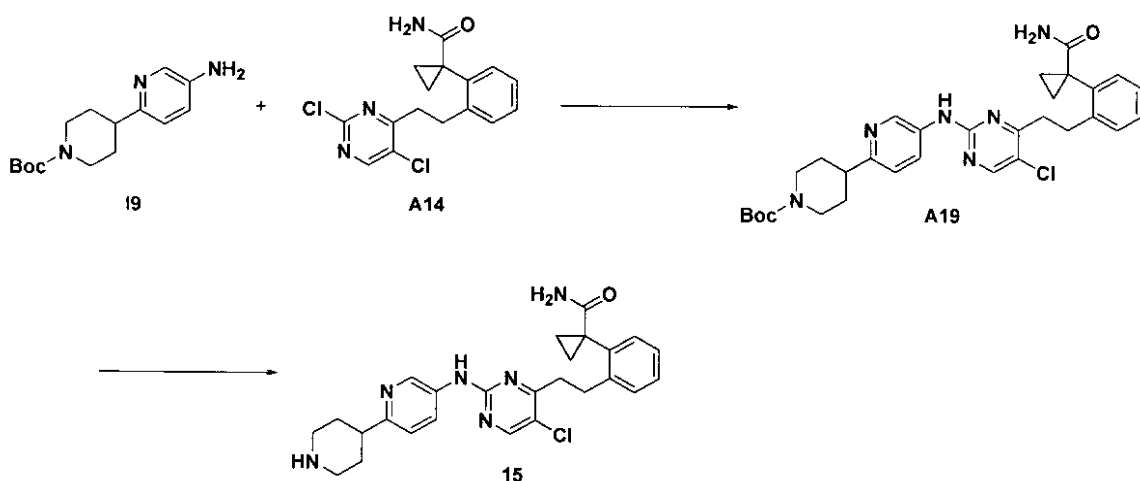
(b) 1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (14)

TFA (1 mL) を tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート A18 (0.110 g、0.204 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に加え、反応物を 16 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を SCX カートリッジ (5 g) 上に装填した。カートリッジを MeOH (100 mL) で、次いで MeOH 中 5 % NH₄OH (100 mL) で洗浄した。塩基性フラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去して、標題化合物 14 を黄褐色固体として得た (61 mg、68%)。¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.20 - 1.05 (m, 2H)。LCMS - C: 保持時間 4.30 分; m/z 438.0 [M + H]⁺。

【0419】

例 15: 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (15) の合成

【化 116】



【0420】

10

20

30

40

50

(a) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 1 9)

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 4 4 6 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (0 . 4 3 6 g 、 1 . 3 4 m m o l) および tert - ブチル 4 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート I 9 (2 4 7 m g 、 0 . 8 9 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 m L) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。Xantphos (1 0 m g 、 1 8 μ m o l) および酢酸 Pd (II) (2 . 0 m g 、 8 . 9 μ m o l) を加え、混合物をマイクロ波中 1 2 0 で 2 0 分間照射した。混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera 、 SiO_2 カートリッジ 2 4 g 、 シクロヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 1 9 を黄色油状物として得た (7 9 m g 、 3 1 %) 。 LCMS - C : 保持時間 4 . 9 2 分 ; m/z 5 7 7 . 0 [$M+H$] $^+$ 。

10

【 0 4 2 1 】

(b) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 5)

TFA (1 m L) を tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 1 9 (7 9 . 0 m g 、 0 . 1 3 7 m m o l) の DCM (5 m L) 中溶液に加え、16 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を SCX カートリッジ (5 g) 上に装填した。カートリッジを MeOH (1 0 0 m L) で、次いで MeOH 中 5 % NH_4OH (1 0 0 m L) で洗浄した。塩基性フラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去して、標題化合物 1 5 を白色固体として得た (5 0 m g 、 7 7 %) 。 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD) 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.22 (m, 5H), 3.30 - 3.17 (m, 6H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.64-1.63 (m, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 2H). LCMS - C : 保持時間 4 . 1 7 分 ; m/z 4 7 7 . 1 [$M+H$] $^+$ 。

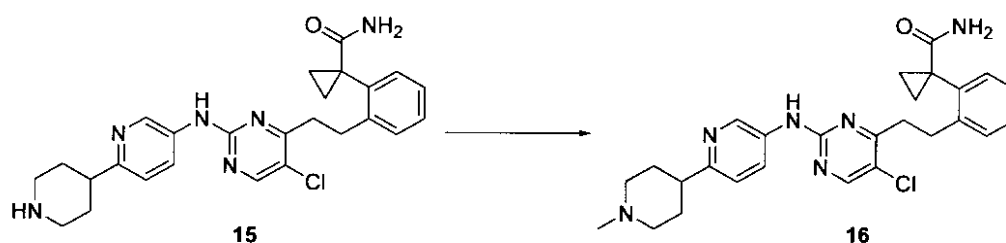
20

30

【 0 4 2 2 】

例 1 6 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 6) の合成

【 化 1 1 7 】



40

【 0 4 2 3 】

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 6)

ホルムアルデヒド (3 2 . 8 μ L 、 0 . 4 4 0 m m o l 、 H_2O 中 3 7 重量 %) を、窒素雰囲気下 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリ

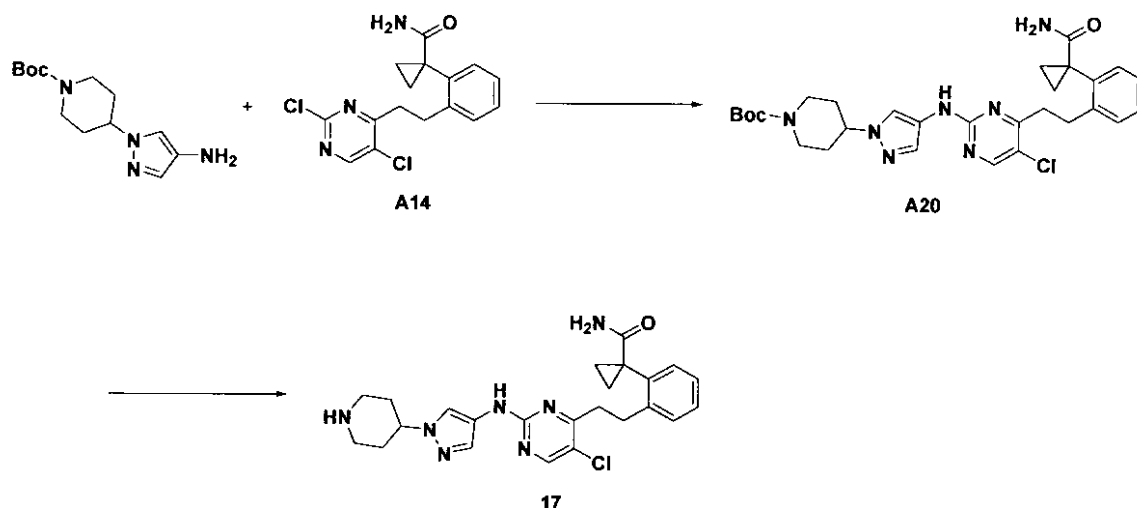
50

ジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド 15 (42 . 0 m g、0 . 088 m m o l) の M e O H (1 . 10 m L) 中懸濁液に加えた。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (187 m g、0 . 881 m m o l) を一度に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物を E t O A c (10 m L) および飽和 N a H C O₃ 水溶液 (10 m L) で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c (2 × 15 m L) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 m L) およびブライン (20 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で脱水した。溶媒を減圧下に除去して白色固体を得、これを分取 - L C M S により精製して、標題化合物 16 を白色固体として得た (5 . 90 m g、14 %)。¹H NMR (300 MHz, C D C l₃) 8.69 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.47, 2.53 Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.40 (brs, 1H), 3.32-3.42 (m, 4H), 3.22 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 3.21 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 3H), 2.05 - 2.33 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H)。L C M S - C : 保持時間 5 . 08 分 ; m / z 491 . 3 [M + H]⁺。

【 0 4 2 4 】

例 17: 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1
H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロ
プロパンカルボキサミド (17) の合成

【化 1 1 8】



【 0 4 2 5 】

(a) t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)
フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ
ル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 2 0)

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 9 7 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (0 . 2 9 1 g 、 0 . 8 9 2 m m o l) および *tert* - ブチル 4 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 5 8 g 、 0 . 5 9 5 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 中懸濁液を、 1 0 分間超音波処理した。 *Xantphos* (6 . 9 m g 、 1 2 μ m o l) および酢酸 $Pd(II)$ (1 . 3 m g 、 5 . 9 μ m o l) を加え、混合物をマイクロ波中 1 2 0 ° で 2 0 分間照射した。混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (*Biota* *ge Isolera* 、 SiO_2 カートリッジ 4 0 g 、 シクロヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % *EtOAc* 、 次いで *EtOAc* 中 0 ~ 1 0 % *MeOH*) により精製して、 標題化合物 A 2 0 を茶褐色固体として得た (2 1 m g 、 1 2 %) 。 *LCMS* - *C* : 保持時間 5 . 5 4 分 ; *m/z* 5 6 5 . 9 [*M* + *H*]

+。

【0426】

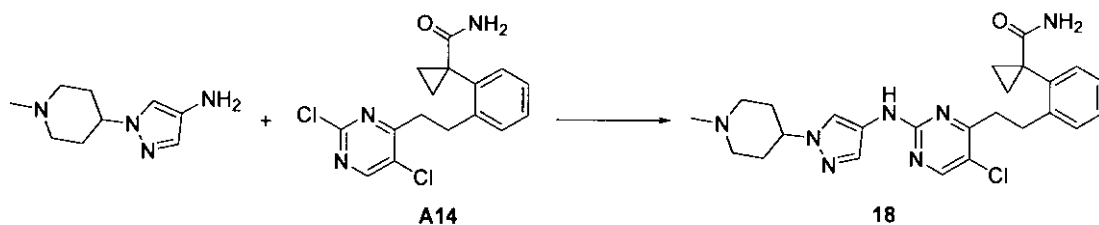
(b) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (17)

TFA (1 mL) を tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A20 (0.021 g、0.037 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に加え、混合物を 16 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を SCX カートリッジ (5 g) 上に装填した。カートリッジを MeOH (100 mL) で、次いで MeOH 中 5% NH₄OH (100 mL) で洗浄した。塩基性フラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を分取 - LCM S により精製して、標題化合物 17 を黄色固体として得た (3.6 mg、21%)。LCMS - B: 保持時間 4.711 分; m/z 466.2 [M + H]⁺。

【0427】

例 18: 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (18) の合成

【化 119】



【0428】

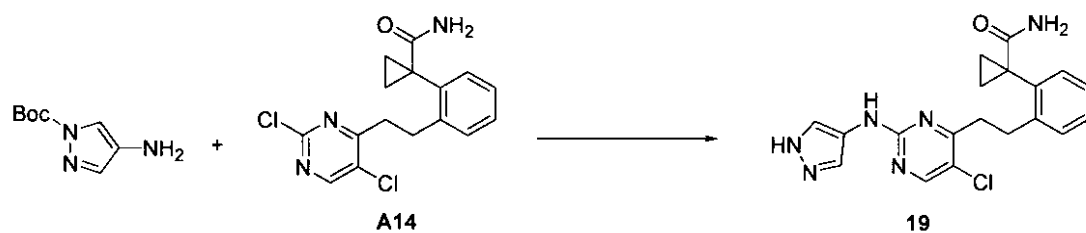
1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (DGG__011__20__06) (CTX - 0358024)

1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (0.039 g、0.21 mmol) を含む 1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A14 (0.060 g、0.21 mmol) の MeOH (1.0 mL) および水 (0.1 mL) 中溶液を、70 °C で 48 時間加熱した。混合物をシリカゲル上に吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、SiO₂ カートリッジ 4 g、DCM 中 0 ~ 50% MeOH) により精製した。HPLC (0.1% ギ酸を含むアセトニトリルおよび 0.1% ギ酸を含む水中 30 ~ 100% 濃度勾配で溶出、流量 4.0 mL/分) によりさらに精製して、標題化合物 18 を薄黄色固体として得た (0.015 g、17%)。LCMS - C: 保持時間 4.31 分; m/z 480 [M + H]⁺。

【0429】

例 19: 1 - (2 - (2 - (2 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (19) の合成

【化 1 2 0】



10

【 0 4 3 0】

1 - (2 - (2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 9)

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 0 7 0 g 、 0 . 2 1 m m o l) および t e r t - ブチル 4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 1 1 g 、 0 . 6 3 m m o l) の溶液を、MeOH : 水 (1 0 : 1 比、4 mL) 中にて 7 0 ° で 2 時間、次いで 9 0 ° で 1 6 時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h R f 、 D C M 中 0 ~ 1 5 % M e O H) により精製して、標題化合物 1 9 を薄黄色固体として得た (0 . 0 1 5 g 、 1 9 %) 。 ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) 0.93 - 1.02 (m, 2H), 1.38 - 1.49 (m, 2H), 3.04 - 3.16 (m, 4H), 6.03 (brs, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.18 - 7.39 (m, 4H), 7.48 - 7.72 (m, 1H), 7.79 - 8.00 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H). L C M S - C : 保持時間 4 . 9 2 分 ; m / z 3 8 3 [M + H] ⁺。

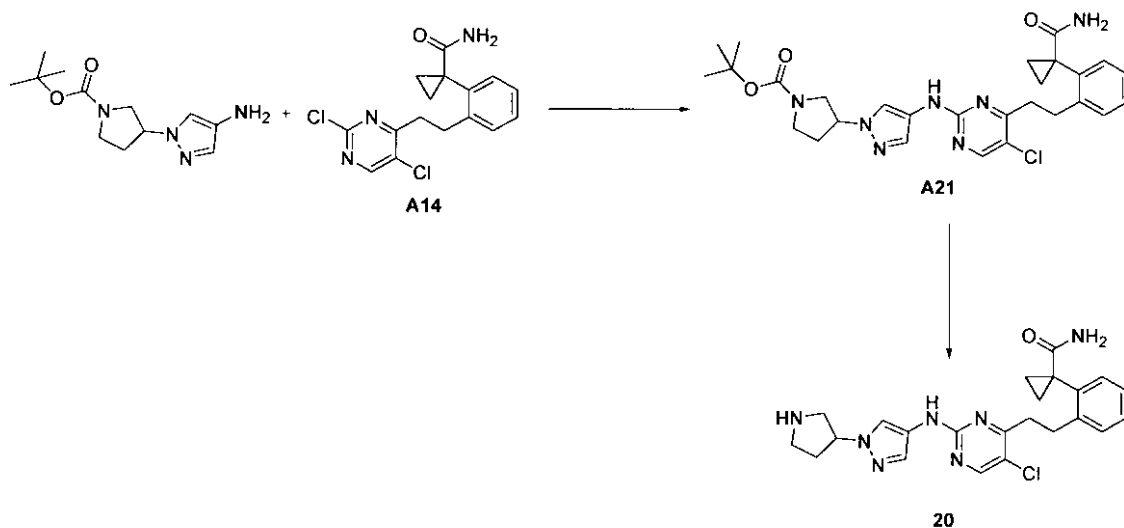
20

【 0 4 3 1】

例 2 0 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 0) の合成

【化 1 2 1】

30



40

【 0 4 3 2】

(a) t e r t - ブチル 3 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フ

50

エネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (A 2 1)

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0.150 g、0.446 mmol)、4 - アミノ - 1 - (1 - Boc - ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール (0.225 g、0.892 mmol) の MeOH (10 mL) および水 (1.0 mL) 中撹拌溶液を、70 で 2 日間加熱した。さらに 4 - アミノ - 1 - (1 - boc - ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール (0.125 g、0.446 mmol) を加え、混合物をさらに 16 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を除去して粗製の赤色油状物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 2 1 を赤色油状物として得た (0.164 g、収率 67%)。LCMS - C : 保持時間 5.51 分 ; m/z 551.9 [M + H]⁺。

10

【0433】

(b) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (20)

tert - ブチル 3 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート A 2 1 (0.164 g、0.297 mmol) の DCM (5 mL) 中撹拌溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 M HCl 溶液 (0.223 mL) を加えた。混合物を 5 時間撹拌した後、さらにジオキサン中 4 M HCl (3 当量) を加え、混合物をさらに 16 時間撹拌した。さらに 1, 4 - ジオキサン中 4 M HCl (2 mL) を加え、混合物を 16 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を 1 M HCl 水溶液 (約 5 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 10 mL) で洗浄した。水層を 1 M NaOH で塩基性化し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空中で濃縮して粗製の白色糊状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物を赤色油状物として得た。HPLC (濃度勾配 : 20 ~ 100 %、水 0.1 % ギ酸中アセトニトリル 0.1 % ギ酸、12 分) によりさらに精製して、標題化合物 20 を透明ゴム状物として得た (0.012 g、収率 9%)。¹H NMR (300 MHz, MeOD) 1.14 (d, J = 3.30 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 3.30 Hz, 2H), 2.32 - 2.44 (m, 1H), 2.46 - 2.65 (m, 1H), 3.12 - 3.26 (m, 4H), 3.43 - 3.54 (m, 1H), 3.60 - 3.80 (m, 3H), 5.21 - 5.32 (m, 1H), 7.23 - 7.45 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.29 (m, 1H)。LCMS - C : 保持時間 4.29 分 ; m/z 452 [M + H]⁺。

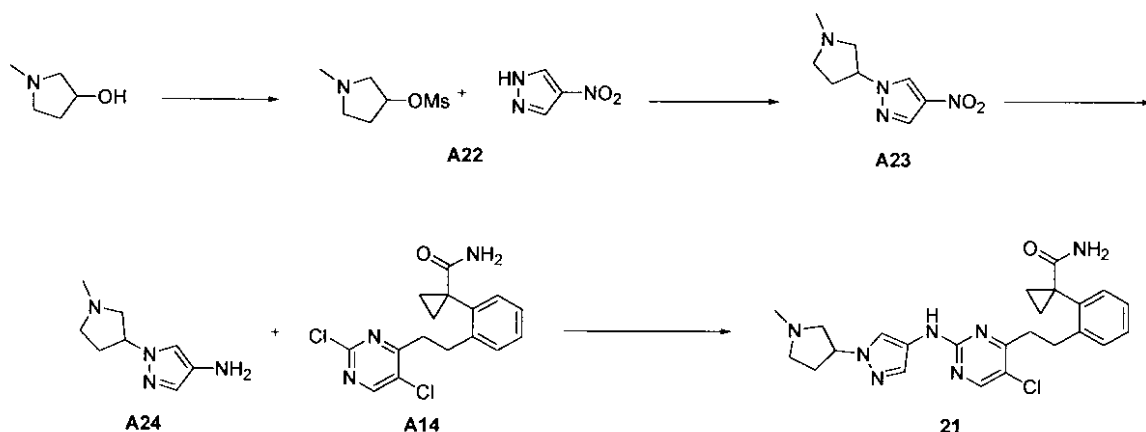
20

30

【0434】

例 21 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (21) の合成

【化 1 2 2】



10

【0 4 3 5】

(a) 1 - メチルピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (A 2 2)

3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン (0.543 mL、4.94 mmol) を DCM (10 mL) に溶解し、0 に冷却した。Et₃N (0.827 mL、5.93 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.421 mL、5.44 mmol) および DMA P (0.006 g、0.05 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。混合物を CHCl₃ (5 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (5 mL) および水 (2 × 5 mL) で洗浄した。有機層を真空で濃縮して、標題化合物 A 2 2 を黄色油状物として得た (0.717 g、収率 81%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.85 - 2.24 (m, 6H), 2.38 - 2.74 (m, 3H), 2.76 - 2.91 (m, 3H), 4.95 (m, 1H).

20

(b) 1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (A 2 3)

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (0.452 g、4.00 mmol) を DMF (8 mL) に溶解し、0 に冷却した。NaH (0.192 g、油中 60% 分散液、4.80 mmol) を加え、混合物を 10 分間撹拌した。1 - メチルピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート A 2 2 (0.717 g、4.00 mmol) を加え、混合物を 100 で 16 時間撹拌した。混合物を EtOAc (5 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (5 mL) および水 (4 × 5 mL) で洗浄した。有機物を真空で濃縮して粗製の淡黄色油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 30% MeOH) により精製して、標題化合物 A 2 3 を淡黄色油状物として得た (0.575 g、収率 73%)。LCMS - B: 保持時間 1.12 分; m/z 197 [M + H]⁺.

30

【0 4 3 6】

(c) 1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (A 2 4)

40

1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール A 2 3 (0.575 g、2.93 mmol) および 10% Pd/C (0.061 g) の EtOH (15 mL) 中溶液を、水素雰囲気下 16 時間撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空で除去して、標題化合物 A 2 4 を赤色油状物として得た (0.555 g、定量的)。¹H NMR (300 MHz, MeOD) 2.27 - 2.42 (m, 1H), 2.72 - 2.76 (m, 2H), 3.02 - 3.10 (m, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 1H), 3.70 - 3.85 (m, 4H), 5.14 - 5.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.46 (m, 1H).

(d) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (2 1)

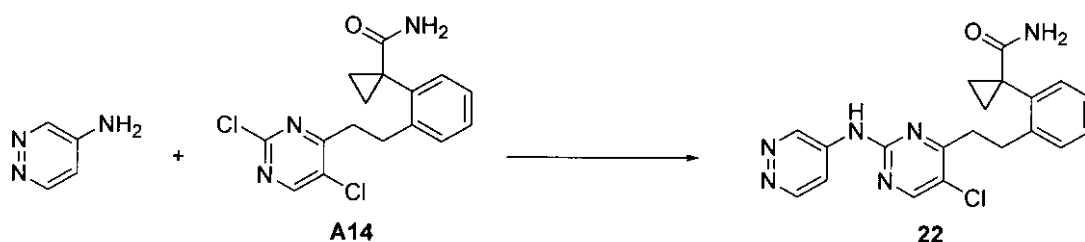
50

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 0 8 5 g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン A 2 4 (0 . 0 4 6 g 、 0 . 2 7 8 m m o l) および T s O H (0 . 0 0 3 g 、 0 . 0 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 中撹拌溶液を、マイクロ波中 1 2 0 で 6 0 分間、続いて 1 5 0 で 2 時間、次いで 1 6 0 で 2 時間撹拌した。冷却後、溶媒を除去して粗製の赤色油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (D C M 中 0 ~ 3 0 % M e O H) 、続いて H P L C (濃度勾配 : 2 0 ~ 1 0 0 % 、水 0 . 1 % ギ酸中アセトニトリル 0 . 1 % ギ酸、1 2 分) により精製して、標題化合物 2 1 を透明ゴム状物として得た (0 . 0 0 8 g 、収率 7 %) 。 L C M S - C : 保持時間 4 . 3 4 分 ; m / z 4 6 6 [M + H] ⁺。

10

【 0 4 3 7 】

例 2 2 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 2) の合成
【化 1 2 3 】



20

【 0 4 3 8 】

(a) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 2)

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 4 m m o l) 、 4 - アミノピリダジン (0 . 0 4 5 g 、 0 . 4 8 m m o l) 、 X a n t p h o s (0 . 0 0 5 5 g 、 0 . 0 1 0 m m o l) および C s ₂ C O ₃ (0 . 2 3 g 、 0 . 7 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 m L) 中混合物を、窒素で 1 0 分間発泡させた。酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 0 1 1 g 、 0 . 0 0 4 9 m m o l) を加え、混合物をマイクロ波中 1 2 0 で 2 5 分間加熱した。揮発物を真空で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h R f 、 D C M 中 0 ~ 1 5 % M e O H) により精製して、標題化合物 2 2 を薄黄色固体として得た (0 . 0 1 0 g 、 1 1 %) 。 L C M S - C : 保持時間 4 . 3 4 分 ; m / z 3 9 5 [M + H] ⁺。

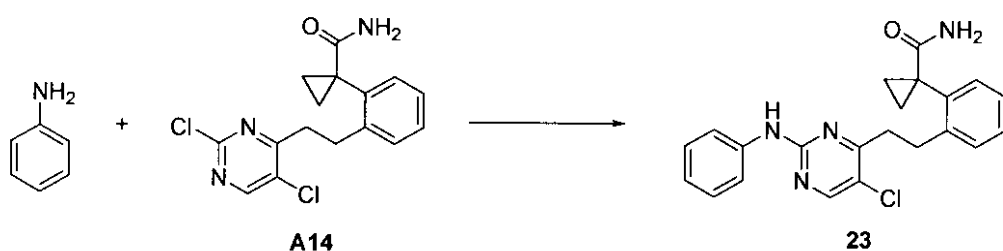
30

【 0 4 3 9 】

例 2 3 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 3) の合成

40

【化 1 2 4】



10

【0 4 4 0】

(a) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (23)

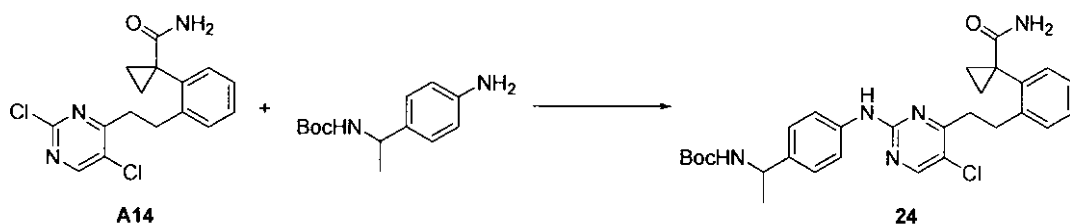
アニリン (0.043 mL、0.48 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (4.5 mg、0.024 mmol) を含む 1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド A14 (0.080 g、0.24 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1.0 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下 120 で 4 時間加熱した。反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、SiO₂ カートリッジ 12 g、シクロヘキサン中 20 ~ 50 % EtOAc) により精製して、標題生成物 23 を薄黄色泡状物として得た (0.044 g、46%)。LCMS - B: 保持時間 7.718 分; m/z 393 [M + H]⁺。

20

【0 4 4 1】

例 24: tert - ブチル (1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバメート (24) の合成

【化 1 2 5】



30

【0 4 4 2】

tert - ブチル (1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバメート (24)

1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド A14 (0.080 g、0.24 mmol)、tert - ブチル 1 - (4 - アミノフェニル)エチルカルバメート (0.067 g、0.29 mmol)、Xantphos (0.0057 g、0.010 mmol) および Cs₂CO₃ (0.23 g、0.71 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (4 mL) 中混合物を、窒素で 10 分間発泡させた。酢酸パラジウム (II) (0.0010 g、0.0045 mmol) を加え、混合物をマイクロ波照射下 120 で 25 分間加熱した。混合物を水と EtOAc の間で分配した。層を分離し、水溶液を EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機抽出物

40

50

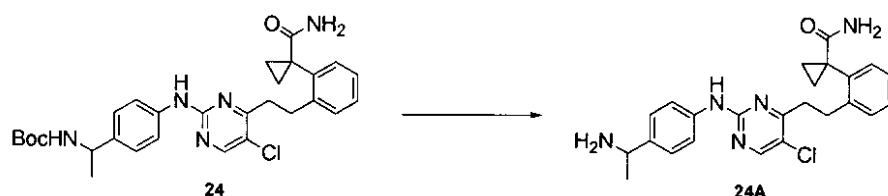
をブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、シクロヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 24 を無色油状物として得た (0.015 g、12%)。LCMS - C: 保持時間 5.79 分; m/z 536 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0443】

例 24A: 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - アミノエチル)フェニル)アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (24A) の合成

【化 126】

10



【0444】

1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - アミノエチル)フェニル)アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (24A)

20

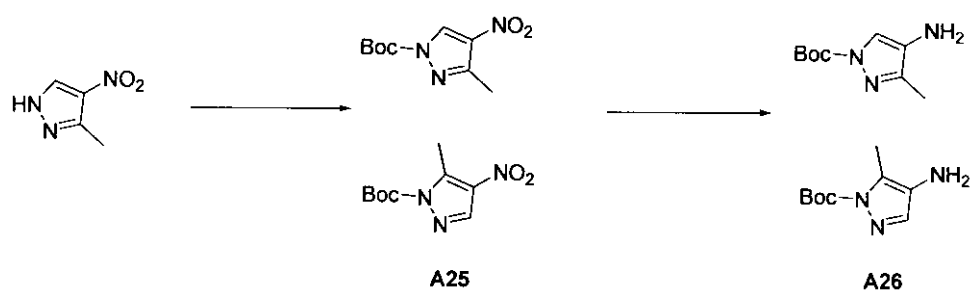
tert - ブチル (1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)エチル)カルバメート 24 (0.012 g、0.022 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した後、揮発物を真空中で除去した。粗製の残留物をメタノールで調整した SCX カートリッジ上に装填した。カートリッジをメタノール、次いでエタノール中 2 N アンモニアで洗浄した。塩基性フラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去して、標題化合物 24A を無色油状物として得た (0.009 g、92%)。LCMS - C: 保持時間 4.41 分; m/z 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0445】

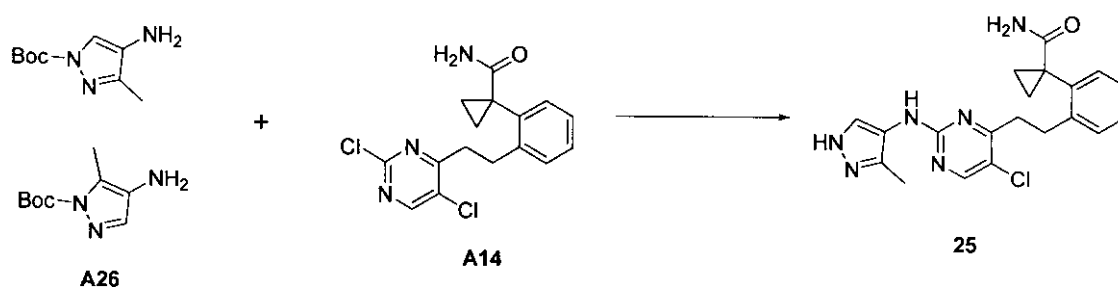
30

例 25: 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (25) の合成

【化 1 2 7】



10



20

【0446】

(a) tert - ブチル 3 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレートまたはtert - ブチル 5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (A 2 5)

ジ - tert - ブチルジカルボネート (5 . 1 5 g、2 3 . 6 m m o l) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 4 8 1 g、3 . 9 3 m m o l) を、3 - メチル - 4 - ニトロピラゾール (2 . 5 0 g、1 9 . 7 m m o l) の D C M (1 0 0 m L) 中溶液に加え、混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を水 (1 0 0 m L)、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥 (相セパレーター) し、減圧下に濃縮した。残留物を S i O₂ 上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a、S i O₂ カートリッジ 2 × 4 0 g、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 5 0 % E t O A c) により精製して、標題化合物 A 2 5 を白色固体として得た (2 . 5 4 g、5 7 %)。L C M S - D : 保持時間 3 . 3 9 分 ; 生成物イオンは検出されなかった。

30

【0447】

(b) tert - ブチル 4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレートまたはtert - ブチル 4 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (A 2 6)

tert - ブチル 3 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレートまたはtert - ブチル 5 - メチル - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (異性体は決定されなかった) A 2 5 (1 . 5 0 g、6 . 6 0 m m o l) の E t O H (7 5 m L) 中溶液を、H₂ 雰囲気下 1 0 % P d / C (水約 5 3 % で加湿、0 . 1 5 0 g) 上で室温にて 1 6 時間撹拌した。混合物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、セライトを通して濾過した。揮発物を真空で蒸発させて、標題化合物 A 2 6 をピンク色固体として得た (1 . 3 0 g、> 9 5 %)。L C M S - D : 保持時間 2 . 7 8 分 ; m / z 1 9 8 [M + H]⁺。

40

【0448】

(c) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド

50

(2 5)

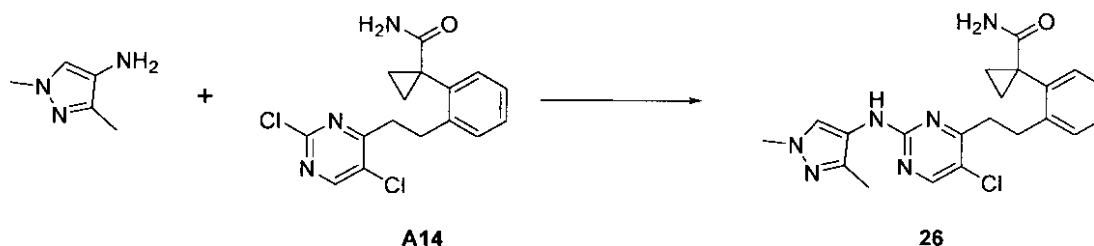
1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 1 2 0 g 、 0 . 3 5 7 m m o l) 、 t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレートまたは t e r t - ブチル 4 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (異性体は決定されなかった) A 2 6 (0 . 1 4 1 g 、 0 . 7 1 4 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 0 0 7 g 、 0 . 0 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 . 0 m L) 中混合物を、マイクロ波反応器中 1 2 0 で 3 時間撹拌した。反応混合物を Si O₂ 上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 Si O₂ カートリッジ 2 4 g 、 D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H) により精製して、標題化合物 2 5 を白色固体として得た (0 . 0 3 5 g 、 2 5 %) 。 L C M S - A : 保持時間 5 . 6 2 分 ; m / z 3 9 7 [M + H]⁺。

10

【 0 4 4 9 】

例 2 6 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 6) の合成

【 化 1 2 8 】



20

【 0 4 5 0 】

(a) 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 6)

30

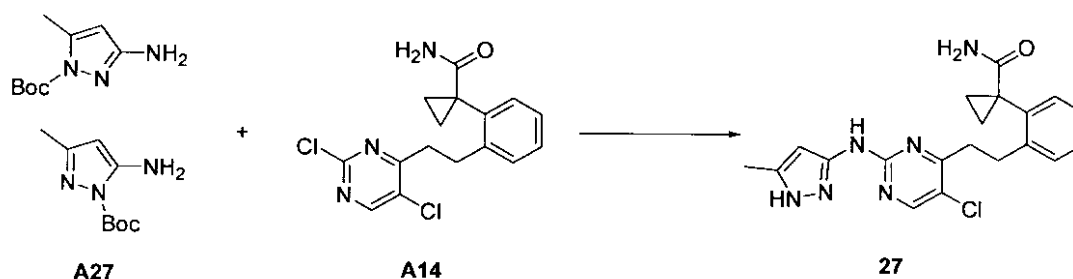
1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 9 7 m m o l) 、 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (0 . 0 7 0 g 、 0 . 6 3 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 0 0 6 g 、 0 . 0 3 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 m L) 中混合物を、マイクロ波中 1 2 0 で 2 時間撹拌した。さらに 1 , 4 - ジオキサン (1 . 5 m L) を加え、反応混合物をマイクロ波中 1 2 0 でさらに 4 時間撹拌した。反応混合物を Si O₂ 上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 Si O₂ カートリッジ 2 4 g 、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 1 5 ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製した。想定生成物を含むフラクションを合わせ、シリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 Si O₂ 1 2 g 、 D C M 中 0 ~ 5 % M e O H) により精製して、標題化合物 2 6 を淡黄色固体として得た (0 . 0 3 0 g 、 2 5 %) 。 L C M S - D : 保持時間 3 . 2 4 分 ; m / z 4 1 1 [M + H]⁺。

40

【 0 4 5 1 】

例 2 7 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 7) の合成

【化 1 2 9】



10

【0452】

(a) tert-ブチル3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートとtert-ブチル5-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの混合物 (A27)

ジ-tert-ブチルジカルボネート (531 mg、2.57 mmol) を3-アミノ-5-メチルピラゾール (250 mg、2.57 mmol) および KOH (289 mg、5.15 mmol) の THF (25 mL) 中混合物に加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、揮発物を真空で除去した。得られたゴム状物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、シリカゲル上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40~60 中 0~50% EtOAc) により精製して、標題化合物 A27 を白色固体として得た (154 mg、30%)。LCMS-A: 保持時間 5.237 分。

20

【0453】

注意: ピラゾール上の Boc 位は指定しなかった。

【0454】

(b) 1-(2-(2-(5-クロロ-2-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (27)

1-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド A14 (263 mg、0.781 mmol)、Cs₂CO₃ (509 mg、1.56 mmol) および tert-ブチル3-アミノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートと tert-ブチル5-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの混合物 A27 (154 mg、0.781 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。Xantphos (23 mg、0.039 mmol) および Pd₂(dba)₃ (36 mg、0.039 mmol) を加え、混合物をマイクロ波中 120 °C で 20 分間照射した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40~60 中 0~100% EtOAc) により精製して黄色油状物を得、これを DCM (5.0 mL) に溶解した。TFA (1.0 mL) を加え、混合物を室温で 2 時間撹拌した後、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL) および水 (100 mL) を加えた。得られた沈殿物を濾取し、シリカゲル上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 12 g、石油ベンジン 40~60 中 0~100% EtOAc、次いで EtOAc 中 0~30% MeOH) により精製して、標題化合物 27 を黄色固体として得た (8 mg、3%)。LCMS-A: 保持時間 5.412 分; m/z 397.2 [M+H]⁺。

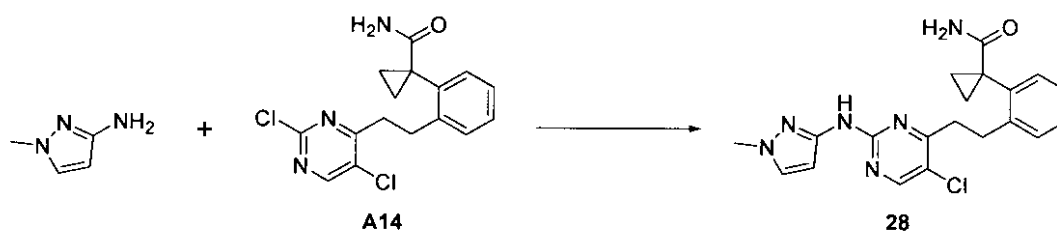
40

【0455】

例 28: 1-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3

50

-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(28)の合成
【化130】



10

【0456】

1-(2-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(28)

1-(2-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドA14(0.100g、0.297mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(0.058g、0.595mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.006g、0.030mmol)の1,4-ジオキサン(2.0mL)中混合物を、マイクロ波反応器中120℃で3時間撹拌した。反応混合物をSiO₂上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ24g、DCM中0~5%MeOH)により精製して、ゴム状固体を得た。固体をEt₂Oと石油ベンジン40~60℃の混合物(1:1)に懸濁し、10分間超音波処理した。沈殿物を真空濾過により単離し、乾燥して、標題化合物28を黄色固体として得た(0.014g、12%)。LCMS-D:保持時間3.26分;m/z397[M+H]⁺。

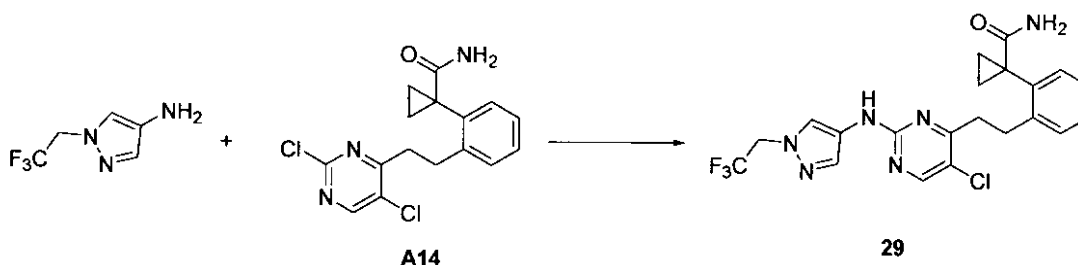
20

【0457】

例29:1-(2-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(29)の合成

30

【化131】



40

【0458】

1-(2-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(29)

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-アミン(0.160g、0.967mmol)、1-(2-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イ

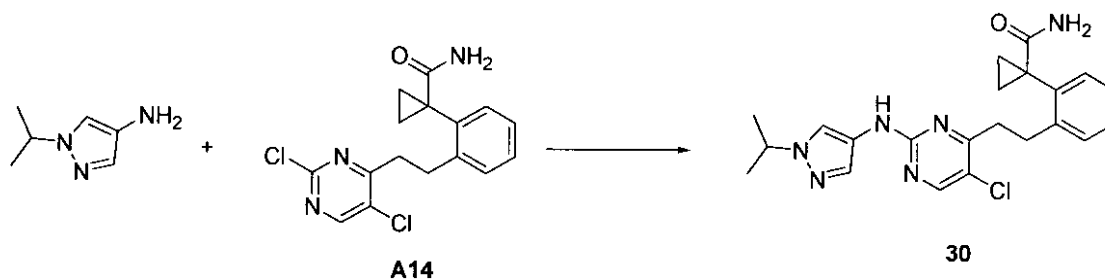
50

ル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド A 14 (0.101 g、0.300 mmol) および TsOH・H₂O (0.010 g、0.051 mmol) の 1,4-ジオキサン (2.0 mL) 中混合物を、マイクロ波中 120 に 3 時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) を用いて精製して、標題化合物 29 を得た (0.036 g、26%)。LCMS-D: 保持時間 3.402 分; m/z 465.2 [M+H]⁺。

【0459】

例 30: 1-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (30) の合成

【化132】



10

20

【0460】

1-(2-(2-(2-(5-クロロ-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (30)

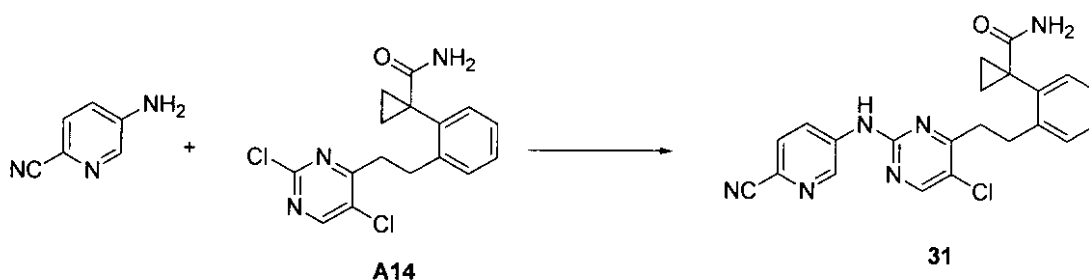
1-イソプロピルピラゾール-4-アミン (0.083 g、0.66 mmol)、1-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド A 14 (0.110 g、0.327 mmol) および TsOH・H₂O (0.013 g、0.066 mmol) の 1,4-ジオキサン (2.0 mL) 中混合物を、マイクロ波中 100 に 3 時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、標題化合物 30 を得た (0.094 g、68%)。LCMS-D: 保持時間 3.355 分; m/z 425.3 [M+H]⁺。

30

【0461】

例 31: 1-(2-(2-(5-クロロ-2-((6-シアノピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (31) の合成

【化133】



40

50

【0462】

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (31)

5 - アミノ - 2 - ピリジンカルボニトリル (0.213 g、1.78 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.872 g、2.67 mmol)、Xantphos (0.021 g、0.036 mmol) および酢酸パラジウム (II) (4 mg、0.018 mmol) を含む 1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A14 (0.300 g、0.892 mmol) の THF (2.5 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下 120 ° で 30 分間加熱した。反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、 SiO_2 カートリッジ 12 g、DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、標題化合物 31 をクリーム色固体として得た (0.262 g、70%)。LCMS - B：保持時間 7.13 分； m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

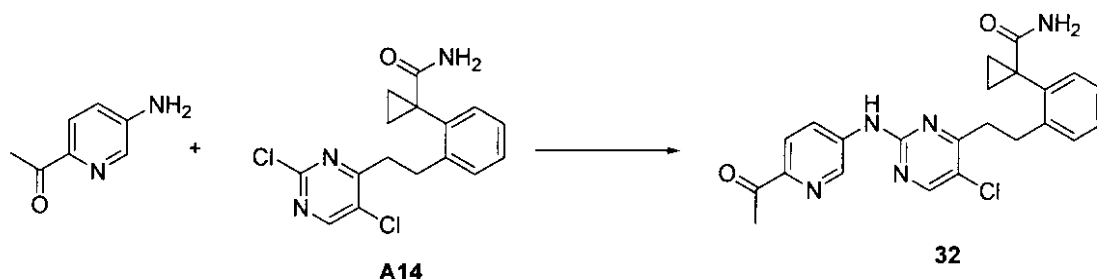
10

【0463】

例 32：1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (32) の合成

【化 134】

20



【0464】

30

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (32)

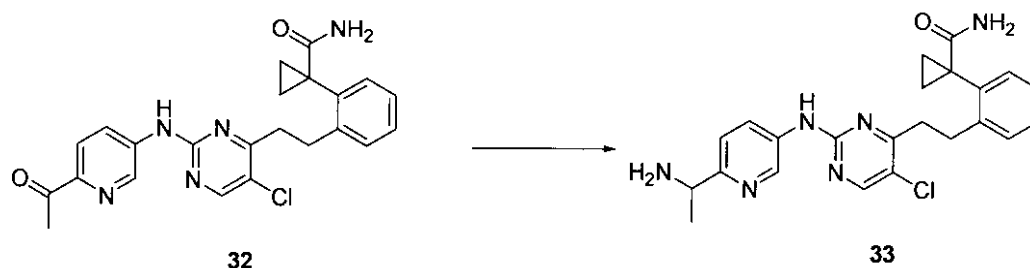
1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) エタノン (0.121 g、0.892 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.581 g、1.78 mmol)、Xantphos (0.014 g、0.024 mmol) および酢酸パラジウム (II) (2.67 mg、0.012 mmol) を含む 1 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A14 (0.200 g、0.595 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (2.0 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下 120 ° で 30 分間加熱した。反応混合物をシリカゲル上に吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、 SiO_2 カートリッジ 4 g、DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、標題化合物 32 を薄クリーム色固体として得た (0.183 g、70%)。LCMS - B：保持時間 6.98 分； m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0465】

例 33：1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (33) の合成

【化 1 3 5】



10

【 0 4 6 6】

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 3)

酢酸アンモニウム (0 . 5 8 7 g 、 7 . 6 1 m m o l) を 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド 3 2 (0 . 1 6 6 g 、 0 . 3 8 1 m m o l) の MeOH (5 m L) および THF (5 m L) 中溶液に加え、混合物を窒素雰囲気下 2 0 分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 7 g 、 0 . 2 7 m m o l) を加え、混合物を 5 時間撹拌した。さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 7 g 、 0 . 2 7 m m o l) を加え、混合物を 3 5 で 2 2 時間撹拌した。水 (1 0 m L) を混合物に加え、次いでこれを 2 0 % 塩化水素水溶液 (1 0 m L) で酸性化した。水相を Et₂O (2 × 3 0 m L) で洗浄し、次いで固体の水酸化カリウムで pH 1 0 に塩基性化した。水相を DCM (3 × 3 0 m L) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカ上に吸着させ、シリカカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf 、 SiO₂ カートリッジ 1 2 g 、 DCM 中 0 ~ 3 0 % MeOH) により精製して、標題化合物 3 3 を白色固体として得た (0 . 1 0 1 g 、 6 0 %) 。 LCMS - B : 保持時間 4 . 3 2 分 ; m / z 4 3 7 [M + H]⁺。

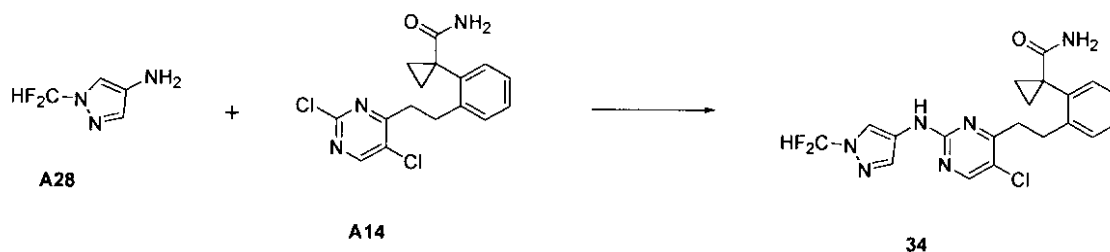
20

30

【 0 4 6 7】

例 3 4 : 1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 4) の合成

【化 1 3 6】



40

【 0 4 6 8】

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 4)

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シク

50

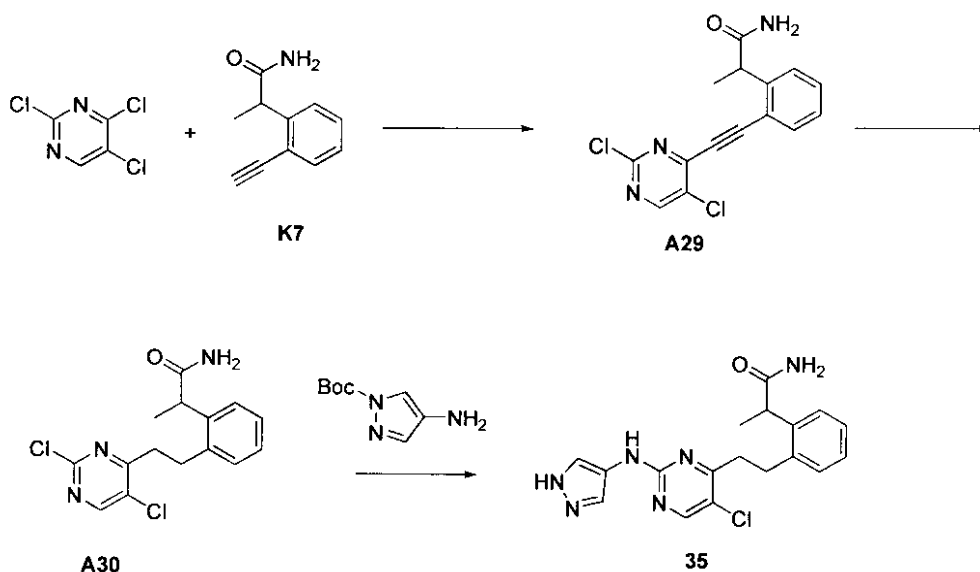
ロブopanカルボキサミド A 14 (0.076 g、0.225 mmol)、1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン A 28 (0.030 g、0.23 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.004 g、0.023 mmol) の 1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 中混合物を、マイクロ波反応器中 120 で 2 時間撹拌した。揮発物を真空中で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 12 g、DCM 中 0~5% MeOH) により精製した。想定生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 12 g、石油ベンジン 40~60 中 0~60% EtOAc) によりさらに精製した。想定生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去し、得られた固体を分取-LCMS により精製して、標題化合物 34 を白色固体として得た (0.005 g、5%)。LCMS-B: 保持時間 3.41 分; m/z 433 [M+H]⁺。

10

【0469】

例 35: 2-(2-(2-(2-(1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド (35) の合成

【化 137】



20

30

【0470】

(a) 2-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)プロパンアミド (A 29)

CuI (0.055 g、0.29 mmol) を含む 2-(2-エチニルフェニル)プロパンアミド K 7 (2.5 g、14 mmol) および 2,4,5-トリクロロピリミジン (2.2 mL、19 mmol) の 1,4-ジオキサン (27 mL) および Et₃N (8.1 mL、58 mmol) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.10 g、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下 60 で 2.5 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物をシクロヘキサン中 20% Et₂O で希釈した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾固して、標題化合物 A 29 を薄茶褐色固体として得た (4.52 g、98%)。LCMS-C: 保持時間 5.10 分; m/z 320 [M+H]⁺。

40

【0471】

(b) 2-(2-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド (A 30)

2-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)プロパ

50

ンアミド A 29 (1.0 g、3.1 mmol) の DMF (55 mL) および MeOH (5 mL) 中溶液を、水素雰囲気下酸化白金 (II) (0.21 g、0.94 mmol) と共に周囲温度で 120 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトのプラグを通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄し、溶媒を真空中で除去して粗製の残留物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、シクロヘキサン中 0 ~ 90 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 30 を灰白色固体として得た (0.65 g、64 %)。LCMS - C : 保持時間 4.98 分 ; m/z 324 $[M+H]^+$ 。

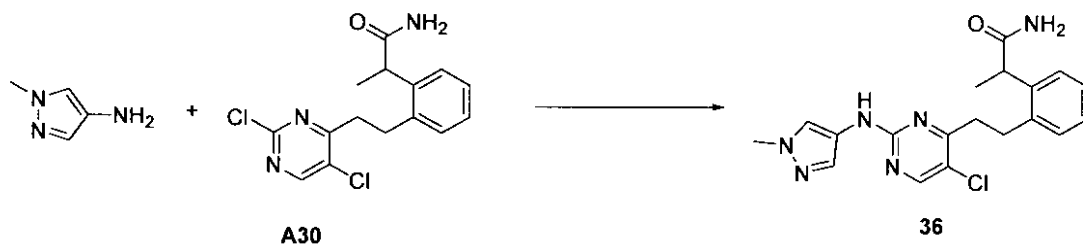
【0472】

(C) 2 - (2 - (2 - (2 - (1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド (35)

2 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド A 30 (0.10 g、0.31 mmol) および tert - ブチル 4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0.17 g、0.93 mmol) の溶液を、MeOH : 水 (10 : 1、5 mL) 中 90 ° で 18 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、DCM 中 0 ~ 15 % MeOH) により精製した。精製したフラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去し、固体をシクロヘキサン中で超音波処理し、濾過した。残留物を真空乾固して、標題化合物 35 を薄黄色固体として得た (0.060 g、52 %)。¹H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) 1.34 (d, J = 7.04 Hz, 3H), 2.92-3.11 (m, 4H), 3.86 (q, J = 7.04 Hz, 1H), 6.85 (brs, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.36 - 7.44 (m, 1H), 7.57-8.7 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.63 (s, 1H)。LCMS - C : 保持時間 4.72 分 ; m/z 371 $[M+H]^+$ 。

【0473】

例 36 : 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド (36) の合成
【化 138】



【0474】

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド (36)

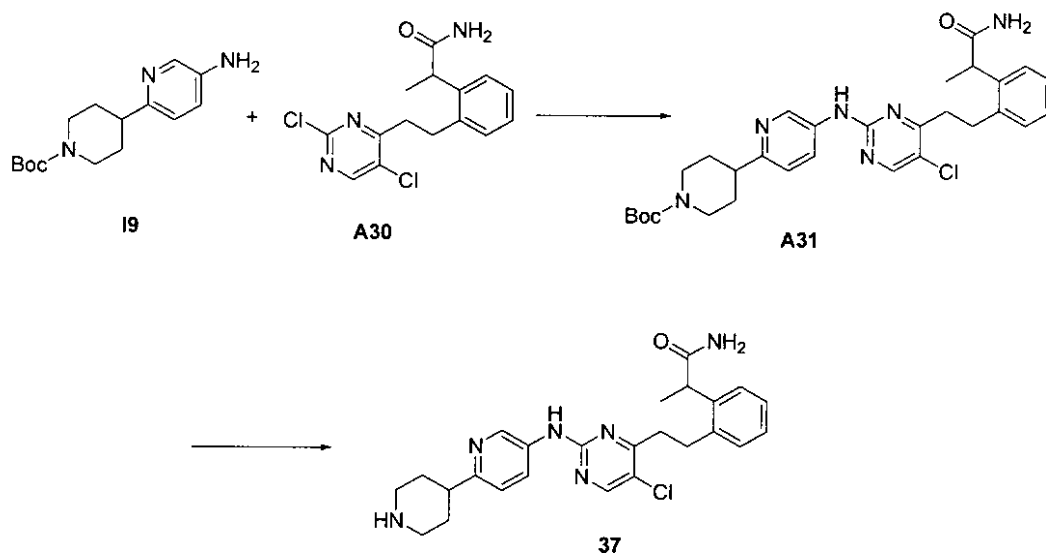
2 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)プロパンアミド A 30 (50 mg、0.15 mmol)、4 - アミノ - 1 - メチルピラゾール (15 mg、0.015 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (3.0 mg、0.015 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (2 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下 80 ° で 3 時間、次いで 120 ° で 3 時間、最後に 140 ° で 2 時間加熱した。混合物を水と EtOAc の間で分配し、層を分離し、水相を EtOAc (3 回) で抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、溶媒を真空中で蒸発させて、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、DCM 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、標題化合物 36 を淡色固体として得た (0.020 g、34 %)。¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.57 (d, J = 7.26 Hz, 3H), 3.04 - 3.15 (m

, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (q, $J = 6.97$ Hz, 1H), 5.59 (brs, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 3H), 7.34 (brs, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.25 (s, 1H). LCMS - B: 保持時間 6.09 分; m/z 385 $[M + H]^+$.

【0475】

例 37: 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (37) の合成

【化 139】



【0476】

(a) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A31)

2 - (2 - (2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド A30 (50.0 mg, 0.154 mmol)、 Cs_2CO_3 (151 mg, 0.463 mmol) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート I9 (85.6 mg, 0.308 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1.0 mL) 中懸濁液を、10 分間超音波処理し、続いて Xantphos (3.57 mg, 6.18 μ mol) および 酢酸パラジウム (II) (0.692 mg, 3.08 μ mol) を加えた。反応物をマイクロ波照射下 120 で 20 分間加熱し、次いでセライトを通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc で洗浄し、溶媒を減圧下に除去し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、シクロヘキサン中 0 ~ 90 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A31 (34 mg, 39 %) を得た。LCMS - C: 保持時間 6.33 分; m/z 565.2 $[M + H]^+$.

【0477】

(b) 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (37)

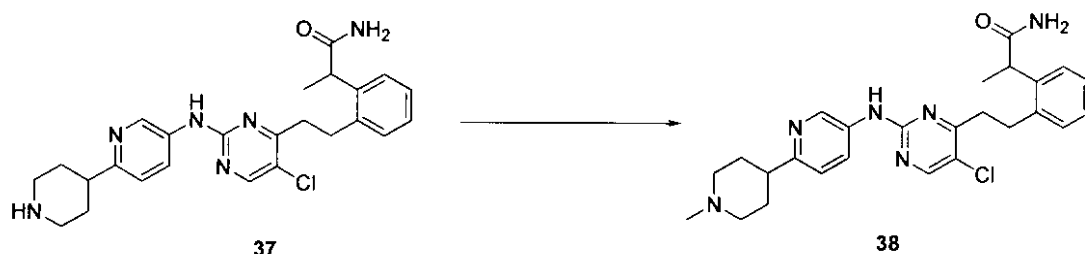
TFA (0.71 mL) を tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A31 (34 mg, 0.06 mmol) の DCM (7 mL) 中溶液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。揮発物を真空で除去した後、2.0 M NaOH 溶液 (2 mL) および EtOAc を加えた。相を

分離し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物 37 (23 mg、82%) を得た。LCMS-C: 保持時間 6.02 分; m/z 465.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0478】

例 38: 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (38) の合成

【化 140】



10

【0479】

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (38)

20

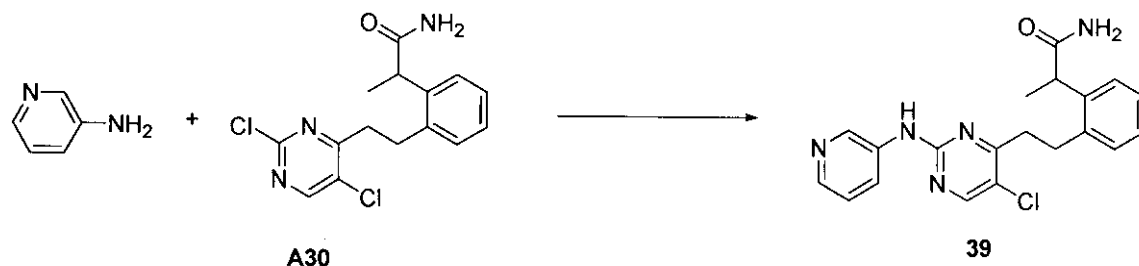
ホルムアルデヒド (31.2 μL 、0.419 mmol、 H_2O 中 37 重量%) を、窒素雰囲気下 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド 37 (39.0 mg、0.084 mmol) の MeOH (2.0 mL) 中懸濁液に加えた。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (178 mg、0.839 mmol) を一度に加え、反応混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物を E t O A c (10 mL) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c (2 \times 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒を減圧下に除去し、得られた固体を DCM (20 mL) およびシクロヘキサン (30 mL) に懸濁した。固体を濾過して、標題化合物 38 (34 mg、84%) を得た。LCMS-C: 保持時間 4.19 分; m/z 479.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0480】

例 39: 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (39) の合成

【化 141】



40

【0481】

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イ

50

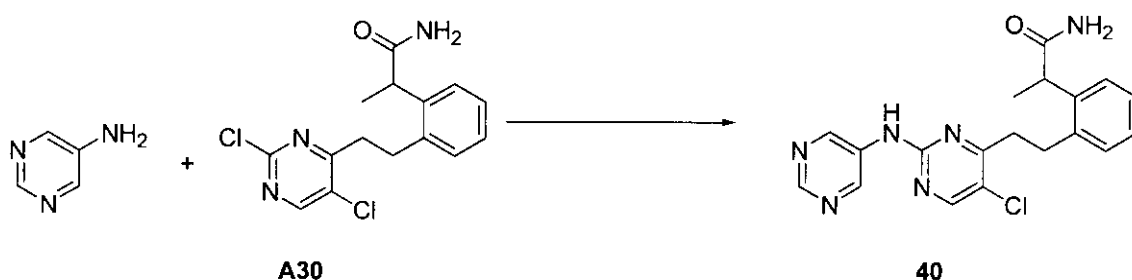
ル)エチル)フェニル)プロパンアミド(39)

2-(2-(2-(5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミドA30(0.080g、0.25mmol)、3-アミノピリジン(0.046g、0.49mmol)、Xantphos(0.0057g、0.010mmol)およびCs₂CO₃(0.24g、0.74mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中混合物を、窒素で10分間発泡させた。酢酸パラジウム(II)(0.0011g、0.0049mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射下120℃で28分間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Combiflash Rf、DCM中0~10% MeOH)により精製して、標題化合物39をピンク色固体として得た(0.029g、31%)。LCMS-C:保持時間4.30分;m/z382[M+H]⁺。

【0482】

例40:2-(2-(2-(5-クロロ-2-(ピリミジン-5-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(40)の合成

【化142】



【0483】

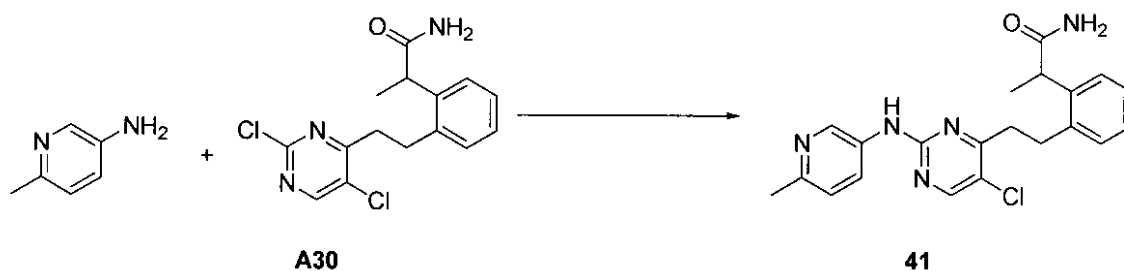
2-(2-(2-(5-クロロ-2-(ピリミジン-5-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(40)

2-(2-(2-(5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミドA30(0.080g、0.25mmol)、5-アミノピリミジン(0.047g、0.49mmol)、Xantphos(0.0057g、0.010mmol)およびCs₂CO₃(0.24g、0.74mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中混合物を、窒素で10分間発泡させた。酢酸パラジウム(II)(0.0011g、0.0049mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射下120℃で20分間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Combiflash Rf、DCM中0~10% MeOH)により精製して、標題化合物40を灰白色固体として得た(0.030g、32%)。LCMS-C:保持時間4.85分;m/z383[M+H]⁺。

【0484】

例41:2-(2-(2-(5-クロロ-2-(6-メチルピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(41)の合成

【化 1 4 3】



10

【 0 4 8 5】

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (4 1)

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド WAK - 0 1 1 - 0 6 - 0 5 (0 . 0 8 0 g、0 . 2 5 m m o l)、5 - アミノ - 2 - メチルピリジン (0 . 0 5 3 g、0 . 4 9 m m o l)、X a n t p h o s (0 . 0 0 5 7 g、0 . 0 1 0 m m o l) および Cs_2CO_3 (0 . 2 4 g、0 . 7 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 m L) 中混合物を、窒素で 1 0 分間発泡させた。酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 0 1 1 g、0 . 0 0 4 9 m m o l) を加え、混合物をマイクロ波照射下 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C o m b i f l a s h R f、DCM 中 0 ~ 1 0 % M e O H) により精製して、標題化合物 4 1 を薄黄色固体として得た (0 . 0 3 2 g、3 3 %)。LCMS - C : 保持時間 4 . 2 4 分 ; m / z 3 9 6 [M + H] ⁺。

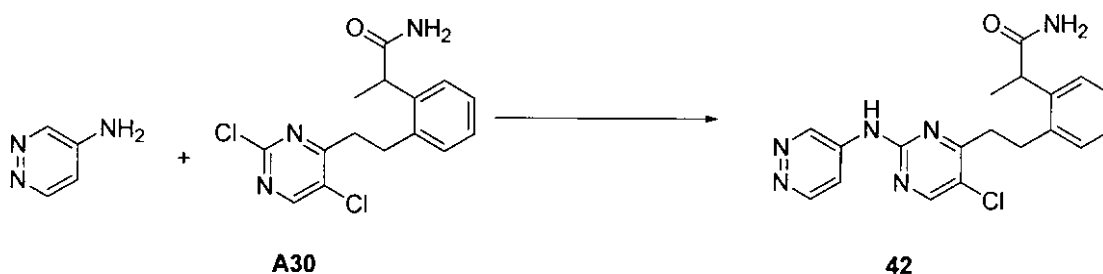
20

【 0 4 8 6】

例 4 2 : 2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (4 2) の合成

【化 1 4 4】

30



40

【 0 4 8 7】

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (4 2)

2 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (A 3 0) (0 . 0 8 0 g、0 . 2 5 m m o l)、4 - アミノピリダジン (0 . 0 4 6 g、0 . 4 9 m m o l)、X a n t p h o s (0 . 0 0 5 7 g、0 . 0 1 0 m m o l) および Cs_2CO_3 (0 . 2 4 g、0 . 7 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (3 m L) 中混合物を、窒素で 1 0 分間発泡させた。酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 0 1 1 g、0 . 0 0 4 9 m m o l) を加え、混合物をマイクロ波照射下 1 2 0 で 2 8 分間加熱し

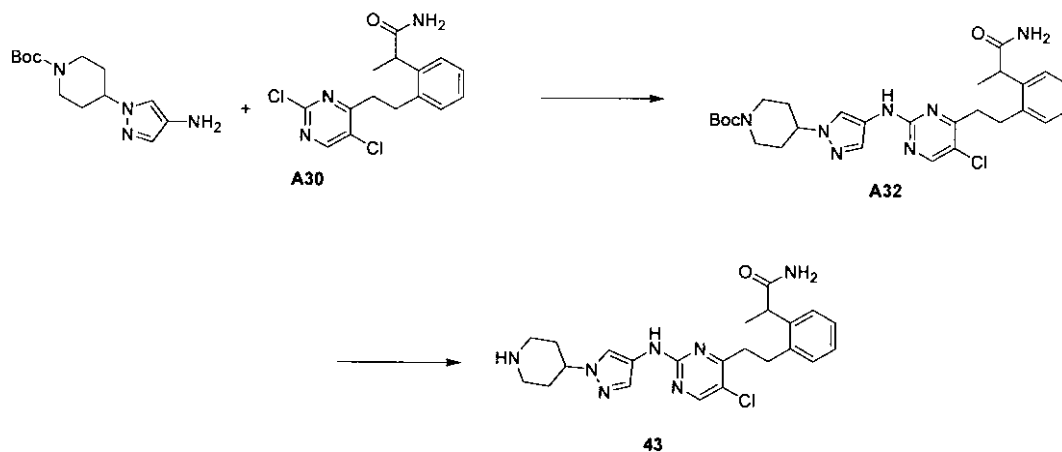
50

た。揮発物を真空で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Combi flash Rf、DCM中0～15% MeOH）により精製して、標題化合物42を薄黄色固体として得た（0.020 g、21%）。LCMS-C：保持時間4.23分； m/z 383 $[M+H]^+$ 。

【0488】

例43：2-（2-（2-（5-クロロ-2-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イルアミノ）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）プロパンアミド（43）の合成

【化145】



10

20

【0489】

(a) tert-ブチル4-（4-（4-（2-（1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）フェネチル）-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（A32）

2-（2-（2-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）プロパンアミド（A30）（0.120 g、0.370 mmol）、tert-ブチル4-（4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.177 g、0.666 mmol）のn-ブタノール（3 mL）および氷酢酸（0.004 mL、0.074 mmol）中撹拌溶液を、マイクロ波中150℃で30分間撹拌した。冷却後、溶媒を除去して粗製の紫色油状物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Combi flash Rf、DCM中0～30% MeOH）により精製して、標題化合物A32を赤色油状物として得た（0.090 g、収率44%）。LCMS-C：保持時間5.44分； m/z 554 $[M+H]^+$ 。

30

【0490】

(b) 2-（2-（2-（5-クロロ-2-（1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イルアミノ）ピリミジン-4-イル）エチル）フェニル）プロパンアミド（43）

40

tert-ブチル4-（4-（4-（2-（1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）フェネチル）-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートA32（0.090 g、0.162 mmol）のDCM（5 mL）中撹拌溶液にTFA（2.0 mL）を加え、混合物を室温で1.5時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAc（5 mL）に懸濁し、1M HClで洗浄した。水層を1M NaOHで塩基性化し、EtOAc（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（ $MgSO_4$ ）し、濾過し、真空で濃縮して粗製の紫色油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（Combi flash Rf、DCM中0～30% MeOH）により精製して、標題化合物43を赤色油状物として得た（0.019 g、

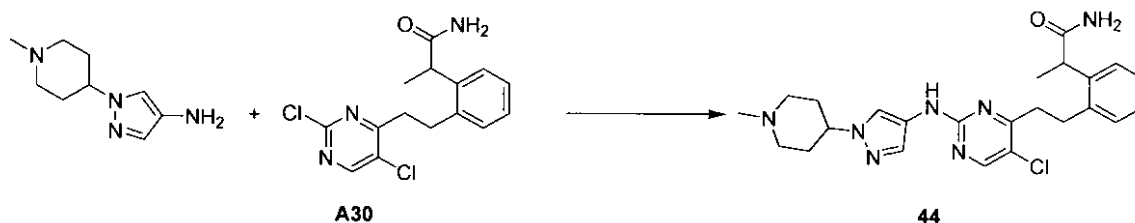
50

収率 26%)。LCMS-C: 保持時間 4.24 分; m/z 454 $[M+H]^+$ 。

【0491】

例 44: 2-(2-(2-(5-クロロ-2-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(44)の合成

【化146】



10

【0492】

2-(2-(2-(2-(5-クロロ-2-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(44)

20

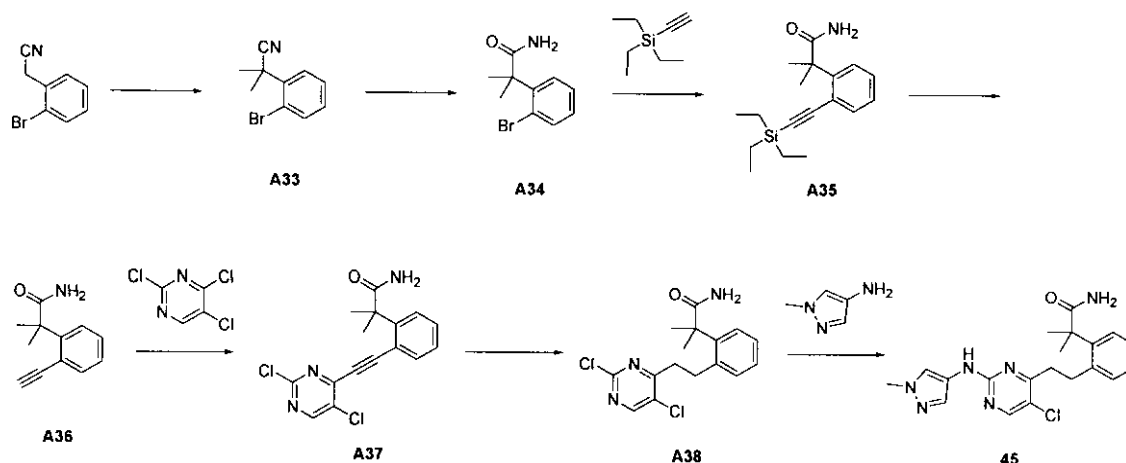
1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(0.117 g、0.648 mmol)、2-(2-(2-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド A30(0.060 g、0.185 mmol)の MeOH(10 mL)および水(1.0 mL)中撹拌溶液を 70℃ で 16 時間撹拌した。さらに 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(0.052 g、0.29 mmol)を加え、反応物を 70℃ で 16 時間撹拌した。冷却後、溶媒を除去して油状物を得、これを HPLC(濃度勾配: 30~100%、水 0.1% 酢酸中アセトニトリル 0.1% 酢酸、12 分)により精製して、標題化合物 44 を赤色ゴム状物として得た(0.0018 g、収率 2%)。LCMS-C: 保持時間 4.28 分; m/z 468 $[M+H]^+$ 。

30

【0493】

例 45: 2-(2-(2-(5-クロロ-2-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド(45)の合成

【化 1 4 7】



10

【 0 4 9 4 】

(a) 2 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル (A 3 3)

t - BuOK (0 . 8 9 8 g 、 8 . 0 0 m m o l) の無水THF (3 m L) および無水 NMP (3 m L) 中懸濁液を、N₂雰囲気下 0 に冷却した。この懸濁液に 2 - (2 - ブロモフェニル) アセトニトリル (0 . 3 9 2 g 、 2 . 0 0 m m o l) を加え、混合物を 0 で 1 0 分間攪拌した。ヨードメタン (0 . 5 0 m L 、 8 . 0 m m o l) を 5 分間かけて注意深く加え、得られた混合物を 0 と 1 0 の間でさらに 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えることにより過剰の t - BuOK をクエンチし、水相を EtOAc (3 × 4 0 m L) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空で除去して、黄色残留物を得た。カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 2 4 g 、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 1 5 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 3 3 を無色油状物として得た (0 . 3 7 7 g 、 8 4 %) 。 LCMS - D : 保持時間 3 . 4 8 分 ; m / z 1 9 7 / 1 9 9 [M - CN]⁺。

20

30

【 0 4 9 5 】

(b) 2 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (A 3 4)

2 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル A 3 3 (0 . 3 7 7 g 、 1 . 6 8 m m o l) 、 NaOH (0 . 1 3 5 g 、 3 . 3 7 m m o l) および t - BuOH (4 m L) の混合物を、密封容器中 1 0 0 で 4 0 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、DCM で希釈し、セライトを通して濾過した。濾液溶媒を真空で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 2 4 g 、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 1 0 0 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 3 4 を無色油状物として得た (0 . 1 9 2 g 、 4 8 %) 。 LCMS - D : 保持時間 3 . 0 6 分 ; m / z 2 4 2 / 2 4 4 [M + H]⁺。

40

【 0 4 9 6 】

(c) 2 - メチル - 2 - (2 - ((トリエチルシリル) エチニル) フェニル) プロパンアミド (A 3 5)

2 - (2 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド A 3 4 (0 . 1 9 6 g 、 0 . 8 1 0 m m o l) 、 CuI (0 . 0 0 8 g 、 0 . 0 4 0 m m o l) 、 トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 4 0 m m o l) 、 PdCl₂ (PPh₃)₂ (0 . 0 2 8 g 、 0 . 0 4 0 m m o l) および (トリエチルシリル) アセチレン (0 . 1 7 4 m L 、 0 . 9 7 1 m m o l) の DMF (5 m L) 中混合物を、N₂ で 1 0 分間発泡させた。Et₃N (5 m L) を加え、混合物を窒素下 6 5 で 4 時間攪拌

50

した。混合物を冷却し、揮発物を真空で除去した。暗茶褐色残留物をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40～60 中 0～100% EtOAc）により精製して、標題化合物 A 35 を茶褐色固体として得た（0.116 g、48%）。LCMS-D：保持時間 3.84 分；m/z 302 [M+H]⁺。

【0497】

(d) 2 - (2 - エチニルフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (A 36)
2 - メチル - 2 - (2 - ((トリエチルシリル)エチニル)フェニル)プロパンアミド A 35 (0.116 g、0.385 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を、TB AF (THF 中 1.0 M、0.40 mL、0.40 mmol) と共に 0 で 2 分間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加え、水相を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空で除去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40～60 中 20～100% EtOAc）により精製して、標題化合物 A 36 を黄色固体として得た（0.060 g、83%）。LCMS-D：保持時間 3.02 分；m/z 188 [M+H]⁺。

10

【0498】

(e) 2 - (2 - ((2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチニル)フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (A 37)
2 - (2 - エチニルフェニル) - 2 - メチルプロパンアミド A 36 (0.060 g、0.32 mmol)、2, 4, 5 - トリクロロピリミジン (48 μL、0.42 mmol) および Et₃N (0.18 mL、1.3 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中混合物を、N₂ で 10 分間発泡させた。CuI (0.001 g、0.006 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (0.002 g、0.003 mmol) を加え、反応混合物を N₂ 雰囲気下室温で 5.5 時間撹拌した。揮発物を真空で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 12 g、石油ベンジン 40～60 中 10～100% EtOAc）により精製して、標題化合物 A 37 を灰白色固体として得た（0.067 g、63%）。LCMS-D：保持時間 3.33 分；m/z 334 [M+H]⁺。

20

【0499】

(f) 2 - (2 - ((2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (A 38)
2 - (2 - ((2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチニル)フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド A 37 (0.067 g、0.20 mmol) および PtO₂ (0.014 g、0.060 mmol) の MeOH (3.0 mL) および DMF (3.0 mL) 中混合物を、H₂ 雰囲気中 64 時間撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、セライトを通して濾過し、濾液溶媒を真空で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂ 12 g、石油ベンジン 40～60 中 0～100% EtOAc）により精製して、標題化合物 A 38 を灰白色固体として得た（0.042 g、62%）。LCMS-D：保持時間 3.37 分；m/z 338 [M+H]⁺。

30

40

【0500】

(g) 2 - (2 - ((2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (45)
2 - (2 - ((2 - (2, 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド A 38 (0.042 g、0.12 mmol)、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (0.022 g、0.23 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.002 g、0.012 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (4.0 mL) 中混合物を、マイクロ波中 120 で 3 時間加熱した。冷却後、揮発物を真空で除去し、残留物をシリカ上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー（Biotage Is

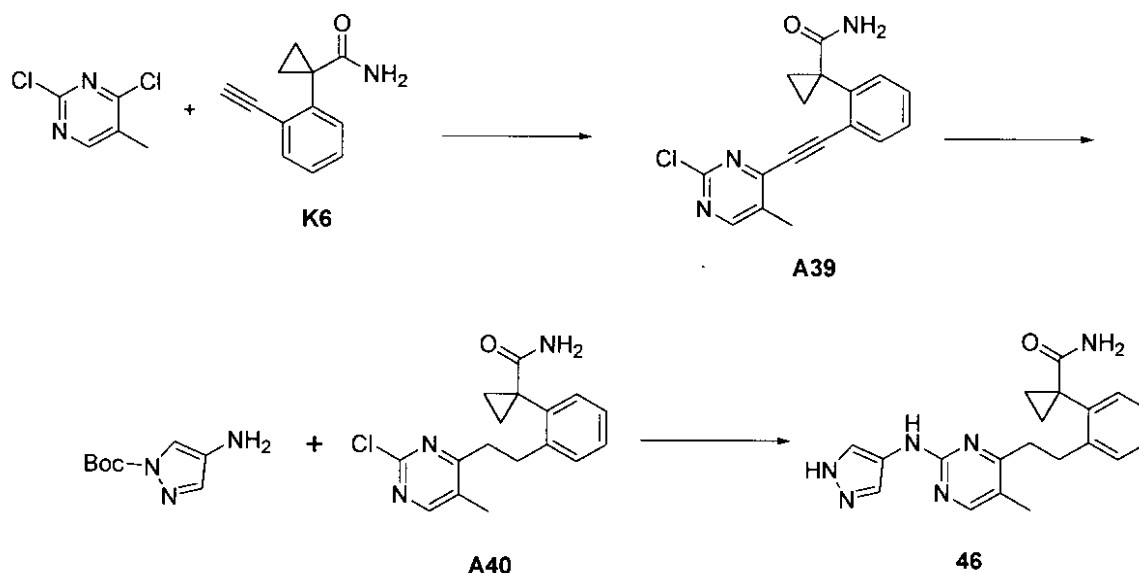
50

olera、SiO₂ 12 g、DCM中0～5% MeOH)により精製して、標題化合物45を灰白色固体として得た(0.009 g、18%)。LCMS-D: 保持時間3.29分; m/z 399 [M+H]⁺。

【0501】

例46: 1-(2-(2-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(46)の合成

【化148】



10

20

【0502】

(a) 1-(2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(A39)

1-(2-エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキサミドK6(2.29 g、12.4 mmol)、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(2.62 g、16.1 mmol)、CuI(0.047 g、0.25 mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(0.087 g、0.12 mmol)のジオキサン(25 mL)中混合物を、N₂で10分間発泡させた。Et₃N(10 mL)を加え、混合物を窒素下70℃で1時間撹拌した。反応混合物を冷却し、シリカ上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂ 120 g、CHCl₃中0～10% MeOH)により精製して、標題化合物A39を黄色油状物として得た(1.85 g、48%)。LCMS-D: 保持時間3.24分; m/z 312 [M+H]⁺。

30

【0503】

(b) 1-(2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(A40)

1-(2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドA39(1.85 g、5.93 mmol)およびPtO₂(0.404 g、1.78 mmol)のMeOH(10 mL)およびDMF(40 mL)中混合物を、H₂雰囲気下室温で110時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、揮発物を真空中で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂ 40 g、石油ベンジン40～60℃中0～100% EtOAc)により精製して、標題化合物A40を白色固体として得た(1.65 g、88%)。LCMS-D: 保持時間3.20分; m/z 316 [M+H]⁺。

40

【0504】

50

(c) 1 - (2 - (2 - (2 - ((1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (46)

1 - (2 - (2 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A40 (0.147 g、0.465 mmol)、tert - ブチル 4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0.102 g、0.559 mmol)、Cs₂CO₃ (0.455 g、1.40 mmol)、Xantphos (0.011 g、0.019 mmol) および Pd(OAc)₂ (0.002 g、0.009 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中混合物を、N₂ で 10 分間発泡させた後、マイクロ波中 120 ° で 20 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、シリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 24 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 20 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 20 % MeOH) により精製して、白色固体を得た。この固体を DCM に溶解し、シクロヘキサンを加えることにより沈殿した。懸濁液を 10 分間超音波処理し、沈殿物を真空濾過により単離し、Et₂O で洗浄して、標題化合物 46 を白色固体として得た (0.021 g、12%)。LCMS - D: 保持時間 2.98 分; m/z 363 [M + H]⁺。

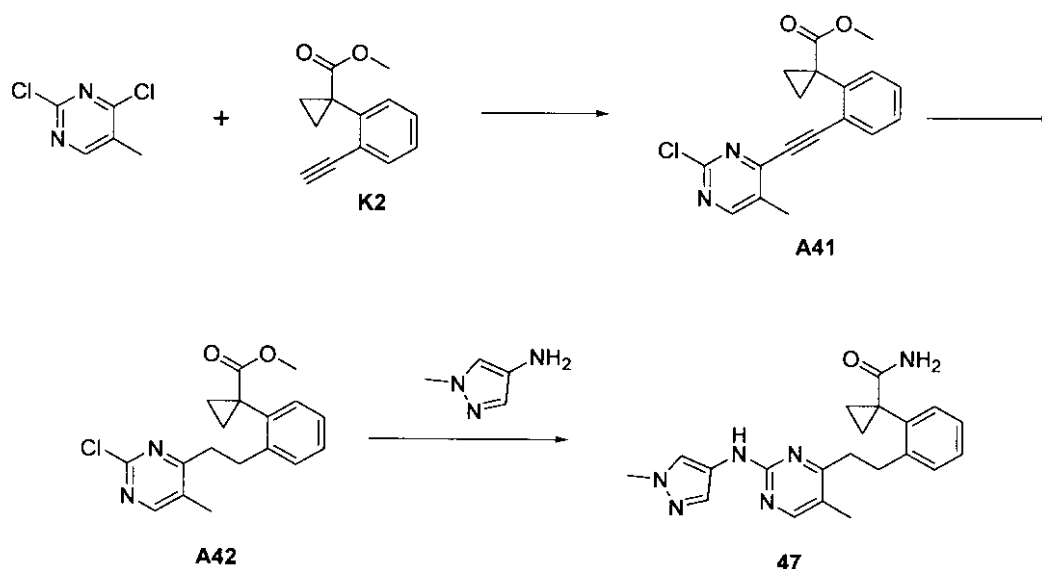
10

【0505】

例 47: 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (47) の合成

20

【化 149】



30

【0506】

40

(a) メチル 1 - (2 - ((2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチニル) フェニル) シクロプロパンカルボキシレート (A41)

メチル 1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキシレート K2 (1.34 g、6.67 mmol)、2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン (1.41 g、8.67 mmol)、CuI (0.063 g、0.33 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.234 g、0.333 mmol) およびトリ - t - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.097 g、0.33 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中混合物を、N₂ で 10 分間発泡させた。DIPEA (3.48 mL、20.0 mmol) を加え、反応混合物を N₂ 下 80 ° で 3 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、揮発物を真空中で除去して黒色残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー (Biotage Is

50

olera、SiO₂カートリッジ2×40g、石油ベンジン40～60 中0～50% EtOAc)により精製して、不純物を含む標題化合物A41を黄色油状物として得た(推定純度80%、1.352g、50%)。LCMS-A:保持時間6.79分;m/z 327[M+H]⁺。

【0507】

(b)メチル1-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレート(A42)

メチル1-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレートA41(推定純度80%、1.35g、3.31mmol)のDMF(15mL)およびMeOH(5mL)中溶液を、H₂雰囲気下PtO₂(0.235g、1.03mmol)と共に室温で16時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライトを通して濾過した。揮発物を真空中で除去し、黒色残留物をカラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60 中0～25%EtOAc、次いでSiO₂カートリッジ40g、DCM中0～5%MeOH)により精製して、不純物を含む標題化合物A42(推定純度78%、0.922g、66%)を得た。LCMS-D:保持時間3.58分;m/z 331[M+H]⁺。

【0508】

(c)1-(2-(2-(5-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(47)

1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(0.294g、3.02mmol)、メチル1-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキシレートA42(0.500g、推定純度78%、1.18mmol)、Xantphos(0.035g、0.060mmol)およびCs₂CO₃(1.48g、4.53mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)中混合物を、N₂で10分間発泡させた。酢酸パラジウム(II)(0.007g、0.030mmol)を加え、混合物をマイクロ波中120℃で20分間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、黒色残留物をクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ2×40g、石油ベンジン40～60 中50～100%EtOAc、次いでEtOAc中0～10%MeOH)により精製して、黄色油状物を得た。この油状物をカラムクロマトグラフィー(DCM中0～5%MeOH)によりさらに精製して、黄色固体を得た。この固体およびLiOH・H₂O(0.234g、5.57mmol)のTHF(7mL)、MeOH(7mL)およびH₂O(1.5mL)中混合物を、室温で24時間撹拌した。さらにLiOH・H₂O(0.234g、5.57mmol)を反応混合物に加え、室温で72時間、次いで35℃で24時間撹拌を続けた。揮発物を真空中で除去した後、H₂O(10mL)およびHCl水溶液(2M、10mL)を加えた。水相をEtOAc(3×30mL)で抽出し、有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を減圧下に除去して、黄色油状物を得た。この油状物、HOBt(0.072g、0.535mmol)、EDCI・HCl(0.103g、0.535mmol)およびDIPEA(0.23mL、1.34mmol)のTHF(6mL)およびDMF(1mL)中混合物を、室温で10分間撹拌した後、炭酸アンモニウム(0.257g、2.68mmol)を加えた。混合物を室温でさらに24時間、次いで35℃で24時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液(30mL)を加え、混合物をEtOAc(3×30mL)で抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、溶媒を真空中で除去して黄色油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂ 40g、石油ベンジン40～60 中50～100%EtOAc、次いでEtOAc中0～10%MeOH)により精製した。精製したフラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去して、黄色固体を得た。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、CHCl₃中0～5%MeOH)によりさらに精製して、黄色固体

10

20

30

40

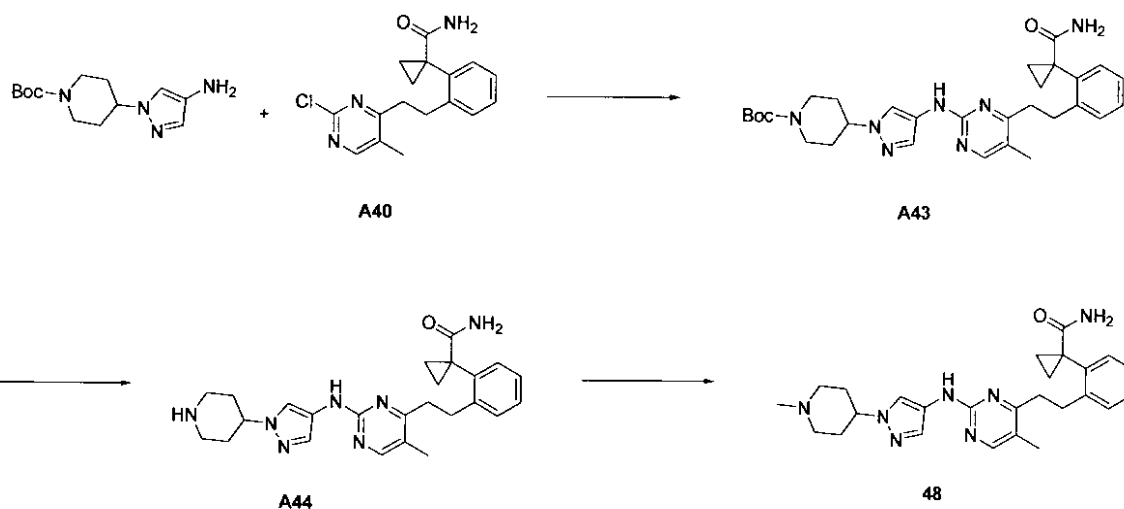
50

を得た。この物質の分取 - LCMS により、標題化合物 47 を白色固体として得た (0.005 g、1.1%)。LCMS - D: 保持時間 3.03 分; m/z 377 $[M+H]^+$ 。

【0509】

例 48: 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (48) の合成

【化150】



10

20

【0510】

(a) tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A43)

1 - (2 - (2 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A40 (0.250 g、0.792 mmol)、tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.422 g、1.58 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.004 g、0.016 mmol)、Xantphos (0.018 g、0.032 mmol) および Cs₂CO₃ (0.774 g、2.38 mmol) のジオキサン (15 mL) 中混合物を、N₂ で 10 分間発泡させ、次いでマイクロ波中 120 °C で 20 分間撹拌した。揮発物を真空で除去し、残留物を SiO₂ 上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 °C 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A43 を茶褐色固体として得た (0.118 g、27%)。LCMS - D: 保持時間 3.40 分; m/z 546 $[M+H]^+$ 。

30

40

【0511】

(b) 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A44)

tert - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A43 (0.113 g、0.207 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を、TFA (0.32 mL、4.1 mmol) で処理し、室温で 20 時間撹拌した。揮発物を真空で蒸発させ、NaOH 水溶液 (2 M、40 mL) を残留物に加えた。水相を EtOAc (3 x 40 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗

50

浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒を真空で除去し、固体をDCMに懸濁した。シクロヘキサンを加え、懸濁液を10分間超音波処理した。固体を真空濾過により単離して、標題化合物A44を灰白色固体として得た(0.066g、72%)。LCMS-D: 保持時間2.88分; m/z 446 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0512】

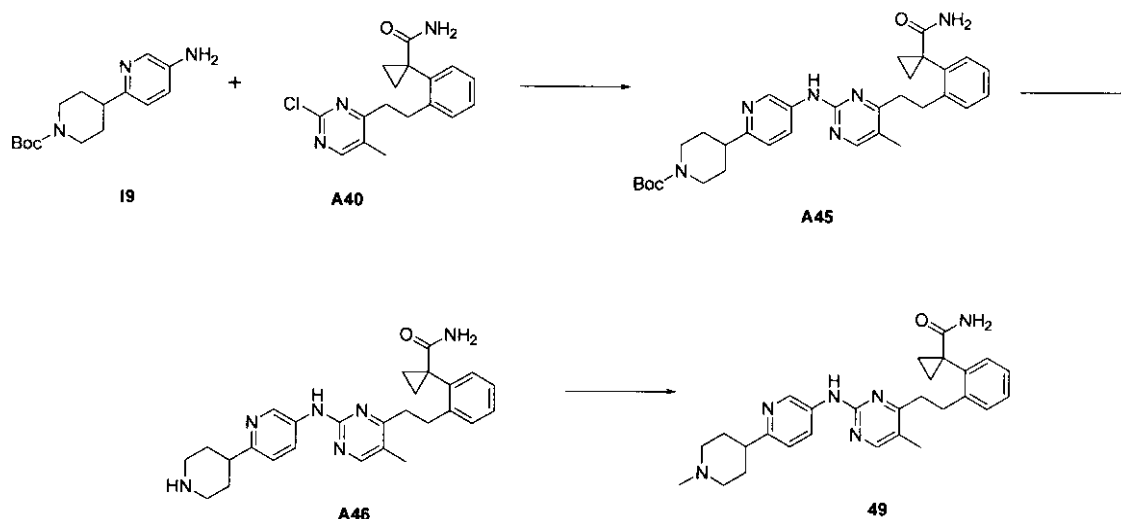
(c) 1-(2-(2-(5-メチル-2-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(48)

1-(2-(2-(5-メチル-2-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドA44(0.064g、0.14mmol)のMeOH(12mL)中溶液に、窒素雰囲気下ホルムアルデヒド溶液(水中37%、32 μL 、0.43mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.122g、0.575mmol)を加えた。混合物を室温で4時間撹拌した後、減圧下に濃縮した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(20mL)で希釈し、水相をEtOAc(3 \times 25mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)した後、溶媒を真空で除去して、標題化合物48を白色固体として得た(0.035g、53%)。LCMS-D: 保持時間2.89分; m/z 460 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0513】

例49: 1-(2-(2-(5-メチル-2-((6-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(49)の合成

【化151】



【0514】

(a) tert-ブチル4-(5-((4-(2-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェネチル)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(A45)

1-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドA40(0.240g、0.761mmol)、tert-ブチル4-(5-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.422g、1.52mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.003g、0.015mmol)、Xantphos(0.018g、0.030mmol)および Cs_2CO_3 (0.744g、2.28mmol)のジオキサン(8mL)中混合物を、 N_2 で10分間発

泡させ、次いでマイクロ波中 120 で 20 分間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物を SiO_2 上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 20 % MeOH) により精製して、標題化合物 A 45 を白色固体として得た (0.212 g、50 %)。LCMS-D: 保持時間 3.20 分; m/z 557 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0515】

(b) 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A 46)

tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 45 (0.200 g、0.359 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液を、TFA (0.41 mL、5.4 mmol) で処理し、室温で 4 時間撹拌した。さらに TFA (0.14 mL、1.8 mmol) を反応混合物に加え、室温で 1 時間撹拌を続けた。飽和 NaHCO_3 水溶液 (約 20 mL) を、続いて NaOH 水溶液 (2 M、約 20 mL) を混合物に注意深く加えた。DCM を真空中で除去し、水性混合物を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒を真空中で除去した。残留物を DCM に溶解した後、シクロヘキサンを加えると、白色沈殿物が生成した。懸濁液を 10 分間超音波処理し、濾過して、標題化合物 A 46 を白色固体として得た (0.129 g、79 %)。LCMS-D: 保持時間 3.08 分; m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0516】

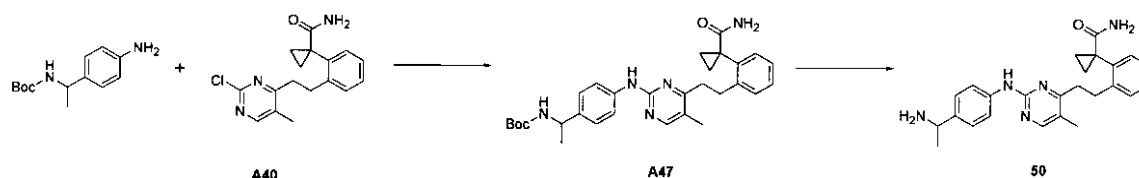
(c) 1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (49)

1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 46 (0.121 g、0.265 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液を、ホルムアルデヒド溶液 (水中 37 %、59 μL 、0.80 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.225 g、1.06 mmol) で処理し、室温で 3 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、NaOH 水溶液 (2 M、約 30 mL) を加え、水相を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒を減圧下に蒸発させて、無色油状物を得た。油状物を DCM に溶解し、白色沈殿物が生成するまでシクロヘキサンを加えた。懸濁液を 10 分間超音波処理し、固体を真空濾過により単離し、高真空下 4 時間乾燥して、標題化合物 49 を白色固体として得た (0.051 g、41 %)。LCMS-D: 保持時間 3.13 分; m/z 471 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0517】

例 50: 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (50) の合成

【化 1 5 2】



10

【0518】

(a) tert - ブチル (1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバメート (A 4 7)

1 - (2 - (2 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 4 0 (0 . 3 0 0 g 、 0 . 9 5 0 m m o l) 、 t e r t - ブチル (1 - (4 - アミノフェニル) エチル) カルバメート (0 . 4 4 9 g 、 1 . 9 0 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (0 . 0 0 4 g 、 0 . 0 1 9 m m o l) 、 x a n t p h o s (0 . 0 2 2 g 、 0 . 0 3 8 m m o l) および C s ₂ C O ₃ (0 . 9 2 9 g 、 2 . 8 5 m m o l) のジオキサン (1 5 m L) 中混合物を、N₂で10分間発泡させ、次いでマイクロ波中120 で20分間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、残留物をSiO₂上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 S i O ₂カートリッジ40g、石油ベンジン40~60 中0~100% E t O A c) により精製して、標題化合物 A 4 7 を白色固体として得た (0 . 1 1 0 g 、 2 2 %) 。 L C M S - D : 保持時間 3 . 5 2 分 ; m / z 5 1 6 [M + H] ⁺。

20

【0519】

(b) 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (5 0)

t e r t - ブチル (1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバメート A 4 7 (0 . 1 1 0 g 、 0 . 2 1 3 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中溶液を、T F A (0 . 3 3 m L 、 4 . 3 m m o l) で処理し、室温で6時間撹拌した。揮発物を真空中で蒸発させた後、NaOH水溶液 (2 M 、 3 0 m L) を残留物に加えた。水相を E t O A c (3 × 3 0 m L) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水した。溶媒を真空中で除去して灰白色固体を得、これはまだ出発物が含まれていた。固体を D C M (2 0 m L) に溶解し、T F A (0 . 1 7 m L 、 2 . 2 m m o l) で処理した。混合物を室温で24時間撹拌した後、揮発物を真空中で除去した。NaOH水溶液 (2 M 、 3 0 m L) を加え、水相を E t O A c (3 × 3 0 m L) で抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、溶媒を真空中で除去した。得られた白色固体を D C M に溶解し、シクロヘキサンを加えることにより、所望の生成物が沈殿した。沈殿物を真空濾過により単離して、標題化合物 5 0 (0 . 0 3 7 g 、 4 2 %) を白色固体として得た。L C M S - A : 保持時間 2 . 9 8 分 ; m / z 3 9 9 [M - N H ₂] ⁺。

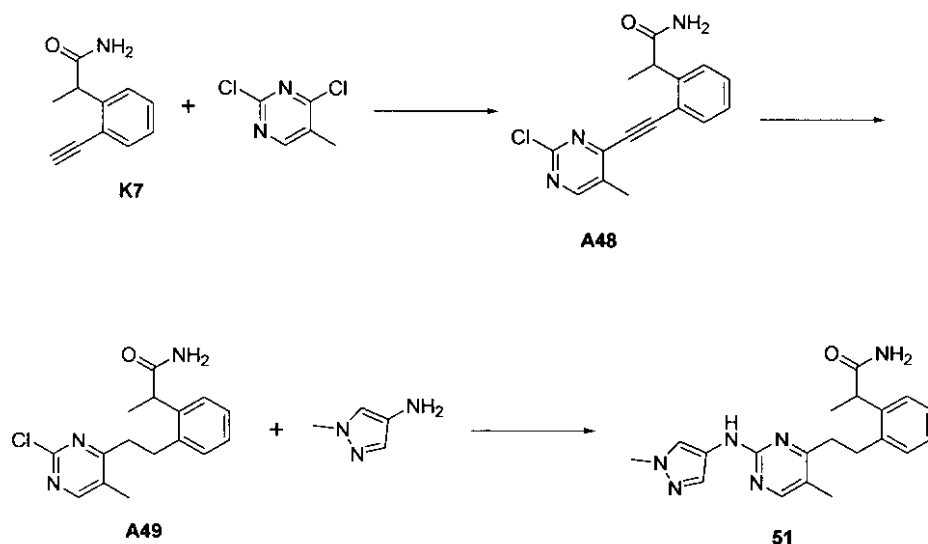
30

40

【0520】

例 5 1 : 2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 1) の合成

【化 1 5 3】



10

【0521】

20

(a) 2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)プロパンアミド(A48)

2-(2-(2-エチニルフェニル)プロパンアミド)K7(2.00g、11.5mmol)、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(2.45g、15.0mmol)、CuI(0.044g、0.33mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.162g、0.231mmol)およびトリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(0.067g、0.23mmol)のDMF(15mL)中懸濁液を、N₂で10分間発泡させた。Et₃N(10mL)を加え、反応混合物をN₂下60℃で2.5時間撹拌した。混合物を冷却し、Et₂Oで希釈し、沈殿物を濾過により単離し、Et₂O、次いで水で洗浄して、標題化合物A48を白色固体として得た(2.08g、60%)。LCMS-A: 保持時間5.86分; m/z 300 [M+H]⁺。

30

【0522】

(b) 2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(A49)

2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)プロパンアミドA48(2.08g、6.95mmol)のDMF(110mL)およびMeOH(10mL)中溶液を、H₂雰囲気下PtO₂(0.395g、1.74mmol)と共に室温で16時間撹拌した。さらにPtO₂(0.189g、0.832mmol)を加え、H₂下室温で72時間撹拌を続けた。混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、セライトを通して濾過した。揮発物を真空で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ120g、石油ベンジン40~60℃中10~100%EtOAc)により精製して、標題化合物A49を白色固体として得た(1.51g、72%)。LCMS-D: 保持時間3.15分; m/z 304 [M+H]⁺。

40

【0523】

(c) 2-(2-(2-(2-(5-メチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(51)

2-(2-(2-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミドA49(0.250g、0.823mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(0.096g、0.99mmol)およびp-トルエンスルホン

50

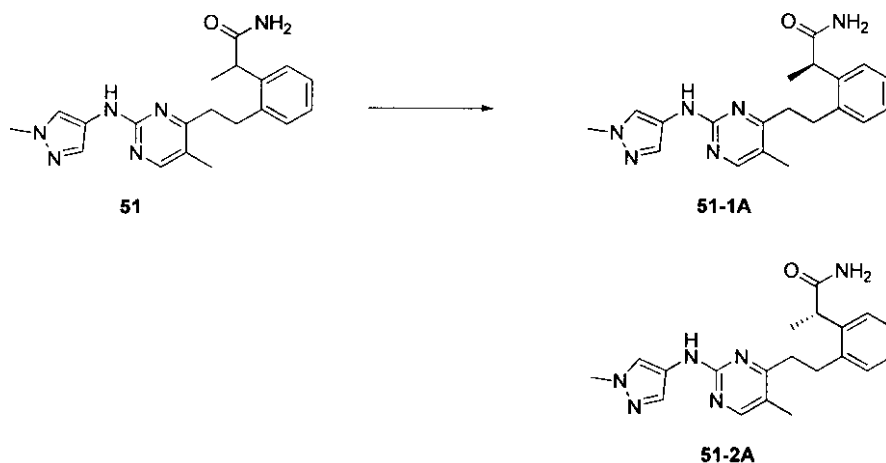
酸一水和物 (0.016 g、0.082 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中混合物を、マイクロ波中 120 ° で 3 時間照射した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 50 ~ 100 % EtOAc、次いで EtOAc 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製した。想定生成物を含むフラクションを合わせ、溶媒を真空中で除去して、緑色固体を得た。固体をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ 40 g、CHCl₃ 中 0 ~ 10 % MeOH) により精製して、標題化合物 51 を白色固体として得た (0.178 g、59 %) ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) ppm 9.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 3.86 (q, J = 7.1, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LCMS - D : 保持時間 2.99 分 ; m/z 365 [M + H]⁺。

10

【0524】

例 51 - 1A および 51 - 2A : 2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (51) の分離

【化154】



20

30

【0525】

キラル分離方法 A を用いて、2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (51) を分離した。

【0526】

2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドの鏡像異性体 A (51 - 1A)、キラル決定方法 E : 保持時間 12.11 分、鏡像異性純度 > 99 %。

40

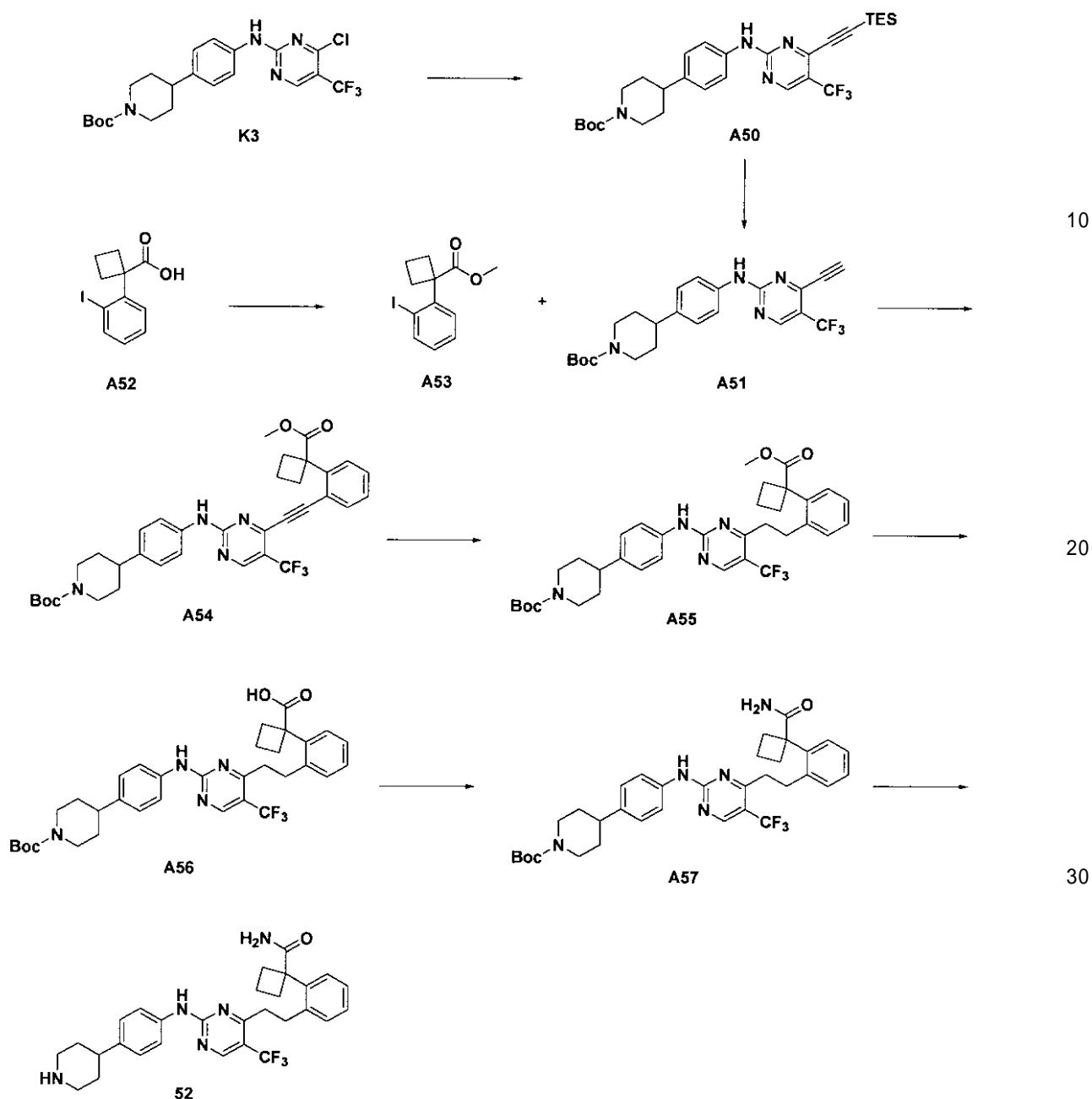
【0527】

2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドの鏡像異性体 B (51 - 2A)、キラル決定方法 E : 保持時間 14.72 分、鏡像異性純度 > 99 %。

【0528】

例 52 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド (52) の合成

【化 1 5 5】



【0529】

40

(a) tert-ブチル 4-(4-(5-(トリフルオロメチル)-4-(トリエチルシリル)エチニル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (A50)

tert-ブチル 4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート K3 (5.10 g、11.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (392 mg、0.558 mmol)、PPh₃ (146 mg、0.558 mmol) および CuI (106 mg、0.558 mmol) の THF (200 mL) および Et₃N (7.78 mL、55.8 mmol) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。TES アセチレン (3.00 mL、16.7 mmol) を加え、混合物を 30 で終夜撹拌した。粗製の混合物をシリカゲル上に吸着させ、シ

50

リカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 50 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 50 を黄色泡状物として得た (4.64 g、74 %)。LCMS - A : 保持時間 7.737 分 ; m/z 561 $[M+H]^+$ 。

【0530】

(b) tert - ブチル 4 - (4 - (4 - エチニル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 51)

K_2CO_3 (1.72 g、12.4 mmol) および tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリエチルシリル)エチニル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 50 (4.64 g、8.28 mmol) の MeOH (250 mL) 中混合物を、室温で 15 分間攪拌した。混合物を水 (250 mL) で希釈し、DCM (3 x 250 mL) で抽出した。有機物を合わせ、シリカゲル上に吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 51 を黄色固体として得た (2.196 g、59 %)。LCMS - A : 保持時間 6.615 分 ; m/z 445 $[M-H]^-$ 。

10

【0531】

(c) 1 - (2 - ヨードフェニル)シクロブタンカルボン酸 (A 52)

酢酸パラジウム (II) (0.109 g、0.567 mmol)、ヨウ素 (2.16 g、8.51 mmol) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (2.47 g、8.51 mmol) を含む 1 - フェニル - 1 - シクロブタンカルボン酸 (2.00 g、11.4 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液を、遮光下 60 で 18 時間攪拌した。さらにヨウ素 (2.16 g、8.51 mmol) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (2.47 g、8.51 mmol) を加え、60 で 8 時間攪拌を続けた。最後にヨウ素 (2.16 g、8.51 mmol) および (ジアセトキシヨード)ベンゼン (2.47 g、8.51 mmol) を加え、60 で 16 時間攪拌を続けた。反応混合物を EtOAc と水の間で分配した。水相を EtOAc で数回抽出した。合わせた有機フラクションを 10 % メタ重硫酸ナトリウム (3 x 30 mL)、10 % クエン酸 (2 x 30 mL)、水、ブラインで洗浄し、次いで乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上に乾燥装填し、生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) を用いて分離して、標題化合物 A 52 をクリーム色固体として得た (425 mg、12 %)。LCMS - A : 保持時間 5.711 分。

20

30

【0532】

(d) メチル 1 - (2 - ヨードフェニル)シクロブタンカルボキシレート (A 53)

1 - (2 - ヨードフェニル)シクロブタンカルボン酸 A 52 (425 mg、1.41 mmol) の MeOH (25 mL) および濃 H_2SO_4 (1.0 mL) 中溶液を、60 で終夜攪拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を EtOAc (50 mL) および飽和 Na_2CO_3 溶液 (50 mL) に希釈した。水層を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機フラクションを乾燥 ($MgSO_4$) し、揮発物を真空中で除去して、標題化合物 A 53 を透明油状物として得た (361 mg、81 %)。LCMS - A : 保持時間 7.020 分 ; m/z 317 $[M+H]^+$ 。

40

【0533】

(e) tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - (メトキシカルボニル)シクロブチル)フェニル)エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 54)

tert - ブチル 4 - (4 - (4 - エチニル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 51 (169 mg、0.380 mmol)、メチル 1 - (2 - ヨードフェニル)シクロブタンカルボキシレート A 53 (100 mg、0.316 mmol)、 PPh_3 (8 mg、0.03 mmol)

50

1) および CuI (3 mg、0.02 mmol) の DMF (3 mL) および Et_3N (0.5 mL) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した後、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22 mg、0.032 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波中 120 で 20 分間照射し、シリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 30 % EtOAc (カラム実行 2 回)) を用いて精製して、標題化合物 A 5 4 を黄色油状物として得た (33 mg、16%)。LCMS - A: 保持時間 7.919 分; m/z 635 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0534】

(f) *tert*-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-(メトキシカルボニル)シクロブチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (A 5 5)

10 % Pd/C (40 mg) を *tert*-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-(メトキシカルボニル)シクロブチル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート A 5 4 (33 mg、0.052 mmol) の EtOAc (10 mL) および Et_3N (0.5 mL) 中溶液に加えた。混合物を水素雰囲気下終夜撹拌し、次いでセライトを通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc (50 mL) で洗浄し、揮発物を真空中で除去して、標題化合物 A 5 5 を黄色油状物として得た (31 mg、93%)。LCMS - A: 保持時間 8.013 分; m/z 639.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0535】

(g) 1-(2-(2-(2-(4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロブタンカルボン酸 (A 5 6)

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41 mg、0.97 mmol) を、*tert*-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-(メトキシカルボニル)シクロブチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート A 5 5 (31 mg、0.049 mmol) の THF (5 mL) および H_2O (0.5 mL) 中溶液に加え、混合物を 40 で終夜撹拌した。さらに $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (400 mg、9.53 mmol) を加え、混合物を 12 日間加熱還流した。冷却した上で、 DCM (50 mL) および水 (50 mL) を加え、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (Na_2SO_4) し、揮発物を真空中で除去して、標題化合物 A 5 6 を黄色油状物として得た (30 mg、98%)。LCMS - A: 保持時間 7.586 分、 m/z 625 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0536】

(h) *tert*-ブチル 4-(4-(4-(2-(1-カルバモイルシクロブチル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (A 5 7)

炭酸アンモニウム (92 mg、0.96 mmol) を、1-(2-(2-(2-(4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロブタンカルボン酸 A 5 6 (30 mg、0.048 mmol)、 HOBt (32 mg、0.24 mmol) および $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (46 mg、0.24 mmol) の Et_3N (0.2 mL) および DMF (10 mL) 中懸濁液に加え、得られた混合物を 40 で終夜撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた残留物を DCM (50 mL) に溶解し、水 (50 mL) で洗浄し、分離し、シリカゲル上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、 SiO_2 カートリッジ 12 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A 5 7 を黄色固体として得た (6 mg、20%)。LCMS - A: 保持時間 8.604 分; m/z 624.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0537】

(i) 1-(2-(2-(2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-

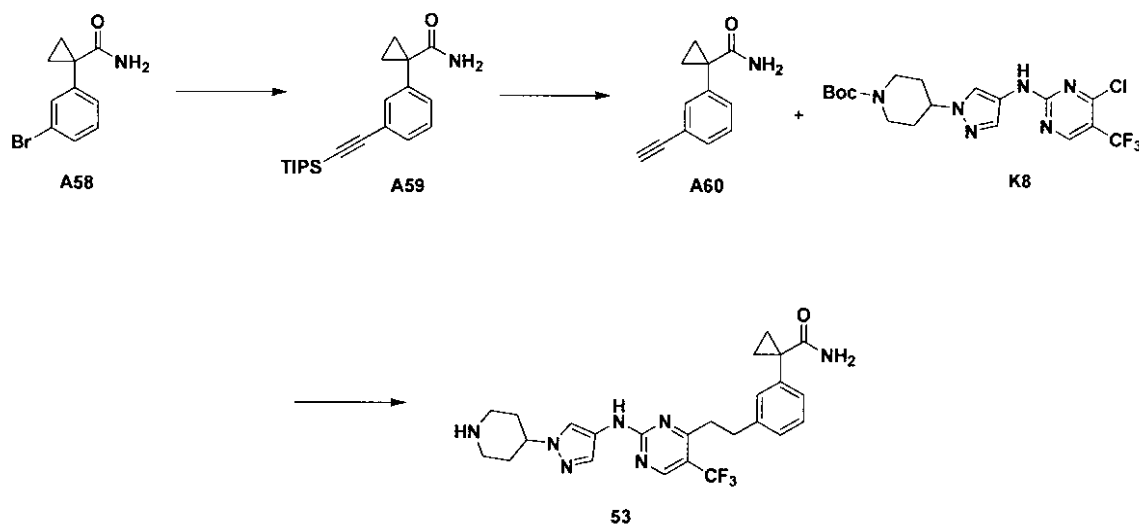
5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド (52)

TFA (0.5 mL) および *tert*-ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロブチル)フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート A57 (6.0 mg、9.6 μ L) の DCM (5 mL) 中混合物を、室温で終夜撹拌した。揮発物を真空中で除去した後、2 M NaOH 水溶液 (5 mL) を加えると、沈殿物が生成した。固体を濾取し、シクロヘキサン (10 mL) で洗浄して、標題化合物 52 を黄褐色固体として得た (1.5 mg、30%)。LCMS - A: 保持時間 4.994 分; m/z 524.3 $[M+H]^+$ 。

【0538】

例 53: 1 - (3 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (53) の合成

【化156】



【0539】

(a) 1 - (3 - ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキサミド (A58)

炭酸アンモニウム (7.97 g、83.0 mmol) を、1 - (3 - ブロモフェニル)シクロプロピル酢酸 (2.00 g、8.30 mmol)、HOBt (1.68 g、12.4 mmol) および EDCI \cdot HCl (2.39 g、12.4 mmol) の Et₃N (5 mL) および DMF (25 mL) 中懸濁液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。EtOAc (150 mL) を加え、有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL)、0.5 M クエン酸溶液 (3 \times 100 mL)、水 (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。揮発物を真空中で除去して、標題化合物 A58 を白色固体として得た (1.78 g、89%)。LCMS - A: 保持時間 5.807 分; m/z 241 $[M+H]^+$ 。

【0540】

(b) 1 - (3 - ((トリイソプロピルシリル)エチニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (A59)

1 - (3 - ブロモフェニル)シクロプロパンカルボキサミド A58 (1.00 g、4.17 mmol)、TIPS アセチレン (3.74 mL、16.7 mmol)、PPh₃ (55 mg、0.21 mmol) および CuI (40 mg、0.21 mmol) の Et₃N (4 mL) および DMF (15 mL) 中懸濁液を、10 分間超音波処理した。PdCl₂(PPh₃)₂ (146 mg、0.208 mmol) を加え、混合物を 80 $^{\circ}$ C に 16 時間加

熱した。粗製の混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60 中0～100% EtOAc）により精製して、標題化合物A59を白色固体として得た（1.20g、84%）。LCMS-A：保持時間8.081分；m/z342.4 [M+H]⁺。

【0541】

(c) 1-(3-エチルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド(A60)

THF中1.0M TBAF溶液(10.5mL、10.5mmol)を、1-(3-(トリイソプロピルシリル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドA59(1.20g、3.50mmol)のTHF(50mL)中溶液に加え、15分間撹拌した。混合物を水(200mL)およびEtOAc(200mL)で希釈した後、有機フラクションを分離し、0.5Mクエン酸溶液(200mL)、水(200mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)した。揮発物を真空中で除去し、得られた固体をシクロヘキサン(50mL)に懸濁し、10分間超音波処理した。固体を濾取し、乾燥して、標題化合物A60を黄褐色固体として得た(386mg、59%)。LCMS-A：保持時間5.635分；m/z186.2 [M+H]⁺。

【0542】

(d) 1-(3-(2-(2-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(53)

tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートK8(483mg、1.08mmol)、1-(3-エチルフェニル)シクロプロパンカルボキサミドA60(200mg、1.08mmol)、PPh₃(14mg、0.054mmol)およびCuI(10mg、0.054mmol)のEt₃N(1mL)およびDMF(4mL)中懸濁液を、10分間超音波処理し、PdCl₂(PPh₃)₂(38mg、0.054mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波中120℃で40分間照射した。混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60 中0～100% EtOAc）により精製して、黄色油状物を得た。カラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、EtOAc中0～100% MeOH）によりさらに精製して黄色油状物を得、これをEtOAc(20mL)およびDMF(2mL)に溶解した。10% Pd/C(100mg)をこの溶液に加え、混合物を水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc(50mL)で洗浄した。洗液を合わせ、揮発物を真空中で除去して黄色油状物を得、これをシリカゲル上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60 中0～100% EtOAc、次いでEtOAc中0～20% MeOH）により精製した。シリカカラムクロマトグラフィー（Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ25g、石油ベンジン40～60 中0～100% EtOAc、次いでEtOAc中0～20% MeOH）によりさらに精製して粗製物を得、これをDCM(20mL)に溶解した。TFA(1mL)をこの溶液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた固体を飽和Na₂CO₃(水溶液)(25mL)中10分間超音波処理した。沈殿物を濾取し、水(25mL)、トルエン(50mL)で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物53を黄色固体として得た(15mg、32%)。LCMS-A：保持時間4.784分；m/z500.3 [M+H]⁺。

【0543】

例54：2-(2-(2-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(54)の合成

10

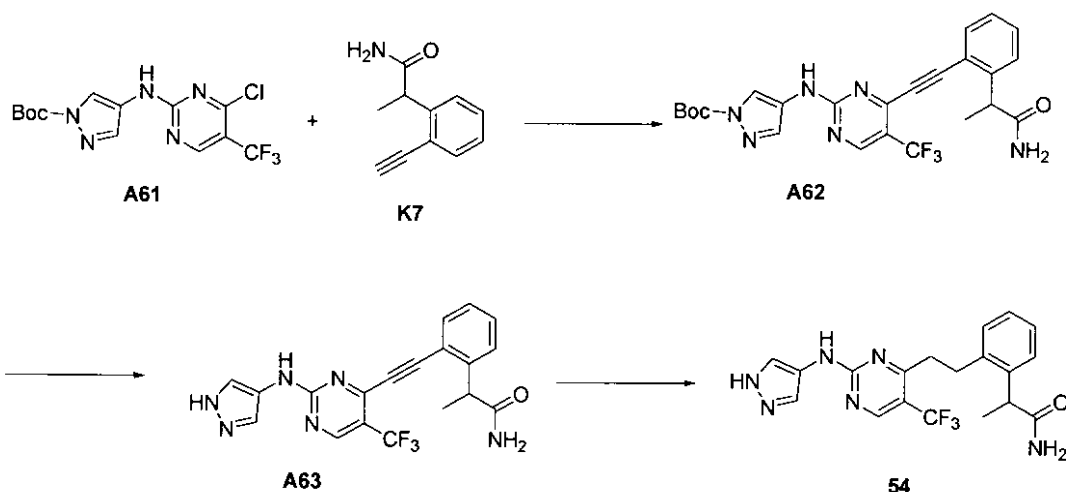
20

30

40

50

【化 1 5 7】



10

【0544】

(a) tert - ブチル 4 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (A 6 1)

20

塩化亜鉛の Et₂O 中 1 . 0 M 溶液 (4 . 0 mL、4 . 0 mmol) を、窒素雰囲気下 DCE / t - BuOH の 1 : 1 混合物 (40 mL) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - トリフルオロメチルピリミジン (0 . 49 mL、3 . 6 mmol) に 0 で加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、DCE / t - BuOH の 1 : 1 混合物 (30 mL) 中の tert - ブチル 4 - アミノ - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 606 g、3 . 31 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 51 mL、3 . 7 mmol) を加えた。混合物を室温に加熱し、20 時間攪拌した後、真空で濃縮し、水 100 mL に徐々に加えた。得られた沈殿物を真空濾過により除去し、DCM で洗浄した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 30 % EtOAc) を用いて精製して、標題化合物 A 6 1 (0 . 170 g、14 %) を得た。LCMS - D : 保持時間 3 . 622 分 ; m / z 362 . 1 [M - H]⁻。

30

【0545】

(b) tert - ブチル 4 - ((4 - ((2 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)フェニル)エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (A 6 2)

脱気した tert - ブチル 4 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート A 6 1 (0 . 373 g、1 . 03 mmol)、2 - (2 - エチニルフェニル)プロパンアミド K 7 (0 . 452 g、2 . 40 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0 . 015 g、0 . 02 mmol)、t - Bu₃PH · BF₄ (0 . 011 g、0 . 038 mmol) および CuI (0 . 007 g、0 . 04 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (6 . 0 mL) および DIPEA (0 . 90 mL、5 . 2 mmol) 中混合物を、マイクロ波中 100 で 30 分間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) を用いて精製して、標題化合物 A 6 2 (0 . 309 g、58 %) を得た。LCMS - D : 保持時間 3 . 533 分 ; m / z 502 . 2、499 . 2 [M - H]⁻。

40

【0546】

(c) 2 - (2 - ((2 - ((1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチニル)フェニル)プロパンアミド (A 6 3)

50

tert - ブチル 4 - ((4 - ((2 - (1 - アミノ - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート A 6 2 (0 . 3 1 g 、 0 . 6 2 m m o l) および T F A (0 . 9 0 m L 、 1 2 m m o l) の D C M (3 . 0 m L) 中混合物を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水 (5 0 m L) で希釈した後、D C M (2 × 5 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) で抽出した。合わせた有機残留物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c 、次いで E t O A c 中 0 ~ 1 0 % M e O H) を用いて精製して、標題化合物 A 6 3 (0 . 2 1 1 g 、 8 5 %) を得た。L C M S - D : 保持時間 3 . 1 6 2 分 ; m / z 4 0 1 . 2 [M + H] ⁺。

10

【 0 5 4 7 】

(d) 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 4)

E t ₃ N (0 . 5 m L) を D M F (4 m L) および E t O A c (1 6 m L) 中の 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチニル) フェニル) プロパンアミド A 6 3 (0 . 2 1 1 g 、 0 . 5 2 7 m m o l) および 1 0 % P d / C (0 . 1 5 5 g) に加え、混合物を水素雰囲気下 1 6 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 8 0 ~ 1 0 0 % E t O A c 、次いで E t O A c 中 0 ~ 1 0 % M e O H) を用いて精製した。得られた生成物を E t ₂ O と アセトンの混合物でさらに摩砕し、沈殿物を真空濾過により集めて、標題化合物 5 4 (0 . 0 5 5 g 、 2 6 %) を得た。L C M S - D : 保持時間 3 . 1 7 8 分 ; m / z 4 0 5 . 2 [M + H] ⁺。

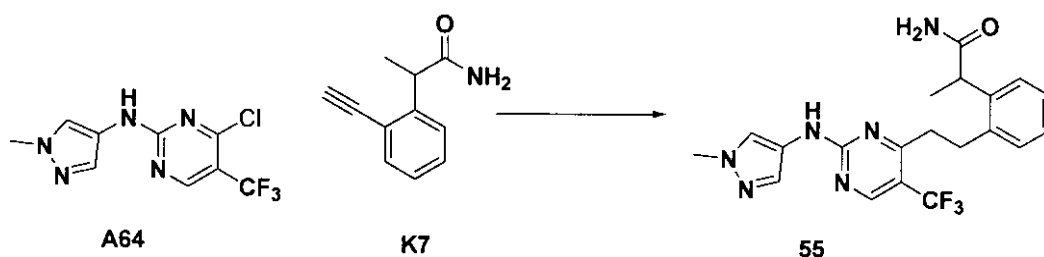
20

【 0 5 4 8 】

例 5 5 : 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 5) の合成

【 化 1 5 8 】

30



【 0 5 4 9 】

(a) 4 - クロロ - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン (A 6 4)

40

Z n C l ₂ の E t ₂ O 中 1 . 0 M 溶液 (5 . 0 7 m L 、 5 . 0 7 m m o l) を、2 , 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (1 . 0 0 g 、 4 . 6 1 m m o l) の t - B u O H (2 5 m L) および D C E (2 5 m L) 中溶液に加え、混合物を 1 0 分間撹拌した。混合物を t - B u O H (2 5 m L) および D C E (2 5 m L) で希釈した後、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (4 9 2 m g 、 5 . 0 7 m m o l) および E t ₃ N (1 . 9 3 m L 、 1 3 . 8 3 m m o l) を加え、室温で終夜撹拌を続けた。揮発物を真空で除去し、得られた残留物を水 (2 5 0 m L) に懸濁し、1 0 分間超音波処理した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水で洗浄し、次いで空気乾燥した。固体を D C M に溶解し、シリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I

50

solera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60 中0～100% EtOAc)により精製して、標題化合物A64を白色固体として得た(182mg、14%)。LCMS-A: 保持時間6.113分; m/z 278.1 [M+H]⁺。

【0550】

(b) 2-(2-(2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(55)

4-クロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミンA64(182mg、0.656mmol)、2-(2-エチニルフェニル)プロパンアミドK7(110mg、0.635mmol)、PPh₃(8mg、0.032mmol)およびCuI(6mg、0.032mmol)のEt₃N(1mL)およびDMF(3mL)中懸濁液を、10分間超音波処理し、PdCl₂(PPh₃)₂(22mg、0.032mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波中120℃で20分間照射した。得られた混合物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40～60 中0～100% EtOAc、次いでEtOAc中0～100% MeOH)により精製して、黄色固体を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、EtOAc中0～100% MeOH)によりさらに精製して黄色固体(105mg)を得、これをEtOAc(10mL)およびDMF(2mL)に溶解した。10% Pd/C(50mg)を加え、混合物を水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc(50mL)で洗浄した。洗液を合わせ、揮発物を真空中で除去した。得られた残留物をシリカゲル上に吸着させ、カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ12g、EtOAc中0～100% MeOH)により精製して、標題化合物55を黄褐色固体として得た(31mg、29%)。LCMS-A: 保持時間5.931分; m/z 419.2 [M+H]⁺。

10

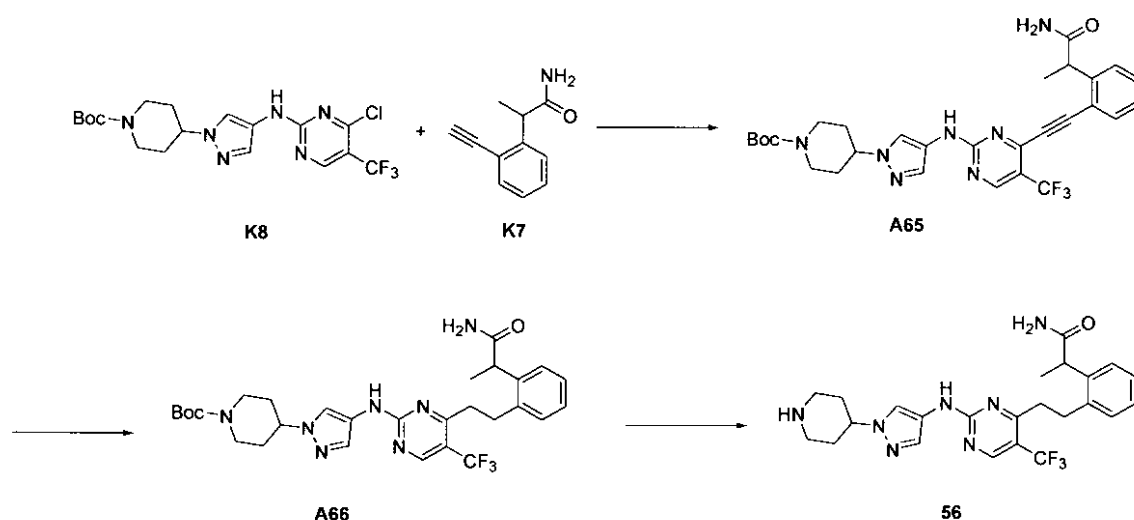
20

【0551】

例56: 2-(2-(2-(2-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(56)の合成

30

【化159】



40

【0552】

(a) tert-ブチル4-(4-(4-(2-(1-アミノ-1-オキソプロパン

50

- 2 - イル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 6 5)

t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート K 8 (2 . 0 5 4 g、4 . 5 9 7 m m o l)、2 - (2 - エチニルフェニル) プロパンアミド K 7 (1 . 0 2 7 g、5 . 9 2 9 m m o l)、C u I (0 . 0 1 7 g、0 . 0 8 9 m m o l)、P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (0 . 0 6 2 g、0 . 0 8 8 m m o l) および t - B u ₃ P H · B F ₄ (0 . 0 2 5 g、0 . 0 8 7 m m o l) のジオキサン (2 0 m L) および E t ₃ N (2 . 5 m L、1 8 m m o l) 中混合物を、窒素雰囲気下マイクロ波中 1 1 0

10

で 4 0 分間加熱した。混合物を減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 5 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) を用いて精製して、標題化合物 A 6 5 (2 . 1 2 1 g、7 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 10.48 - 10.33 (m, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.39 - 1.31 (m, 3H).

(b) t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 6 6)

20

t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - ((2 - (1 - アミノ - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 6 5 (3 . 3 0 g、5 . 6 6 m m o l) の D M F (5 0 m L) の T E A (5 m L) 中溶液を、H₂ 雰囲気下 1 0 % P d / C (水約 5 3 % で加湿、3 . 0 0 g) と共に 3 5 で 2 0 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a、S i O₂ カートリッジ 1 2 0 g、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 2 0 ~ 1 0 0 % E t O A c) により精製して、標題化合物 A 6 6 を黄色固体として得た (3 . 3 2 g、9 9 %)。L C M S - D : 保持時間 3 . 5 4 分 ; m / z 5 8 8 [M + H]⁺。

30

【 0 5 5 3 】

(c) 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 6)

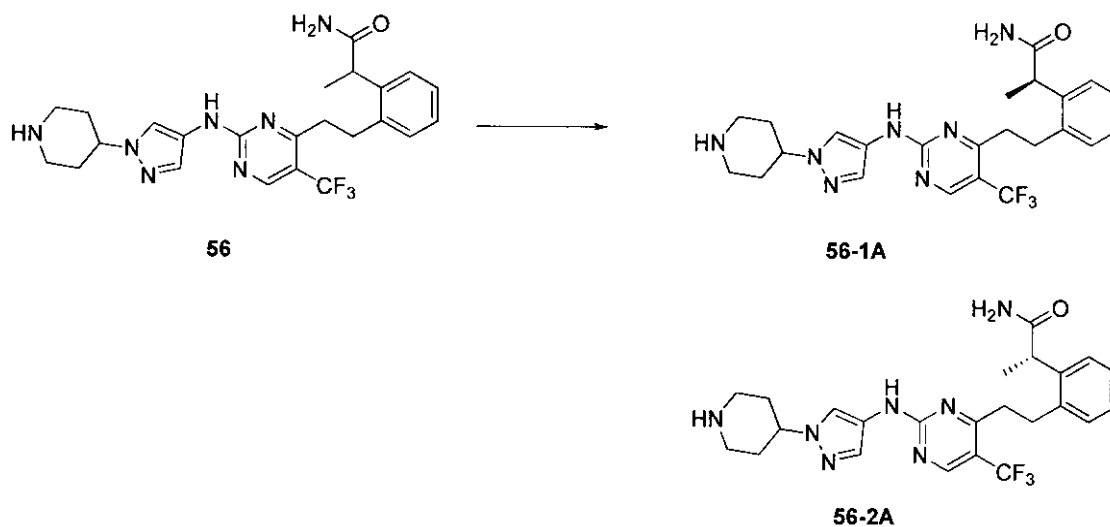
t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 6 6 (3 . 4 1 g、5 . 8 0 m m o l) の D C M (5 0 m L) 中溶液を 0 に冷却し、T F A (4 . 4 4 m L、0 . 0 5 8 m o l) で処理した。混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 3 時間撹拌した。さらに T F A (2 . 2 m L、0 . 0 2 9 m o l) を混合物に加え、室温で 2 時間撹拌を続けた。飽和 N a H C O₃ 水溶液 (約 5 0 m L) を、続いて N a O H 水溶液 (2 M、約 5 0 m L) を注意深く加えた。D C M を真空で除去し、得られた水性混合物を H₂ O (約 5 0 m L) で希釈した。白色懸濁液を 1 0 分間超音波処理し、吸引濾過した。単離した固体を水で洗浄し、空気乾燥して、標題化合物 5 6 を白色固体として得た (2 . 8 g、9 9 %)。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) 10.20 - 10.08 (m, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 4H), 6.92-6.80 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.18 - 2.91 (m, 6H), 2.61-2.50 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H). L C M S - A : 保持時間 4 . 7 9 分 ; m / z 4 8 8 [M + H]⁺。

40

【 0 5 5 4 】

50

例 56 - 1 A および 56 - 2 A : 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (56) の分離
【化 160】



10

20

【0555】

キラル分離方法 D を用いて、ラセミ体の 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドを分離した。

【0556】

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドの鏡像異性体 A (56 - 1 A)、キラル決定方法 F : 保持時間 9 . 16 分、鏡像異性純度 > 99 %。

30

【0557】

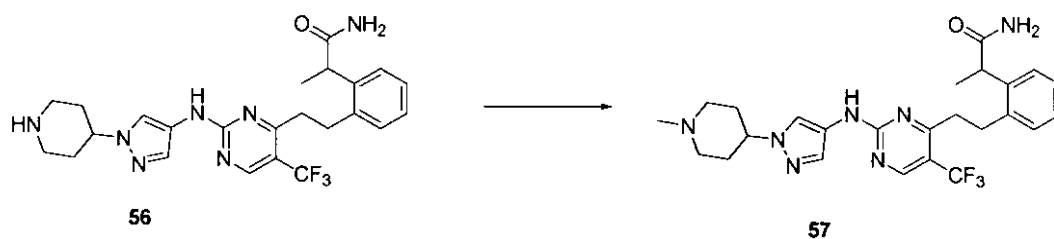
2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドの鏡像異性体 B (56 - 2 A)、キラル決定方法 F : 保持時間 6 . 31 分、鏡像異性純度 97 . 6 %。

【0558】

例 57 : 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (57) の合成

40

【化 1 6 1】



10

【 0 5 5 9】

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 7)

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド 5 6 (1 . 1 4 g 、 2 . 3 3 m m o l) の Me O H (4 0 m L) 中溶液に、窒素雰囲気下ホルムアルデヒド溶液 (水中 3 7 % 、 0 . 5 2 m L 、 7 . 0 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 9 8 g 、 9 . 3 3 m m o l) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した後、減圧下に濃縮した。混合物を飽和 Na H C O ₃ 水溶液 (7 5 m L) で希釈し、水相を E t O A c (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) した後、溶媒を真空で除去して、生成物を白色固体として得た (1 . 0 5 g 、 9 0 %) 。 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.22 - 10.09 (m, 1H), 8.69 - 8.55 (m, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 4H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.27 - 2.88 (m, 4H), 2.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 1.87 (m, 6H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H). L C M S - D : 保持時間 3 . 0 3 分 ; m / z 5 0 2 [M + H] ⁺。

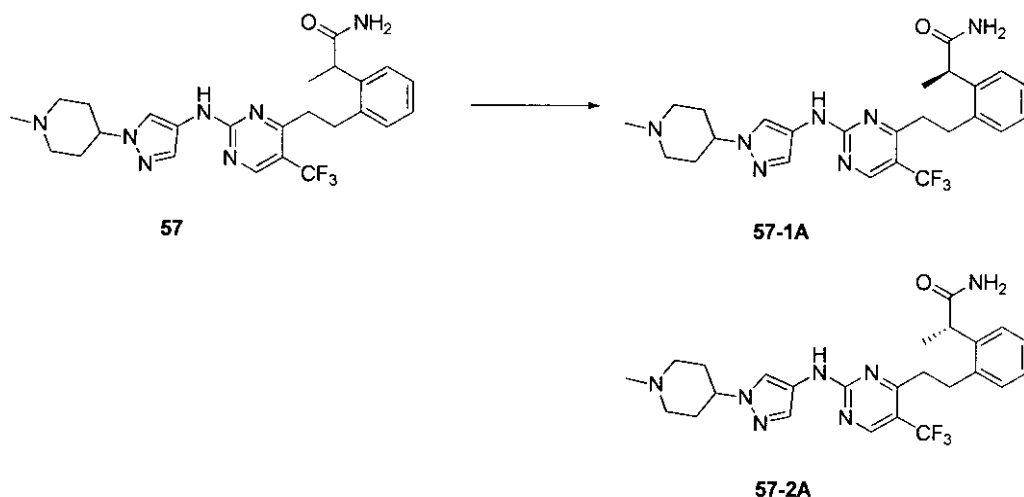
20

【 0 5 6 0】

例 5 7 - 1 A および 5 7 - 2 A : 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 7) の分離

30

【化 1 6 2】



10

【0 5 6 1】

キラル分離方法 B を用いて、2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 7) を分離した。

20

【0 5 6 2】

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドの鏡像異性体 A (5 7 - 1 A)、キラル決定方法 G：保持時間 1 4 . 2 3 分、鏡像異性純度 > 9 9 %。

【0 5 6 3】

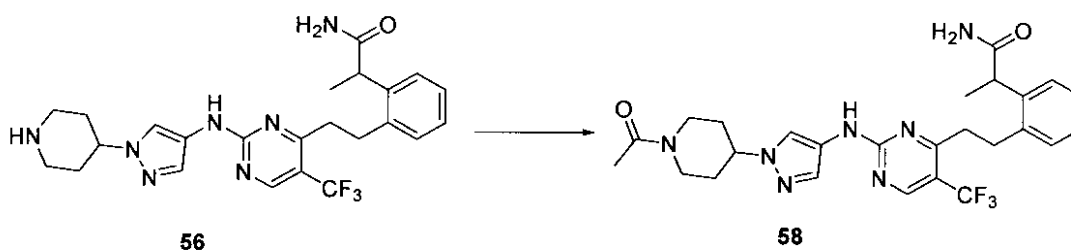
2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミドの鏡像異性体 B (5 7 - 2 A)、キラル決定方法 G：保持時間 2 0 . 3 4 分、鏡像異性純度 > 9 9 %。

30

【0 5 6 4】

例 5 8：2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (5 8) の合成

【化 1 6 3】



40

【0 5 6 5】

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル

50

）フェニル）プロパンアミド（５８）

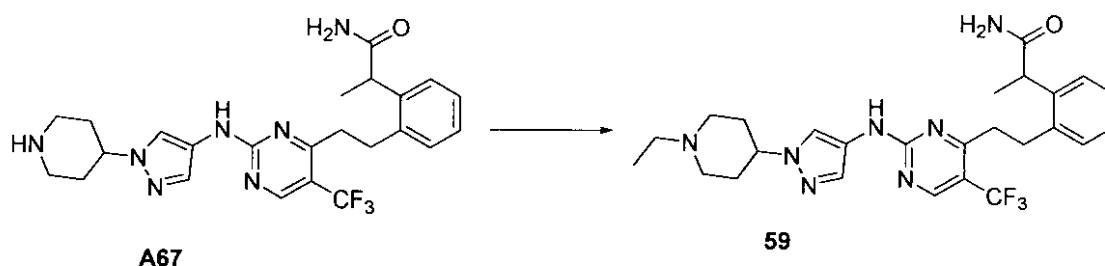
無水酢酸（１５μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を２－（２－（２－（２－（（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）プロパンアミド５６（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）およびピリジン（１２μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）中溶液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。揮発物を真空中で除去し、得られた固体を水（２５ｍＬ）に懸濁し、５分間超音波処理した。固体を濾取し、飽和 Na_2CO_3 水溶液（２０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）、次いで石油ベンジン４０～６０で洗浄して、標題化合物５８を白色固体として得た（４２ｍｇ、７７％）。ＬＣＭＳ－Ｄ：保持時間３．１７６分； m/z ５３０．４ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【０５６６】

例５９：２－（２－（２－（２－（（１－（１－エチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）プロパンアミド（５９）の合成

【化１６４】



20

【０５６７】

２－（２－（２－（２－（（１－（１－エチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）プロパンアミド（５９）

30

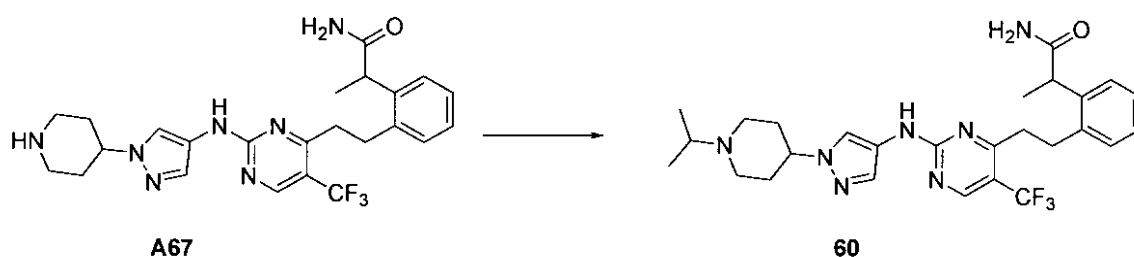
アセトアルデヒド（１７μＬ、０．３１ｍｍｏｌ）を２－（２－（２－（２－（（１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）プロパンアミドＡ６７（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に加えた。１０分後、 $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ （８６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、揮発物を真空中で除去した。得られた固体を水（２５ｍＬ）に懸濁し、１０分間超音波処理し、濾取し、次いでアセトン（３ｍＬ）に溶解した。石油ベンジン４０～６０を加えて沈殿物を得、これを濾取して、標題化合物５９を黄褐色固体として得た（４２ｍｇ、７９％）。ＬＣＭＳ－Ａ：保持時間４．８０８分； m/z ５１６．３ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【０５６８】

例６０：２－（２－（２－（２－（（１－（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）エチル）フェニル）プロパンアミド（６０）の合成

【化 1 6 5】



10

【0569】

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (6 0)

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド A 6 7 (8 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 2 - ヨードプロパン (2 5 μ L 、 0 . 2 5 m m o l) および K₂CO₃ (6 8 m g 、 0 . 4 9 m m o l) の MeCN (5 m L) 中懸濁液を、マイクロ波中 1 2 0 °C で 4 0 分間照射した。さらに 2 - ヨードプロパン (2 5 μ L 、 0 . 2 5 m m o l) を加え、反応混合物をマイクロ波中 1 2 0 °C でさらに 4 0 分間照射した。冷却した上で、液体を固体からデカント除去し、揮発物を真空で除去した。得られた固体を水 (5 0 m L) に懸濁し、1 0 分間超音波処理した後、濾過した。固体をアセトン (3 m L) に溶解し、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 °C を加えることにより沈殿させた後、濾取し、高真空下に乾燥して、標題化合物 6 0 を黄褐色固体として得た (6 1 m g 、 7 0 %) 。 LCMS - D : 保持時間 3 . 0 6 0 分 ; m / z 5 3 0 . 4 [M + H]⁺。

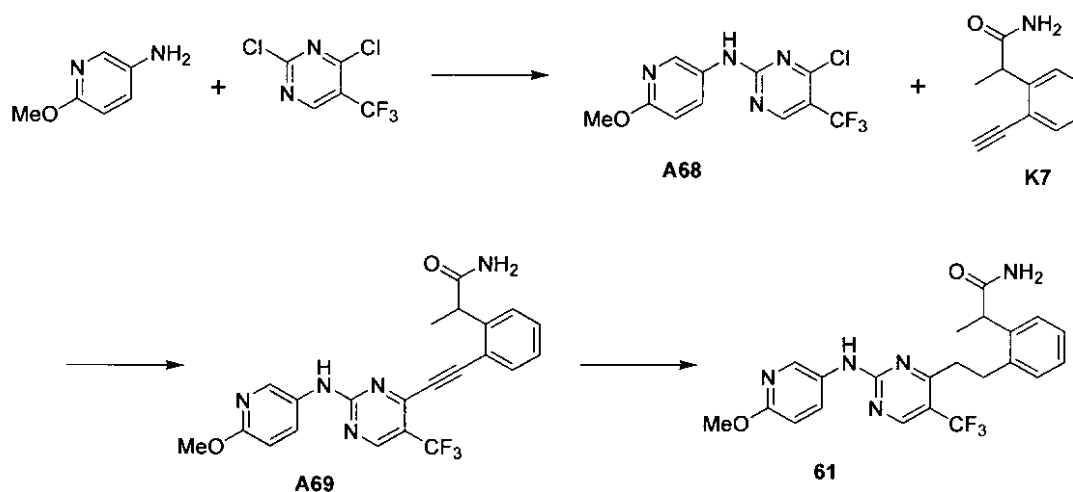
20

【0570】

例 6 1 : 2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (6 1) の合成

30

【化 1 6 6】



40

【0571】

(a) 4 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)

50

ル) ピリミジン - 2 - アミン (A 6 8)

ZnCl₂のEt₂O中1.0M溶液(5.07mL、5.07mmol)を、2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.00g、4.61mmol)のt-BuOH(25mL)およびDCE(25mL)中溶液に加えた。混合物を10分間攪拌し、次いでt-BuOH(25mL)およびDCE(25mL)で希釈した後、5-アミノ-2-メトキシピリジン(629mg、5.07mmol)およびEt₃N(1.93mL、13.8mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、揮発物を真空で除去した。得られた残留物を水(250mL)に懸濁し、10分間超音波処理した後、固体を真空濾過により単離した。濾過ケーキを水で洗浄し、空気乾燥し、次いでDCMに溶解し、シリカゲル上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40~60 中0~100%EtOAc)により精製して、標題化合物A 6 8を白色固体として得た(944mg、67%)。LCMS-A: 保持時間6.62分; m/z 305 [M+H]⁺。

【0572】

(b) 2-(2-(2-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)プロパンアミド(A 6 9)

2-(2-エチニルフェニル)プロパンアミドK7(0.120g、0.693mmol)、4-クロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミンA 6 8(0.211g、0.693mmol)、CuI(0.013g、0.069mmol)、t-Bu₃PHBF₄(0.020g、0.069mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(0.024g、0.035mmol)のDMF(3mL)中混合物を、N₂で5分間発泡させた。Et₃N(1mL)を加え、反応混合物をマイクロ波中120 で15分間攪拌した。揮発物を真空で除去し、黒色残留物をシリカ上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂カートリッジ40g、石油ベンジン40~60 中0~100%EtOAc)により精製して、標題化合物A 6 9を黄色固体として得た(0.198g、65%)。LCMS-D: 保持時間3.43分; m/z 442 [M+H]⁺。

【0573】

(c) 2-(2-(2-(2-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(6 1)

2-(2-(2-(2-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)プロパンアミドA 6 9(0.198g、0.449mmol)のEtOAc(20mL)およびMeOH(10mL)中溶液を、水素雰囲気下10%Pd/C(水約53%で加湿、0.150g)上で16時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空で除去した。カラムクロマトグラフィー(Biotage Isolera、SiO₂ 40g、石油ベンジン40~60 中0~80%EtOAc)により精製して、標題化合物6 1を白色固体として得た(0.126g、63%)。LCMS-D: 保持時間3.43分; m/z 446 [M+H]⁺。

【0574】

例62: 2-(2-(2-(2-(2-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)プロパンアミド(6 2)の合成

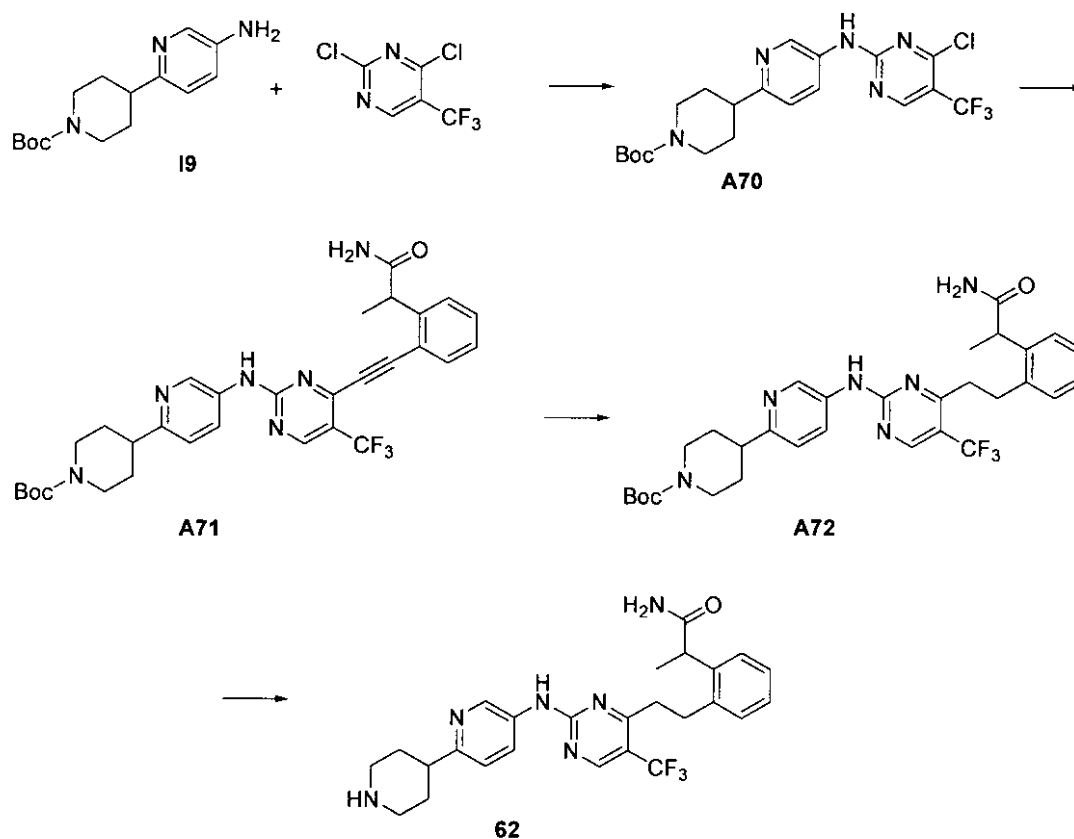
10

20

30

40

【化 1 6 7】



10

20

【0575】

(a) tert-ブチル 4-((5-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (A 70)

30

2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (411 mg、1.89 mmol) を、1:1 t-BuOH:DCE (100 mL) 中室温で撹拌した。Et₂O 中 1.0 M ZnCl₂ 溶液 (2.16 mL、2.16 mmol) を注意深く加え、添加後、混合物を室温で 20 分間撹拌した。tert-ブチル 4-((5-アミノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート I 9 (500 mg、1.80 mmol) を、続いて NEt₃ (0.30 mL、2.16 mmol) を加え、混合物を室温で 44 時間撹拌した。有機溶媒を蒸発乾固し、粗製の黄褐色固体を水 (250 mL) に懸濁し、10 分間超音波処理した。固体を濾過により単離し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、空気乾燥して、クリーム色固体を得た。固体をシリカ上に吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂ カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100% EtOAc) により精製して、標題化合物 A70 を灰白色固体として得た (346 mg、42%)。LCMS-A: 保持時間 5.949 分; m/z 458 [M+H]⁺。

40

【0576】

(b) tert-ブチル 4-((5-((4-((2-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (A71)

tert-ブチル 4-((5-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート A70 (0.397 g、0.867 mmol)、2-(2-エチニルフェニル)プロパンアミド K

50

7 (0 . 1 9 5 g、 1 . 1 3 m m o l)、 Cu I (0 . 0 1 1 g、 0 . 0 5 7 m m o l)、 Pd Cl₂ (P Ph₃)₂ (0 . 0 3 9 g、 0 . 0 5 6 m m o l) および t - Bu₃PH · BF₄ (0 . 0 1 7 g、 0 . 0 5 8 m m o l) の混合物に、窒素雰囲気下ジオキサン (1 2 m L) および DIPEA (0 . 6 0 m L、 3 . 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 9 6 時間撹拌した後、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a、 Si O₂カートリッジ、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 1 0 0 % Et O A c および Et O A c 中 0 ~ 2 0 % Me O H) により精製して、標題化合物 A 7 1 (0 . 1 3 9 g、 2 7 %) を得た。LCMS - D : 保持時間 3 . 6 2 6 分 ; m / z 5 9 5 . 3 [M + H]⁺。

【 0 5 7 7 】

(c) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 7 2)

tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - ((2 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 7 1 (0 . 1 3 9 g、 0 . 2 3 4 m m o l) および 1 0 % Pd / C (0 . 1 5 6 g) の DMF (3 . 0 m L) および Et₃N (0 . 3 0 m L) 中混合物を、窒素雰囲気下 1 1 2 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下に濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a、 Si O₂カートリッジ、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 0 ~ 1 0 0 % Et O A c、 Et O A c 中 0 ~ 2 0 % Me O H) を用いて精製して、標題化合物 A 7 2 (0 . 0 6 0 g、 4 2 %) を得た。LCMS - D : 保持時間 3 . 5 6 8 分 ; m / z 5 9 9 . 4 [M + H]⁺。

【 0 5 7 8 】

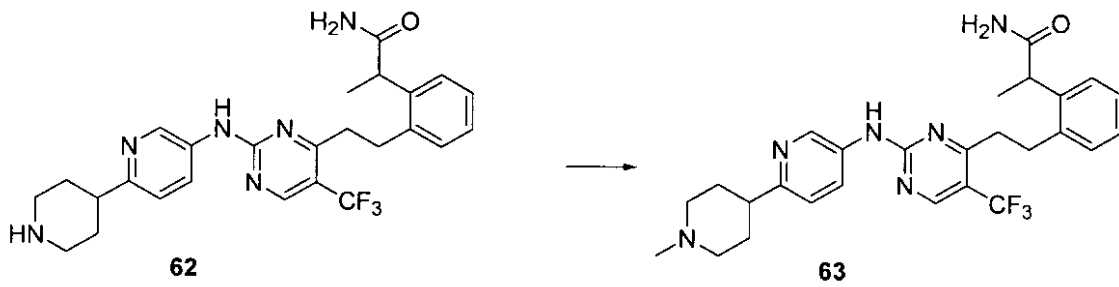
(d) 2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (6 2)

TFA (0 . 5 0 m L、 6 . 5 m m o l) を DCM (5 m L) 中の tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - (2 - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 7 2 (0 . 0 6 0 g、 0 . 0 9 9 m m o l) に加え、混合物を 2 時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮し、2 5 % NaOH 水溶液 (2 0 m L) でクエンチした。水相を Et O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した後、合わせた有機物を乾燥 (相分離カートリッジ) し、減圧下に濃縮した。懸濁液をヘキサンと共に超音波処理し、減圧下に濃縮して、標題化合物 (0 . 0 6 6 g、 1 3 4 % 残った溶媒 / 水) を得た。LCMS - D : 保持時間 3 . 0 2 5 分 ; m / z 4 9 9 . 3 [M + H]⁺。

【 0 5 7 9 】

例 6 3 : 2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (6 3) の合成

【化 1 6 8】



10

【0 5 8 0】

2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (6 3)

2 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド 6 2 (0 . 0 6 4 g 、 0 . 1 3 m m o l) の無水 Me O H (2 . 0 m L) 中混合物に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0 . 0 4 m L 、 0 . 5 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 3 8 g 、 0 . 6 4 9 m m o l) を加えた。混合物を窒素雰囲気下室温で3時間攪拌し、次いで飽和 Na H C O ₃ 水溶液 (3 0 m L) を加えることによりクエンチした。水相を E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を相分離カートリッジを用いて乾燥し、次いで減圧下に濃縮した。有機残留物を分取 - L C M S により精製して、標題化合物 6 3 (0 . 0 2 0 g 、 3 0 %) をギ酸塩として得た (2 当量。¹H N M R により同定した) 。 L C M S - A : 保持時間 4 . 7 8 6 分 ; m / z 5 1 3 . 3 [M + H] ⁺。

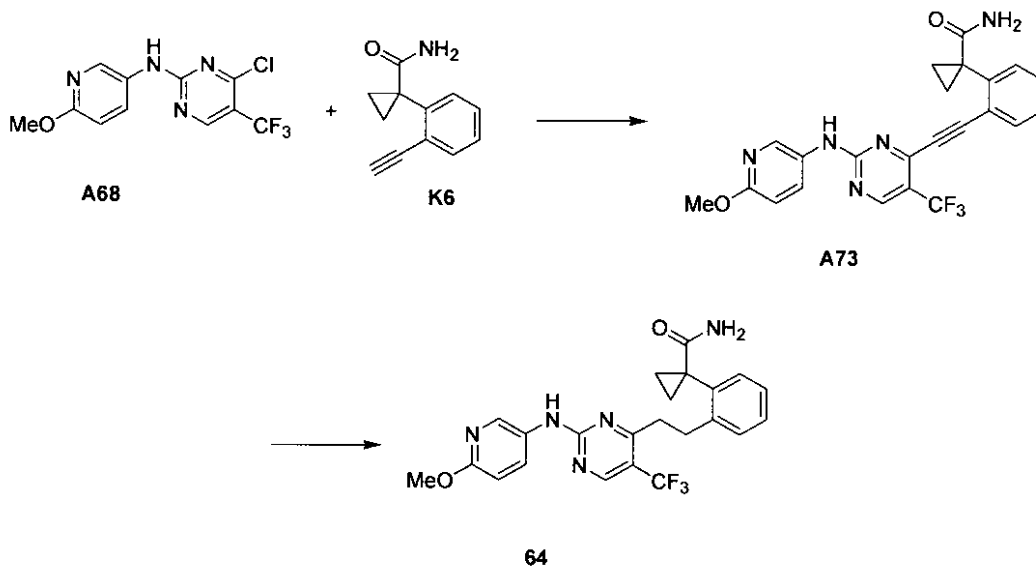
20

【0 5 8 1】

例 6 4 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (6 4) の合成

30

【化 1 6 9】



40

50

【0582】

(a) 1 - (2 - (2 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (A73)

1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキサミド K6 (0.120 g、0.648 mmol)、4 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - アミン A68 (0.197 g、0.648 mmol)、CuI (0.012 g、0.065 mmol)、t - Bu₃PHBF₄ (0.019 g、0.065 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (0.023 g、0.032 mmol) の DMF (3 mL) 中混合物を、N₂ で 5 分間発泡させた。Et₃N (1 mL) を加え、反応混合物をマイクロ波中 120 ° で 15 分間撹拌した。揮発物を真空中で除去し、黒色残留物をシリカ上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー (Biota_{ge} Isolera、SiO₂ カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A73 を黄色固体として得た (0.229 g、78 %)。LCMS - D: 保持時間 3.47 分; m/z 454 [M + H]⁺。

10

【0583】

(b) 1 - (2 - (2 - (2 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (64)

1 - (2 - (2 - (2 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチニル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A73 (0.229 g、0.505 mmol) の EtOAc (20 mL) 中溶液を、水素雰囲気下 10 % Pd/C (水約 53 % で加湿、0.150 g) 上で 16 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (Biota_{ge} Isolera、SiO₂ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 80 % EtOAc) により精製して灰白色固体を得、これはアルキン出発物を不純物として含んでいた。固体を EtOAc (20 mL) および MeOH (10 mL) に溶解し、水素雰囲気下 10 % Pd/C (水約 53 % で加湿、0.130 g) 上で 16 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空中で除去して、標題化合物 64 を白色固体として得た (0.130 g、56 %)。LCMS - D: 保持時間 3.51 分; m/z 458 [M + H]⁺。

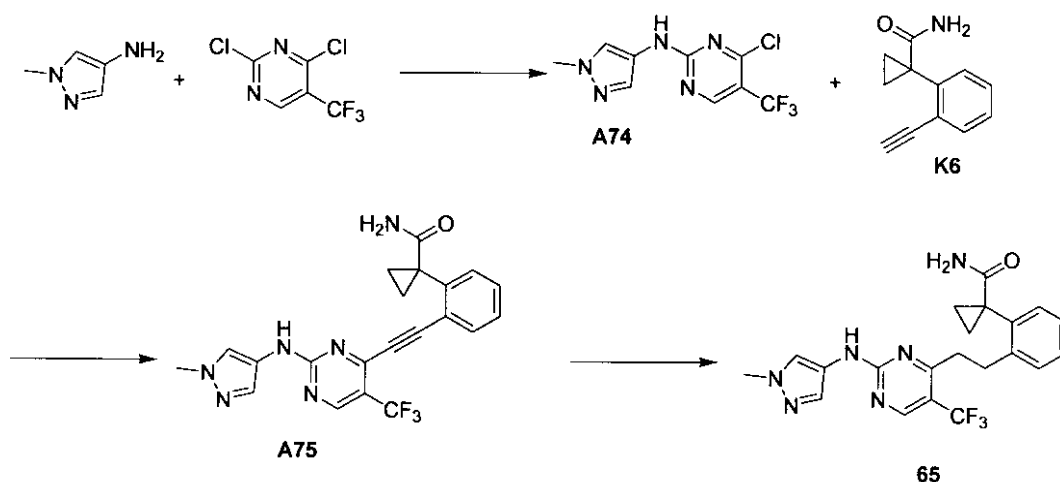
20

30

【0584】

例 65: 1 - (2 - (2 - (2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (65) の合成

【化 170】



10

【0585】

(a) 4-クロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン(A74)

20

Et₂O中ZnCl₂(1M、23.2mL、23.2mmol)を、窒素雰囲気下DCE:t-BuOH(1:1、150mL)中の2,4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン(5.2mL、39mmol)に加えた。混合物を45分間撹拌した後、DCE/t-BuOH(1:1、150mL)中の1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(1.880g、19.36mmol)およびDIPEA(3.2mL、18mmol)を加えた。混合物を50℃に16時間加熱し、冷却し、真空濾過により濾過した。固体をMeOHで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した後、水中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を真空濾過下に集め、水、次いで石油ベンジン40~60℃で洗浄し、最後にEt₂Oに溶解し、濾過した。Et₂O濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得、これをEt₂Oおよびシクロヘキサンでの摩擦を組み合わせることにより、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油ベンジン40~60℃中0~30%EtOAc)により数回に分けてさらに精製し、次いで合わせて、標題化合物A74(1.6g、30%)を得た。¹H NMR(400 MHz, d-DMSO) ppm 10.66 - 10.58 (m, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 3H).

30

(b) 1-(2-(2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(A75)

脱気した4-クロロ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミンA74(0.178g、0.640mmol)、1-(2-エチニルフェニル)シクロプロパンカルボキサミドK6(0.172g、0.928mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.005g、0.007mmol)、t-Bu₃PH·BF₄(0.005g、0.02mmol)およびヨウ化銅(I)(0.003g、0.02mmol)のDMF(8.0mL)中混合物に、DIPEA(0.33mL、1.9mmol)を加えた。混合物をマイクロ波中100℃で2×20分間加熱した後、減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Isolera、石油ベンジン40~60℃中0~100%EtOAc、次いでEtOAc中0~20%MeOH)により精製して、標題化合物A75(0.120g、44%)を得た。LCMS-D: 保持時間3.30分; m/z 427.2 [M+H]⁺.

40

【0586】

(c) 1-(2-(2-(2-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)

50

- 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (65)

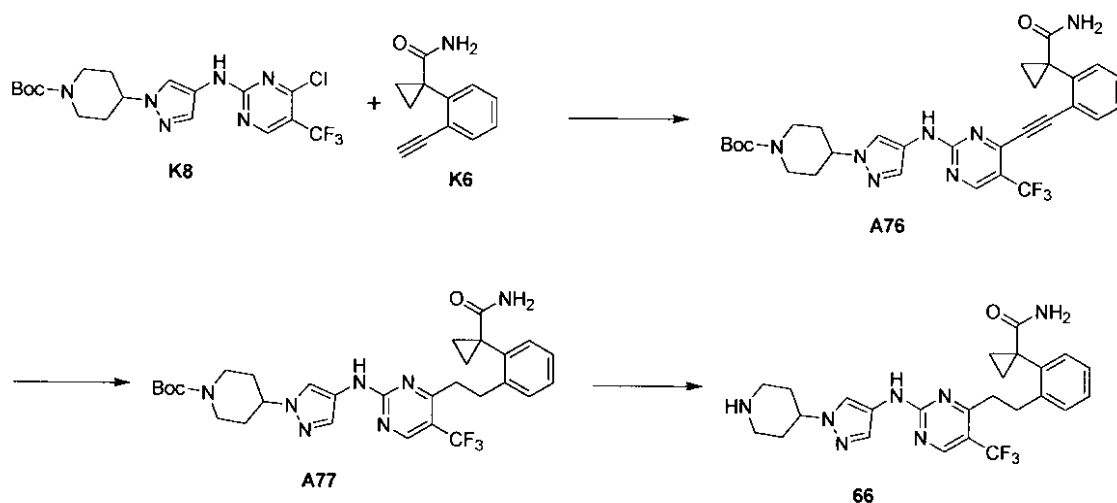
1 - (2 - (2 - (2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド A75 (0.120 g、0.281 mmol) および 10% Pd/C (0.135 g) の DMF (3 mL)、EtOAc (5 mL) および Et₃N (0.5 mL) 中混合物を、水素雰囲気下 16 時間撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、減圧下に濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc 中 0 ~ 15% MeOH) により精製した。生成物を Et₂O で摩砕し、得られた沈殿物を集めて、標題化合物 65 (0.090 g、74%) を得た。LCMS-D: 保持時間 3.316 分; m/z 431.2 [M+H]⁺。

10

【0587】

例 66: 1 - (2 - (2 - (2 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (66) の合成

【化 171】



20

30

【0588】

(a) tert - ブチル 4 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル)フェニル)エチル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A76)

1 - (2 - エチルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド K6 (0.250 g、1.35 mmol)、tert - ブチル 4 - (4 - (4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート K8 (0.603 g、1.35 mmol)、CuI (0.026 g、0.135 mmol)、t - Bu₃PHBF₄ (0.039 g、0.135 mmol) および PdCl₂(PPh₃)₂ (0.047 g、0.067 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、N₂ で 5 分間発泡させた。Et₃N (3 mL) を加え、反応混合物をマイクロ波中 120 ° で 20 分間撹拌した。揮発物を真空で除去し、黒色残留物をシリカ上に吸着させた。カラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 40 g、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100% EtOAc) により精製して黄色固体を得、これをカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、SiO₂ カートリッジ 2 x 40 g、DCM 中 0 ~ 10% MeOH、次いで SiO₂ カートリッジ 40 g、DCM 中 0 ~ 5% MeOH) を 2 回繰り返すことによりさらに精製して、標題化

40

50

合物 A 7 6 を黄色固体として得た (0 . 4 0 5 g 、 5 0 %) 。 L C M S - D : 保持時間 3 . 6 2 分 ; m/z 5 9 6 [$M + H$] $^{+}$ 。

【 0 5 8 9 】

(b) t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A 7 7)

t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - ((2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 7 6 (0 . 4 0 5 g 、 0 . 6 8 0 m m o l) および 1 0 % P d / C (水約 5 3 % で加湿、 0 . 2 0 0 g) の E t O A c (3 0 m L) および M e O H (1 5 m L) 中混合物を、 H_2 雰囲気下室温で 1 6 時間撹拌した。混合物をセライトのプラグを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 SiO_2 カートリッジ 4 0 g 、 D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H) により精製して黄色油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 SiO_2 カートリッジ 4 0 g 、石油ベンジン 4 0 ~ 6 0 中 1 0 ~ 9 0 % E t O A c) によりさらに精製して、標題化合物 A 7 7 を黄色固体として得た (0 . 2 1 3 g 、 5 2 %) 。 L C M S - D : 保持時間 3 . 6 2 分 ; m/z 6 0 0 [$M + H$] $^{+}$ 。

【 0 5 9 0 】

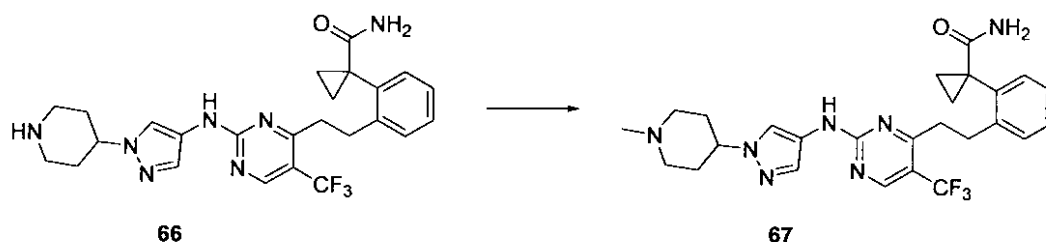
(c) 1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (6 6)

t e r t - ブチル 4 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A 7 7 (0 . 2 1 3 g 、 0 . 3 5 5 m m o l) の D C M (1 0 m L) 中溶液を T F A (1 . 0 9 m L 、 1 4 . 2 m m o l) で処理し、室温で 1 6 時間撹拌した。揮発物を真空中で蒸発させた後、H C l 水溶液 (2 M 、 2 5 m L) を残留物に加えた。水相を E t O A c (3 x 2 5 m L) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、M g S O $_4$ で脱水した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (B i o t a g e I s o l e r a 、 C 1 8 カートリッジ 1 2 g 、 H_2O 中 0 ~ 1 0 0 % M e O H) により精製して、黄色油状物を得た。この油状物を最少量の D C M に溶解し、石油スピリットを加えることにより所望の生成物が沈殿した。固体を濾過により単離して、標題化合物 6 6 を黄色固体として得た (0 . 1 1 4 g 、 6 4 %) 。 L C M S - D : 保持時間 3 . 0 7 分 ; m/z 5 0 0 [$M + H$] $^{+}$ 。

【 0 5 9 1 】

例 6 7 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (6 7) の合成

【 化 1 7 2 】



【 0 5 9 2 】

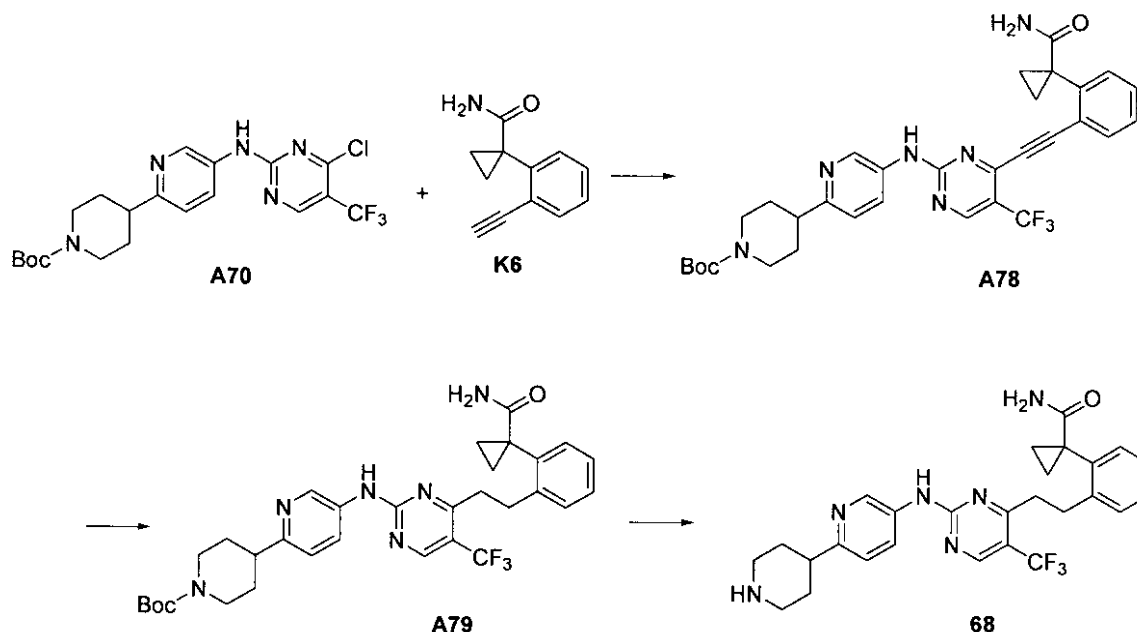
(a) 1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (67)

1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド 66 (0.081 g、0.16 mmol) およびホルムアルデヒド (H₂O 中 37 重量%; 36 μL、0.49 mmol) の MeOH (5 mL) 中混合物を、室温で 10 分間撹拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.137 g、0.649 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌を続けた。揮発物を真空中で除去し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を残留物に加えた。水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で除去した。黄色残留物を MeOH に溶解し、SCX カートリッジ (10 g) 上に装填した。カラムを 5 カラム容量の MeOH、次いで 5 カラム容量の MeOH 中 2 容量 / 容量 % アンモニア水溶液で溶出して、アミン生成物を遊離した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物を DCM に溶解し、石油ベンジン 40 ~ 60 を加えることにより固体が沈殿した。固体を濾過により単離し、空気乾燥して、標題化合物 67 を黄色固体として得た (0.048 g、58%)。LCMS - A: 保持時間 4.82 分; m/z 514 [M + H]⁺。

【0593】

例 68: 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (68) の合成

【化 173】



【0594】

(a) tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - ((2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (A78)

tert - ブチル 4 - (5 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート A70 (0.208 g、0.453 mmol)、1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカ

ルボキサミド K6 (0.079 g、0.42 mmol)、CuI (0.003 g、0.02 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.017 g、0.024 mmol) および t-Bu₃PH·BF₄ (0.009 g、0.03 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下ジオキサン (6.0 mL) および DIPEA (0.23 mL、1.3 mmol) を加えた。混合物を 85 で 4 時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera、石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc、EtOAc 中 0 ~ 20 % MeOH) により精製して、標題化合物 A78 (0.118 g、46 %) を得た。LCMS-D: 保持時間 3.645 分; m/z 607.4 [M+H]⁺。

【0595】

(b) tert-ブチル 4-(5-(4-(2-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (A79)

DMF (3 mL) および Et₃N (0.30 mL) を、tert-ブチル 4-(5-(4-(2-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェニル)エチニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート A78 (0.118 g、0.194 mmol) および 10 % Pd/C (0.182 g) の混合物に加えた。混合物を水素雰囲気下 20 時間攪拌し、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油ベンジン 40 ~ 60 中 0 ~ 100 % EtOAc) により精製して、標題化合物 A79 (0.080 g、67 %) を得た。LCMS-A: 保持時間 5.852 分; m/z 611.3 [M+H]⁺。

【0596】

(c) 1-(2-(2-(2-(6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (68)

TFA (0.50 mL、6.5 mmol) を、tert-ブチル 4-(5-(4-(2-(1-カルバモイルシクロプロピル)フェネチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート A79 (0.080 g、0.13 mmol) の DCM (5 mL) 中混合物に加え、混合物を 4 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、25 % NaOH 水溶液 (20 mL) でクエンチした後、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮し、上記手順を DCM (1.5 mL) および TFA (0.2 mL) を用いて 3 時間繰り返した。混合物を減圧下に濃縮し、25 % NaOH 水溶液 (20 mL) でクエンチした後、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機残留物を乾燥 (相分離カートリッジ) し、減圧下に濃縮して、標題化合物 68 (0.069 g、定量的) を得た。LCMS-A: 保持時間 4.783 分; m/z 511.3 [M+H]⁺。

【0597】

例 69: 1-(2-(2-(2-(6-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド (69) の合成

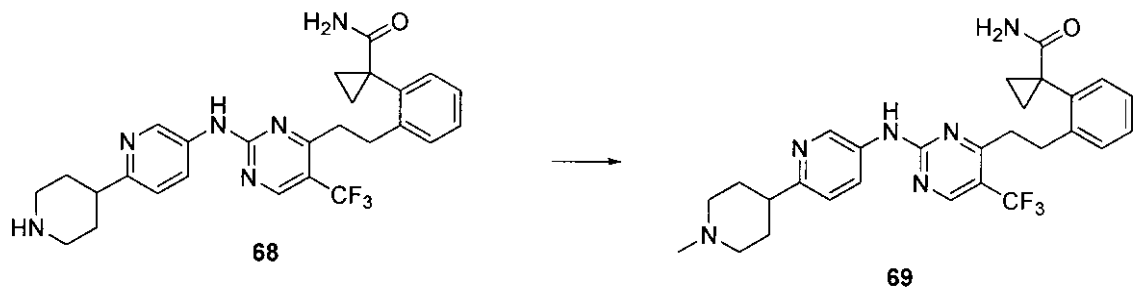
10

20

30

40

【化 1 7 4】



10

【0598】

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (6 9)

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド 6 8 (0 . 0 6 9 g 、 0 . 1 4 m m o l) の無水 Me O H (2 . 0 m L) 中混合物に、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0 . 0 4 m L 、 0 . 5 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 4 7 g 、 0 . 6 9 5 m m o l) を得た。混合物を窒素雰囲気下室温で3時間攪拌し、次いで飽和 Na H C O ₃ 水溶液 (3 0 m L) でクエンチした。水相を E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を相分離カートリッジを用いて乾燥し、真空で濃縮した。分取 - L C M S により精製して、標題化合物 6 9 (0 . 0 2 0 g 、 2 9 %) をギ酸塩として得た (2 当量。1 H N M R により同定した) 。 L C M S - A : 保持時間 4 . 8 0 2 分 ; m / z 5 2 5 . 3 [M + H] ⁺。

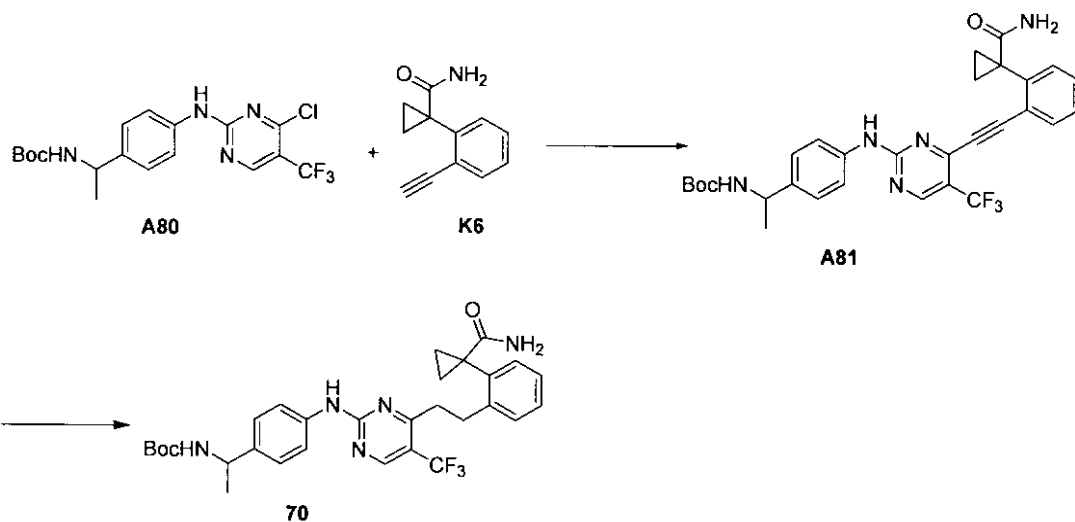
20

【0599】

例 7 0 : t e r t - ブチル 1 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) エチルカルバメート (7 0) の合成

30

【化 1 7 5】



40

【0600】

(a) t e r t - ブチル (1 - (4 - ((4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリ

50

ミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバメート (A 8 0)

2, 4 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (1.93 g、8.89 mmol) を 1 : 1 t - BuOH : DCE 混合物 (200 mL) 中室温で撹拌した。Et₂O 中 1.0 M ZnCl₂ 溶液 (10.2 mL、10.2 mmol) を注意深く加え、混合物を室温で 20 分間撹拌した。1 : 1 t - BuOH : DCE 混合物 (100 mL) を、続いて tert - ブチル (1 - (4 - アミノフェニル) エチル) カルバメート (2.00 g、8.46 mmol) および Et₃N (1.42 mL、10.2 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した後、揮発物を真空中で蒸発させた。EtOH (30 mL) を加え、懸濁液を 1 分間超音波処理した後、固体を濾過し、EtOH (10 mL) で洗浄し、真空乾固して、標題化合物 A 8 0 をクリーム色固体として得た (3.2 g、91%)。LCMS - C : 保持時間 4.88 分。

【0601】

(b) tert - ブチル 1 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) エチルカルバメート (A 8 1)

1 - (2 - エチニルフェニル) シクロプロパンカルボキサミド K 6 (0.15 g、0.81 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液を、tert - ブチル 1 - (4 - (4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) エチルカルバメート A 8 0 (0.34 g、0.81 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.028 g、0.040 mmol)、トリ - tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.023 g、0.081 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.015 g、0.081 mmol) を含む反応容器に加えた。混合物を窒素で 10 分間発泡させた後、Et₃N (1.5 mL) を加えた。混合物をマイクロ波照射下 120 ° で 15 分間加熱した。揮発物を真空中で除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、シクロヘキサン中 0 ~ 100% EtOAc) により精製して、標題化合物 A 8 1 を黄色油状物として得た (0.26 g、56%)。LCMS - C : 保持時間 5.80 分 ; m/z 566 [M + H]⁺。

【0602】

(c) tert - ブチル 1 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) エチルカルバメート (7 0)

tert - ブチル 1 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェニル) エチニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) エチルカルバメート (0.25 g、0.44 mmol) の EtOAc (12 mL) および DMF (2.0 mL) 中溶液を、水素雰囲気下 10% Pd/C (0.15 g) と共に周囲温度で 16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗製の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Rf、シクロヘキサン中 0 ~ 100% EtOAc) により精製して、標題化合物 7 0 を無色油状物として得た (0.14 g、56%)。LCMS - C : 保持時間 5.88 分 ; m/z 570 [M + H]⁺。

【0603】

例 7 0 A : 1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - アミノエチル) フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (7 0 A) の合成

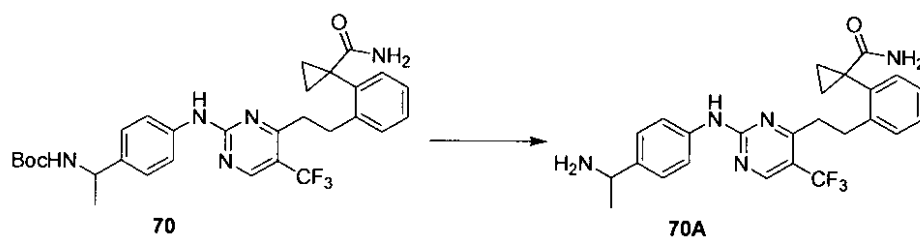
10

20

30

40

【化 1 7 6】



10

【0604】

1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - アミノエチル) フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (7 0 A)

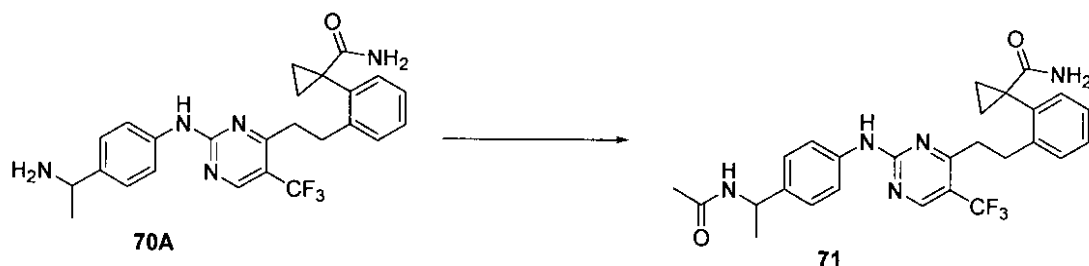
tert - ブチル 1 - (4 - (4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) エチルカルバメート 7 0 (0 . 1 1 g 、 0 . 1 9 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。混合物を周囲温度で 1 6 時間撹拌した後、揮発物を真空中で除去した。粗製の残留物を MeOH で調整した SCX を用いて精製し、生成物を EtOH 中 2 M アンモニアで溶出して、標題化合物 7 0 A をクリーム色固体として得た (0 . 0 7 3 g 、 8 1 %) 。 LCMS - C : 保持時間 4 . 4 8 分 ; m / z 4 7 0 [M + H] ⁺。

20

【0605】

例 7 1 : 1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - アセトアミドエチル) フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (7 1) の合成

【化 1 7 7】



30

【0606】

1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - アセトアミドエチル) フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (7 1)

40

1 - (2 - (2 - (2 - (4 - (1 - アミノエチル) フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド 7 0 A (0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 3 2 mmol) の DCM (1 mL) 中溶液に、ピリジン (0 . 0 0 4 0 mL 、 0 . 0 5 0 mmol) および無水酢酸 (0 . 0 0 5 0 mL 、 0 . 0 5 3 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。混合物を水と EtOAc の間で分配し、層を分離し、水層を EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、真空中で蒸発させて、標題化合物 7 1 を薄茶褐色固体として得た (0 . 0 1 6 g 、 9 8 %) 。 LCMS - C : 保持時間 5 . 2 4 分 ; m / z 5 1 2 [M + H] ⁺。

50

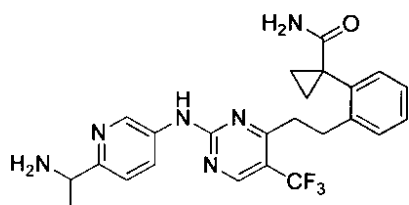
【 0 6 0 7 】

以上提供した例およびこれらの化合物の合成の記載に加えて、以下の化合物も調製可能であることは当業者に充分理解されるであろう。

【 0 6 0 8 】

例 7 2 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの合成

【 化 1 7 8 】



10

【 0 6 0 9 】

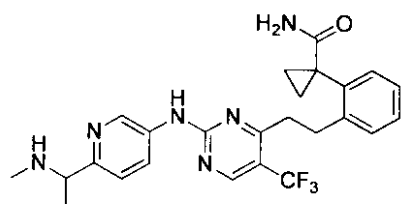
この化合物は、例 2 に記載した方法に従って調製する。

20

【 0 6 1 0 】

例 7 3 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - (メチルアミノ) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの合成

【 化 1 7 9 】



30

【 0 6 1 1 】

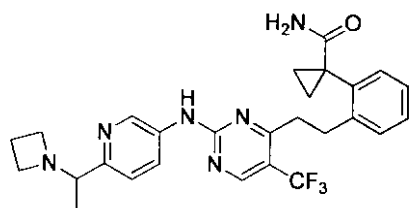
この化合物は、例 3 2 に従ってメチルケトン中間体から、続いて図式 V に記載した通りのメチルアミンとの還元アミノ化により調製する。

【 0 6 1 2 】

例 7 4 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの合成

40

【化 1 8 0】



10

【 0 6 1 3】

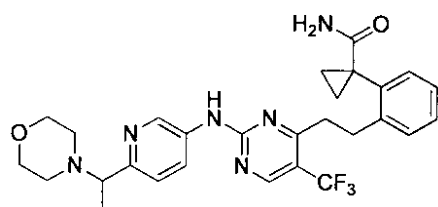
この化合物は、例 3 2 に従ってメチルケトン中間体から、続いて図式 V に記載した通りのアセチジンとの還元アミノ化により調製する。

【 0 6 1 4】

例 7 5 : 1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - モルホリノエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミドの合成

【化 1 8 1】

20



【 0 6 1 5】

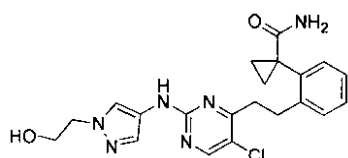
30

この化合物は、例 3 2 に従ってメチルケトン中間体から、続いて図式 V に記載した通りのモルホリンとの還元アミノ化により調製する。

【 0 6 1 6】

例 7 6 : [化合物名を挿入] の合成

【化 1 8 2】



40

【 0 6 1 7】

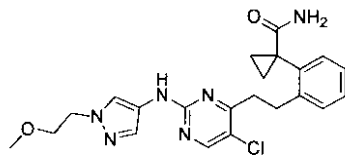
1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 および 1 - エタノール - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンを例 3 4 に記載した通りに反応させて、例 7 6 を薄黄色固体として得た (0 . 0 6 4 g 、 6 3 %) 。 L C M S - C : 保持時間 4 . 7 8 分 ; m / z 4 2 7 [M + H] ⁺。

【 0 6 1 8】

例 7 7 : [化合物名を挿入] の合成

50

【化 1 8 3】



【0619】

10

1 - (2 - (2 - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド A 1 4 および 1 - メトキシエタノール - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンを例 3 4 に記載した通りに反応させて、例 7 7 を薄黄色油状物として得た (0 . 0 6 0 g 、 5 7 %) 。 L C M S - B : 保持時間 6 . 4 3 分 ; m / z 4 4 1 [M + H] ⁺。

【0620】

生物学検定

生化学および細胞検定を使用して、本発明の化合物の活性の輪郭を描くことができる。

【0621】

V E G F R 3 における一次効力は、A l p h a S c r e e n (商標) 技術生化学検定を使用して評価することができる。

20

【0622】

本発明の化合物の細胞内での V E G F R 3 阻害能は、E L I S A 型の検定で評価することができる。

【0623】

V E G F R 3 生化学検定

本発明の化合物は、i n v i t r o 活性について次の検定で試験してよい。

【0624】

ビオチン標識ペプチドを基質として使用する (アミノ酸配列 : ビオチン - G l u - G l y - P r o - T r p - L e u - G l u - G l u - G l u - G l u - G l u - A l a - T y r - G l y - T r p - M e t - A s p - P h e - N H ₂) 。 V E G F R 3 細胞質ドメイン (アミノ酸 7 9 8 ~ 1 2 9 8) は、N 末端 G S T 融合タンパク質 (「 酵素 」) として購入した。1 5 μ L の検定反応液を、G r e i n e r ブランドの白色 3 8 4 ウェル低容量プレートに流し込む。反応液はすべて、1 0 m M の H E P E S p H 7 . 4 、1 0 m M の M g C l ₂、0 . 0 1 % (v / v) の T w e e n - 2 0 、5 0 μ M の N a ₃ V O ₄、0 . 0 1 % (w / v) のニワトリ卵白由来アルブミン、1 m M のジチオトレイトール、1 1 1 n M のペプチド基質、5 0 0 μ M の A T P 、および 3 . 8 n g / 反応の酵素を含有し、陰性対照反応液からは酵素を省いた。D M S O 中に調製した連続希釈物から 1 0 0 n L の体積で化合物を加え、陽性および陰性対照反応液には、化合物なしの同体積の D M S O を加えた。プレートを接着シールで密封し、3 0 ° C で 9 0 分間インキュベートした。反応は、次のとおり、同時に加えた検出試薬で停止させた。産物の生成を、ストレプトアビジンでコートされたドナーを使用している P e r k i n E l m e r A l p h a S c r e e n (商標) ビーズと、抗ホスホチロシン (P - T y r - 1 0 0) アクセプタービーズ間の増幅された発光として定量化した。各反応液に、1 0 m M の H E P E S p H 7 . 4 、2 5 m M の N a C l 、1 0 0 m M の E D T A 、0 . 0 1 % (v / v) の T w e e n - 2 0 、および 6 . 2 5 μ g / m L の各ビーズタイプを含有する 5 μ L を加えた。プレートを 6 時間インキュベートした後、P e r k i n E l m e r E n V i s i o n (商標) プレートリーダーにおいて H T S A l p h a s c r e e n (商標) モードで読み取った。I C ₅₀ 値は、同じプレート上の対照に対する各反応についての阻害パーセント (% I) (% I = (I - C N) / (C P - C N) (ここで C N / C P は、それぞれ陰性 / 陽性反応の平均である) を算出し、次いで、化合物濃度 [I] に対する % I データを、% I = (A + ((B - A) / (

30

40

50

$1 + ((C / [I])^D))$ (ここで、A は、下方の漸近線であり、B は、上方の漸近線であり、C は、 IC_{50} 値であり、D は、傾斜係数である) に適合させることにより取得した。

【0625】

上記検定は、一部の 경우에는 変更形態でも実施した (以下で * を付して示す)。こうした場合には、N 末端 GST 融合タンパク質を使用するのではなく、VEGFR3 細胞質ドメイン (UniProt 受入番号 P35916 の 949 ~ 1002 を欠く、アミノ酸 818 ~ 1177) を発現させ、N 末端 Hexa-His 融合タンパク質 (「酵素」) として精製した。検定条件は、 $1 \mu M$ の ATP および $8 ng$ / 反応の酵素を用いた以外、上記と同じとした。両方の検定バージョンの互角の性能は、文献に記載されているような基準化合物を使用してモニターした。

【0626】

VEGFR3 生化学検定結果

【表 A - 1】

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	91
1-1A	103
1-2A	75
2	10
3	9
4	22
5	28
6	8
7	10
8	10
9	26
10	92
11	1302
12	39
13	4
14	6
15	11
16	1
17	9
18	3

10

20

30

40

【表 A - 2】

19	3
20	7
21	7
22	20
23	11
24	2
24A	14
25	7
26	12
27	47
28	268
29	8
30	4
31	48
32	44
33	60
34	7
35	9
36	16
37	31
38	32

10

20

30

40

【表 A - 3】

39	44
40	160
41	45
42	154
43	12
44	9
45	3
46	13
47	5
48	12
49	23
50	46
51	15
51-1A	25
51-2A	41
52	23
53	228
54	17
55	15
56	27
56-1A	31

10

20

30

40

【表 A - 4】

56-2A	93
57	27
58	22
59	86
60	89
61	118
62	492
63	28
64	8
65	3
66	7
67	7
68	28
69	63
70	64
70A	22
71	10
76	4
77	3

10

20

30

40

【0627】

VEGFR3ホスホELISA検定

本発明の化合物は、*in vitro*活性について次の検定で試験してもよい。

【0628】

成体ヒト皮膚リンパ管毛細血管内皮細胞 (HMVEC-dLyAD) (カタログ番号 C
C-2810、Lonza) を、透明底TC処理12ウェルプレート (カタログ番号 66
5180、Greiner Bio-One) 中のEGM-2MV (カタログ番号 CC-

50

3202、Lonza)に、180,000細胞/ウェル(体積1mL)で播き、プレートを37、5%CO₂で6時間インキュベートした。培地をEBM-2(カタログ番号CC-3156、Lonza)+0.1%BSA(カタログ番号A8412、Sigma)と入れ替え、細胞をさらなる期間インキュベートした(37、5%CO₂で終夜)。
【0629】

96ウェルMaxisorpイムノプレート(カタログ番号439454、Nunc)を、100μLの全VEGFR3捕捉抗体(パーツ番号841888、Human Total VEGFR3/FLT4 ELISA Kit、カタログ番号DYC3491、R&D Systems)またはホスホVEGFR3捕捉抗体(パーツ番号841885、Human Phospho VEGFR3/FLT4 ELISA Kit、カタログ番号DYC2724、R&D Systems)でコートした。プレートにカバーをかけ、室温で終夜インキュベートした。

10

【0630】

コート用抗体を払い除け、プレートを洗浄緩衝液(リン酸緩衝食塩水(137mMのNaCl、2.7nMのKCl、8.1nMのNa₂HPO₄、1.5mLのKH₂PO₄、pH7.2~7.4)、0.05%Tween20)で3回洗浄した。次いで、300μLのブロッキング緩衝液(5%v/vのTween20、5%w/vのPBS中スクロース)をウェルに加え、プレートを室温で2時間インキュベートした。ブロッキング溶液を払い除け、プレートを3回洗浄し、軽く叩いて乾かした。

【0631】

20

化合物連続希釈液を、EBM-2(カタログ番号CC-3156、Lonza)+0.1%BSA(カタログ番号A8412、Sigma)中に、一定の0.1%DMSO濃度で調製した。439μLのサンプルまたは媒体対照を細胞単層に加えた。細胞は、37、5%CO₂で1時間処理する。250ng/mLの組換えヒトVEGFC(カタログ番号2179-VC、R&D Systems)をウェルに加え、プレートを37、5%CO₂でさらに10分間インキュベートした。

【0632】

培地および化合物を取り出し、細胞単層をダルベッコリン酸緩衝食塩水(カタログ番号21600-044、Invitrogen)で1回洗浄した。130μLの溶解緩衝液をウェルに加え、細胞可溶化液を回収し、管に移し、氷上で保管した。Phosphosafe(商標)Extraction Reagent(カタログ番号71296、Merck)1mLあたり10μLのプロテアーゼ阻害剤カクテル(カタログ番号P8340、Sigma-Aldrich)、10μLのPMSF(フッ化フェニルメタンシルホニル、カタログ番号P7626、Sigma-Aldrich、500mMのDMSO保存液として調製されたもの)を加えることにより、完全溶解緩衝液を調製した。

30

【0633】

次いで、回収したサンプルを、IC希釈剤#18(5%Tween20/PBS)中に1:2希釈し、100μLを、全およびホスホVEGFR3でコートし、ブロックし、洗浄した96ウェルプレートに移し、室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートを上述のとおり洗浄緩衝液で3回洗浄し、軽く叩いて乾かした。

40

【0634】

全VEGFR3の検出については、IC希釈剤#1(1%w/vのBSA(カタログ番号A7906、Sigma-Aldrich)/PBS)に希釈した検出抗体(Total VEGFR3 Detection Antibody Total VEGFR3キットのパーツ番号841888)100μLをウェルに加え、プレートを室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートを洗浄緩衝液で3回洗浄し、軽く叩いて乾かした。IC希釈剤#1に希釈したストレプトアビジン-HRP(Streptavidin-HRP、Total VEGFR3キットのパーツ番号890803)100μLをウェルに加え、室温で20分間インキュベートした後、上述のとおり洗浄した。100μLの基質溶液(3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine(TMB

50

) Liquid Substrate System for ELISA、カタログ番号 T0440、Sigma-Aldrich) を加え、プレートを暗所にて室温で 20 分間インキュベートした後、50 μ L の停止溶液 (2 M H_2SO_4) を加えた。

【0635】

450 nm フィルターを装備した Multiscan Ascent プレートリーダーおよび Ascent ソフトウェアを使用して、全 VEGFR3 レベルを定量化した。

【0636】

ホスホ VEGFR3 の検出については、検出抗体 (Anti-Phospho-Tyrosine-HRP Detection Antibody、Phospho VEGFR3 キットのパーツ番号 841403) 100 μ L を IC 希釈液 #1 (1% w/v の BSA/PBS) に希釈し、ウェルに加え、プレートを室温で 2 時間インキュベートした。次いで、プレートを上述のとおり洗浄緩衝液で 3 回洗浄し、軽く叩いて乾かした。100 μ L の基質溶液 (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) Liquid Substrate System for ELISA、カタログ番号 T0440、Sigma-Aldrich) を加え、プレートを暗所にて室温で 20 分間インキュベートした後、50 μ L の停止溶液 (2 M H_2SO_4) を加えた。

10

【0637】

450 nm フィルターを装備した Multiscan Ascent プレートリーダーおよび Ascent ソフトウェアを使用して、ホスホ VEGFR3 レベルを定量化した。

【0638】

20

IC₅₀ 値は、次式：

【数 1】

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

【0639】

に従って、全 VEGFR3 に対するホスホ VEGFR3 のレベルをまず算出することにより求める。式中、SRP は、サンプル相対的ホスホレベルであり、SP は、ホスホ VEGFR3 読み値であり、ST は、全 VEGFR3 読み値である。

30

【0640】

次いで、媒体対照 (VEGFC で刺激した) に対する各可溶化液についての阻害パーセント (%I) を、次式：

【数 2】

$$\%I = \frac{SRP_{媒体} - SRP_{試験}}{SRP_{媒体}} * 100$$

40

【0641】

に従って算出する。式中、SRP は、上で算出されるサンプル相対的ホスホレベルである。

【0642】

%I を化合物濃度に対してプロットし、シグモイド用量反応を使用して、データを、曲線から求めた IC₅₀ と適合させた。

【0643】

VEGFR3 ホスホ ELISA 検定結果

50

【表 B - 1】

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	173
1-1A	329
1-2A	315
2	26
3	27
4	38
5	51
6	17
7	38
8	19
9	75
12	267
13	9
14	30
15	51
16	4
17	62
18	5
19	11
20	38
21	14
24	25
35	64
36	76
44	52
45	23

10

20

30

40

【表 B - 2】

51	526
56	68
57	27
57-1A	38
57-2A	19
64	394
68	51

10

【0644】

VEGFR2 ホスホELISA 検定

本発明の化合物は、*in vitro* 活性について次の検定で試験してもよい。

【0645】

成体ヒト臍静脈内皮細胞 (HUVEC) (カタログ番号 CC - 2519、Lonza) を、透明底 TC 処理 12 ウェルプレート (カタログ番号 665180、Greiner Bio-One) 中の EGM - 2 (カタログ番号 CC - 3162、Lonza) に、180,000 細胞 / ウェル (体積 1 mL) に播き、プレートを 37℃、5% CO₂ で 6 時間インキュベートした。培地を EBM - 2 (カタログ番号 CC - 3156、Lonza) + 0.1% BSA (カタログ番号 A8412、Sigma) と入れ替え、細胞をさらなる期間インキュベートした (37℃、5% CO₂ で終夜)。

20

【0646】

96 ウェル Maxi sorp イムノプレート (カタログ番号 439454、Nunc) を、100 μL の全 VEGFR2 捕捉抗体 (パーツ番号 841434、Human Total VEGFR2 / FLT4 ELISA Kit、カタログ番号 DYC1780、R&D Systems) または ホスホ VEGFR2 捕捉抗体 (パーツ番号 841419、ヒトホスホ VEGFR2 / FLT4 ELISA Kit、カタログ番号 DYC1766、R&D Systems) でコートした。プレートにカバーをかけ、室温で終夜インキュベートした。

30

【0647】

コート用抗体を払い除け、プレートを洗浄緩衝液 (リン酸緩衝食塩水 (137 mM の NaCl、2.7 nM の KCl、8.1 nM の Na₂HPO₄、1.5 mM の KH₂PO₄、pH 7.2 ~ 7.4)、0.05% Tween 20) で 3 回洗浄した。次いで、300 μL のブロッキング緩衝液 (1% v/v の PBS 中 BSA (カタログ番号 A8412、Sigma)) をウェルに加え、プレートを室温で 2 時間インキュベートした。ブロッキング溶液を払い除け、プレートを 3 回洗浄し、軽く叩いて乾かした。

40

【0648】

化合物連続希釈液を、EBM - 2 (カタログ番号 CC - 3156、Lonza) + 0.1% BSA (カタログ番号 A8412、Sigma) 中に、一定の 0.1% DMSO 濃度で調製した。427.5 μL のサンプルまたは媒体対照を細胞単層に加えた。細胞は、37℃、5% CO₂ で 1 時間処理する。50 ng/mL の組換えヒト VEGF (カタログ番号 293-VC、R&D Systems) をウェルに加え、プレートを 37℃、5% CO₂ でさらに 10 分間インキュベートした。

【0649】

培地および化合物を取り出し、細胞単層をダルベッコリン酸緩衝食塩水 (カタログ番号

50

21600-044、Invitrogen)で1回洗浄した。130 μ Lの溶解緩衝液をウェルに加え、細胞可溶化液を回収し、管に移し、氷上で保管した。Phosphosafe(商標)Extraction Reagent(カタログ番号71296、Merck)1mLあたり10 μ Lのプロテアーゼ阻害剤カクテル(カタログ番号P8340、Sigma-Aldrich)、10 μ LのPMSF(フッ化フェニルメタンスルホニル、カタログ番号P7626、Sigma-Aldrich、500mMのDMSO保存液として調製されたもの)を加えることにより、完全溶解緩衝液を調製した。

【0650】

次いで、回収したサンプルを、IC希釈剤#12(1%のNP-40、20nMのTris(pH8.0)、137mMのNaCl、10%のグリセロール、2mMのEDTA、1mMの活性化正バナジン酸ナトリウム)中に1:2希釈し、100 μ Lを、全およびホスホVEGFR2でコートし、ブロックし、洗浄した96ウェルプレートに移し、室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートを上述のとおり洗浄緩衝液で3回洗浄し、軽く叩いて乾かした。

10

【0651】

全VEGFR2の検出については、IC希釈剤#14(20mMのTris、137mMのCaCl₂、0.05%のTween20、0.1%のBSA)に希釈した検出抗体(Total VEGFR2 Detection Antibody Total VEGFR2キットのパーツ番号841435)100 μ Lをウェルに加え、プレートを室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートを洗浄緩衝液で3回洗浄し、軽く叩いて乾かした。IC希釈剤#14に希釈したストレプトアビジン-HRP(Streptavidin-HRP、Total VEGFR2キットのパーツ番号890803)100 μ Lをウェルに加え、室温で20分間インキュベートした後、上述のとおり洗浄した。100 μ Lの基質溶液(3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine(TMB)Liquid Substrate System for ELISA、カタログ番号T0440、Sigma-Aldrich)を加え、プレートを暗所にて室温で20分間インキュベートした後、50 μ Lの停止溶液(2M H₂SO₄)を加えた。

20

【0652】

450nmフィルターを装備したMultiskan AscentプレートリーダーおよびAscentソフトウェアを使用して、全VEGFR2レベルを定量化した。

30

【0653】

ホスホVEGFR2の検出については、検出抗体(Anti-Phospho-Tyrosine-HRP Detection Antibody、Phospho VEGFR2キットのパーツ番号841403)100 μ LをIC希釈剤14(20mMのTris、137mMのCaCl₂、0.05%のTween20、0.1%のBSA)に希釈し、ウェルに加え、プレートを室温で2時間インキュベートした。次いで、プレートを上述のとおり洗浄緩衝液で3回洗浄し、軽く叩いて乾かした。100 μ Lの基質溶液(3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine(TMB)Liquid Substrate System for ELISA、カタログ番号T0440、Sigma-Aldrich)を加え、プレートを暗所にて室温で20分間インキュベートした後、50 μ Lの停止溶液(2M H₂SO₄)を加えた。

40

【0654】

450nmフィルターを装備したMultiskan AscentプレートリーダーおよびAscentソフトウェアを使用して、ホスホVEGFR2レベルを定量化した。

【0655】

IC₅₀値は、次式：

【数 3】

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

【0656】

に従って、全 VEGFR2 に対するホスホ VEGFR2 のレベルをまず算出することにより求める。式中、SRP は、サンプル相対的ホスホレベルであり、SP は、ホスホ VEGFR2 読み値であり、ST は、全 VEGFR2 読み値である。

10

【0657】

次いで、媒体対照 (VEGF - A で刺激した) に対する各可溶化液についての阻害パーセント (%I) を、次式：

【数 4】

$$\%I = \frac{SRP_{媒体} - SRP_{試験}}{SRP_{媒体}} * 100$$

20

【0658】

に従って算出する。式中、SRP は、上で算出されるサンプル相対的ホスホレベルである。

【0659】

%I を化合物濃度に対してプロットし、シグモイド用量反応を使用して、データを、プロットされた曲線から求めた IC₅₀ と適合させた。

【0660】

VEGFR2 ホスホ ELISA 検定結果

30

【表 C - 1】

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	>10000
2	283
3	1789
4	2036
5	4083
6	6608
7	629
8	897
9	>10000
12	>10000
13	257
14	357
15	1996
16	46
17	393
18	21
19	248
20	1755
21	73
24A	209
35	3786
36	8171
44	138
45	370
56	2224
57	394

10

20

30

40

【表 C - 2】

57-1A	518
57-2A	382
68	4083

10

【0661】

P397Y - FAK 阻害 MSD プラットフォーム細胞バイオマーカー検定

本発明の化合物は、*in vitro* 活性について次の検定で試験してもよい。

【0662】

96 ウェルプレート（カタログ番号 MA6000、Meso Scale Discovery）を、PBS に予め希釈して 1 mg/mL の濃度にした 30 μ L / ウェルのマウスモノクローナル FAK 抗体 [63D5]（カタログ番号 ab72140、Abcam）でコートする。プレートを接着フィルムで密封し、4 で 16 時間インキュベートする。次いで、抗体をプレートから払い除け、3% [w/v] Blocker A（カタログ番号 R93AA-1、Meso Scale Discovery）150 μ L を加える。プレートを接着フィルムで密封し直し、中程度のスピードに設定したシェーカー上において室温で 2 時間インキュベートする。次いで、プレートを、50 mM の Tris-HCl pH 7.5、0.15 M の NaCl、および 0.02% の Tween-20 を含有する溶液で 3 回洗浄した後、以下に記載する細胞可溶化液を加える。

20

【0663】

化合物を処理する 2 日前に、細胞を T150 細胞培養フラスコに 1:2 に分け入れる。化合物を処理する前日に、20,000 個の細胞を含有する 200 μ L の培地を、 μ clear 白色透明底 TC 処理 96 ウェルマイクロタイタープレート（カタログ番号 655098、Greiner Bio-One）のすべてのウェルに播き、プレートを 37、5% CO₂ で 36 時間インキュベートする。DMSO 中に調製した連続希釈物から 1 μ L / ウェルの化合物を次いで加える。陰性対照ウェルには、化合物なしの同体積の DMSO を加え、陽性対照ウェルには、同体積の DMSO 中の対照化合物 2 μ M を加える。細胞は、37、5% CO₂ で 1 時間処理する。次いで、培地 / 化合物を払い除け、55 μ L / ウェルの氷冷完全溶解緩衝液を加える。完全溶解緩衝液は、不完全溶解緩衝液（150 mM の NaCl、20 mM の Tris-HCl pH 7.5、1 mM の EDTA、1 mM の EGTA、1% の Triton-X100）10 mL あたり 1 錠の PhosSTOP 完全ホスファターゼ阻害剤（カタログ番号 04906837001、Roche）および 1 錠の Complete, Mini 無 EDTA プロテアーゼ阻害剤（カタログ番号 04693159001、Roche）を加えることにより調製する。プレートを、5 分毎に 30 秒間高速で振盪しながら、氷上で 30 分間インキュベートする。40 μ L / ウェルの細胞可溶化液を、コート、ブロック、および洗浄した上述の 96 ウェルマイクロタイタープレートに移す。96 ウェルプレートを接着フィルムで密封し、4 で 16 時間インキュベートする。次いで、プレートを 50 mM の Tris-HCl pH 7.5、0.15 M の NaCl、および 0.02% の Tween-20 を含有する溶液で 3 回洗浄し、軽く叩いて乾かす。25 μ L / ウェルの検出溶液（1% [w/v] Blocker A（カタログ番号 R93AA-1、Meso Scale Discovery）、50 mM の Tris-HCl pH 7.5、0.15 M の NaCl、および 0.02% の Tween-20 中、1:600 のウサギポリクローナル FAK ホスホ Y397 抗体（カタログ番号 ab39967、Abcam）、1:1000 の抗ウサギスルホタグ抗体（カタログ番号 R32AB-1 Meso Scale Discovery）、および 1:40 の再構成 Block

30

40

50

erD - M (カタログ番号D609 - 0100、Rockland Immunochemicals for Research) 添加) を加え、プレートに接着フィルムで密封し直し、中程度のスピードに設定したプレートシェーカー上において室温で1時間インキュベートする。次いで、プレートを、50mMのTris - HCl pH7.5、0.15MのNaCl、および0.02%のTween - 20を含有する溶液で3回洗浄し、軽く叩いて乾かす。次いで、150μL/ウェルのRead Buffer T + Surfactant (カタログ番号R92TC - 1、Meso Scale Discovery) を加え、Meso Scale Discovery SECTOR Imager 6000機器を使用して、pFAK - 397レベルを定量化する。

【0664】

IC₅₀値は、同じプレート上の対照に対する各可溶化液についての阻害パーセント(%I) (%I = (S - CP) / (CN - CP) [ここで、Sは、サンプル結果であり、CNは、DMSOだけで処理した陰性対照の平均結果であり、CPは、2μMで処理した陽性対照の平均結果である]) をまず算出することにより求める。%Iを化合物濃度[I]に対してプロットし、データを、次式%I = (A + ((B - A) / (1 + ((C / [I])^D))) [ここで、Aは、下方の漸近線であり、Bは、上方の漸近線であり、Cは、IC₅₀値であり、Dは、傾斜係数である]を使用して適合させる。

【0665】

MDA - 231 - LNA細胞についてのP397Y - FAK阻害MSDプラットフォーム細胞バイオマーカー検定結果

【表D】

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	1178
2	80
3	672
4	>2000
16	1159
54	88
55	115
56	517

【0666】

B16F10黒色腫マウスモデル
生存中の研究

6~8週齢の雌BALB/c nu/nuマウスに、Matrigel (登録商標) 懸濁液中の4×10⁵個のネズミB16F10黒色腫細胞(ATCC CRL - 6475) を、耳において皮下接種する。接種後24時間で、経口胃管栄養によって1日2回14日間処置を開始する。健康、体重変化、ならびに耳の下へと跡を残す衛星病巣の外観および数について、動物を毎日モニターする。

【0667】

15日目に、マウスを屠殺し、耳を取り去り、4%パラホルムアルデヒド固定する。耳

は、PBSで2回洗浄してから撮影し、次いで、ホルマウント免疫組織化学分析に向けてPBS中で保管する。流入領域リンパ節（浅頸リンパ節）を除去し、転移巣の存在について調べ、撮影してからOTC培地中で凍結させる。

【0668】

原発巣サイズは、長さおよび幅を測定して求める。病巣体積は、次式（ $V = W \times L^2 / 2$ ）を使用して算出する。

【0669】

リンパ管および血管のホルマウント免疫組織化学法

パラホルムアルデヒド固定した耳の縁から軟骨を除去してから、耳を背側切片（原発巣を伴う）と腹側切片とに分ける。背側耳切片を、4 で1時間、0.3%のPBS中Triton-x100で透過処理した後、回転ホイール上にて、4 で終夜、1%BSA/0.3%Triton-x100/PBSでブロッキングする。

10

【0670】

次いで、回転ホイール上にて、4 で24時間、耳を一次抗体（Mouse LYVE-1 Biotinylated affinity 6402 purified pAb、R&D Systems、カタログ番号BAF2125またはRat Anti-mouse CD31（PECAM）Clone 390、eBioscience、カタログ番号14-0311）中でインキュベートした後、4 の0.3%Triton-x100/PBS中で6×1時間洗浄する。

【0671】

20

次いで、回転ホイール上にて、4 で24時間、耳を二次検出試薬（Streptavidin Cy3 Conjugate、Sigma-Aldrichカタログ番号S-6402またはAlexa Fluor 488 Goat Anti-Rat IgG（H+L）Antibody、Invitrogen Molecular Probesカタログ番号A11006）中でインキュベートした後、4 の0.3%Triton-x100/PBS中で6×1時間洗浄する。

【0672】

耳切片を20分間4%パラホルムアルデヒド固定し直し、次いで、PBSで2回洗浄してから、Prolong Gold antifade reagent with DAPI（Invitrogen Molecular Probesカタログ番号P36935）を用いて、ホルマウントスライドに載せる。

30

【0673】

DP72 CCDカメラおよび関連するソフトウェアを備えたOlympus BX51顕微鏡において、耳の標本画像を撮影する。

【0674】

Caki-1腫瘍モデル

6～8週齢の雌BALB/c nu/nuマウスに、ヒト腎臓がん細胞系Caki-1（ATCC HTB-46）を皮下（s.c.）注射する。細胞は、ダルベッコPBS（Sigma-Aldrich）に再懸濁し、 5×10^6 個の細胞を、第3乳房脂肪パッド付近に皮下注射する。腫瘍を 150 mm^3 の平均サイズに成長させてから、処置を開始する。処置は、種々の用量での反復経口胃管栄養からなるものに行うことができる。研究の間、腫瘍成長および動物の健康をモニターする。腫瘍成長は、腫瘍体積平均値として mm^3 で表す。動物を安楽死させ、腫瘍を切除して、免疫組織化学を使用するか、または別法として、ターゲット（リン酸化VEGFR3）のin situ阻害を定量化するために腫瘍可溶化液を使用するかのいずれかで、腫瘍内でのリンパ管および血管の発達ならびにターゲット関与（リン酸化VEGFR3）を含めた組織学的検査を行う。

40

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月17日(2015.6.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

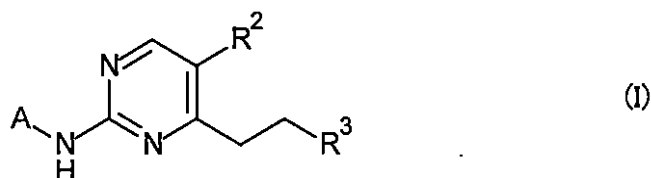
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、その立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、またはプロドラッグ：
【化 1】



[式中、

A は、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N、O、および S から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含んでおり、

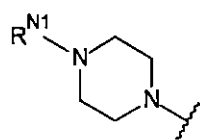
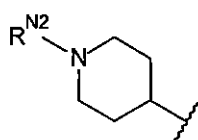
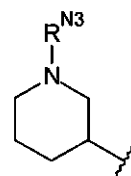
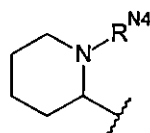
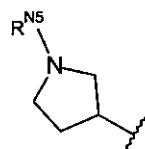
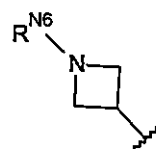
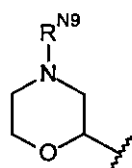
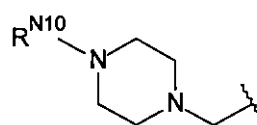
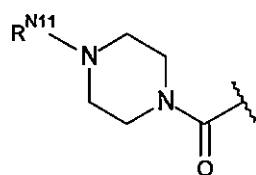
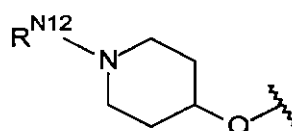
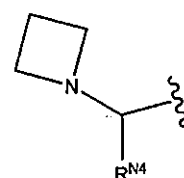
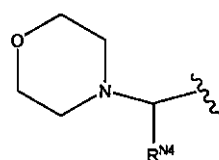
A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、NH 基に対して でない 1 個または 2 個の置換基 R^{1B} をさらに任意に有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、OH で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、 Z^3 は、H であり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合している N と一緒になって、少なくとも 1 個の N、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ～ 6 員ヘテロ環を形成している)、

(i i) $XNHZ^2$ (ここで、X は、 CMe_2 、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、およびオキセタニリジンから選択され、 Z^2 は、H、OH で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C(=O)OC_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)、

(i i i) $R^{1A1} \sim R^{1A13}$:

【化 2】

(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})(R^{1A5})(R^{1A6})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})(R^{1A10})(R^{1A11})(R^{1A12})(R^{1A13})

から選択される基（式中、

R^{N1}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₄シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₄シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択

され、

R^{N3} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4} は、Hおよび CH_3 から選択され、

R^{N5} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N6} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N7} および R^{N8} は、Hおよび CH_3 から独立に選択され、

R^{N9} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N10} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N11} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N12} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択される)

から選択され、

各 R^{1B} は、

(i) C_{1-3} アルキル、

(ii) CF_3 、

(iii) F、

(iv) Cl、

(v) O- (C_{1-3} アルキル)、

(vi) CN

から独立に選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5~10員ヘテロアリアル基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個、2個、または3個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、およびO- (C_{1-3} アルキル)から選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

(ii) F、

(iii) Cl、

(iv) O- (C_{1-3} アルキル)、

(v) CN、

(vi) =O、および

(vii) C(=O) C_{1-3} アルキル

から独立に選択され、

R^2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN、およびO- (C_{1-3} アルキル)から選択され、

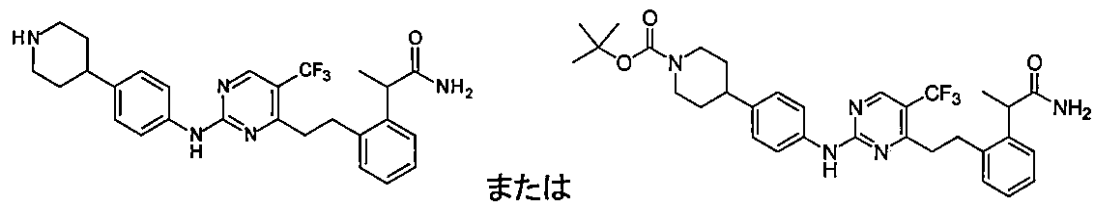
R^3 は、置換フェニルおよび置換6員ヘテロアリアル基から選択され、ヘテロアリアル環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでおり、

R^3 は、- C_2H_4 -基に対してまたはのいずれかである置換基 R^4 を有しており、F、メチル、および CF_3 から選択される別の置換基をさらに有していてもよく、

R^4 は、-Y-C(O)N(R^{N13}) Z^4 であり、Yは、-CHCH₃-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)₂-、および C_{3-5} シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hおよび CH_3 から選択され、 Z^4 は、H、 CH_3 、およびOCH₃から選択される]。

【請求項2】

【化 3】

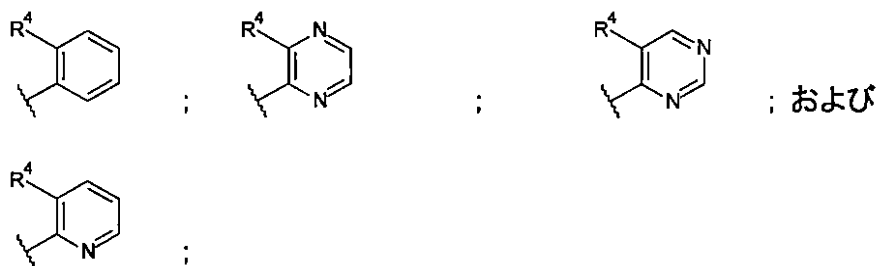


でないことを条件とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が、

【化 4】

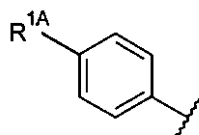


から選択され、

R^4 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}13})\text{Z}^4$ であり、

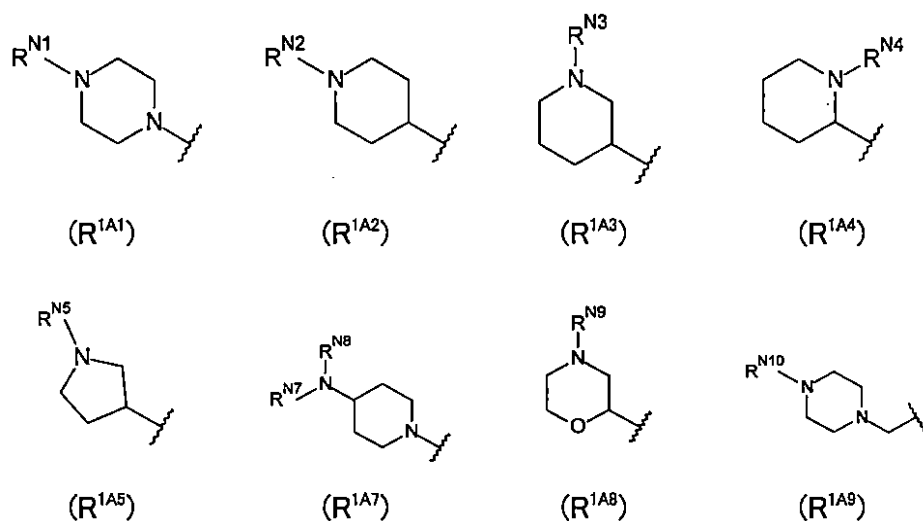
A が、

【化 5】



(ここで、 R^{1A} は、

【化 6】



から選択され、

R^{N1}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、

R^{N5}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

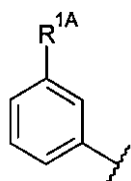
R^{N7}およびR^{N8}は、HおよびCH₃から独立に選択され、

R^{N9}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N10}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択される)

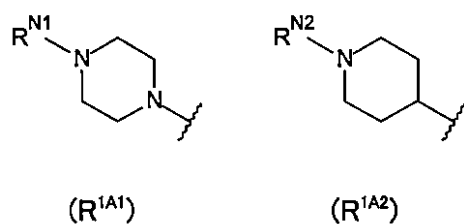
または

【化 7】



(ここで、R^{1A}は、

【化 8】



であり、

R^{N1} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N2} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)

の何れかであるとき、

R^2 が、 CF_3 、ハロ、 CF_2H 、および CN から選択されないことを条件とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

A がフェニルであるとき、Y が、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 5$ シクロアルキリデンから選択される、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

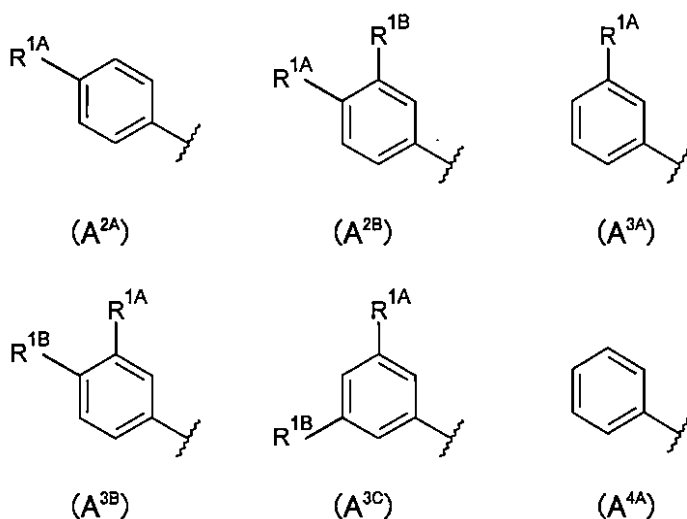
【請求項 5】

A が、任意に置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

A が、

【化 9】



から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

A が、任意に置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

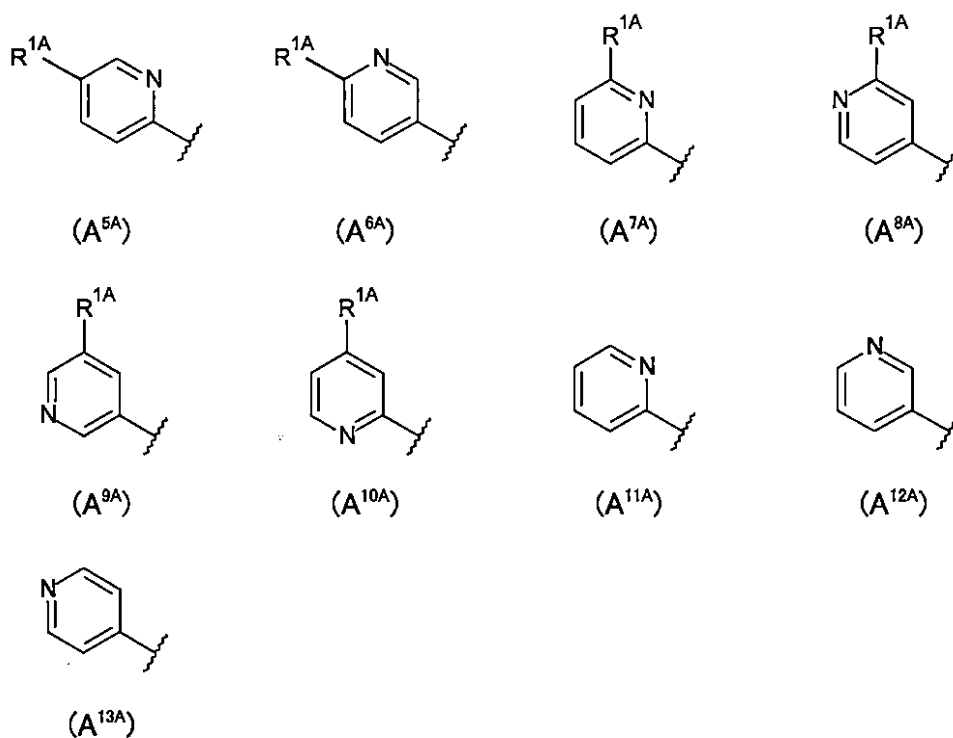
【請求項 8】

A が、任意に置換されていてもよいピリジルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

A が、

【化 1 0】

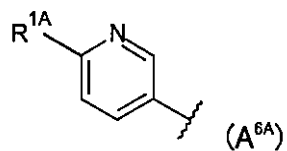


から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

A が

【化 1 1】



である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

A が、任意に置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

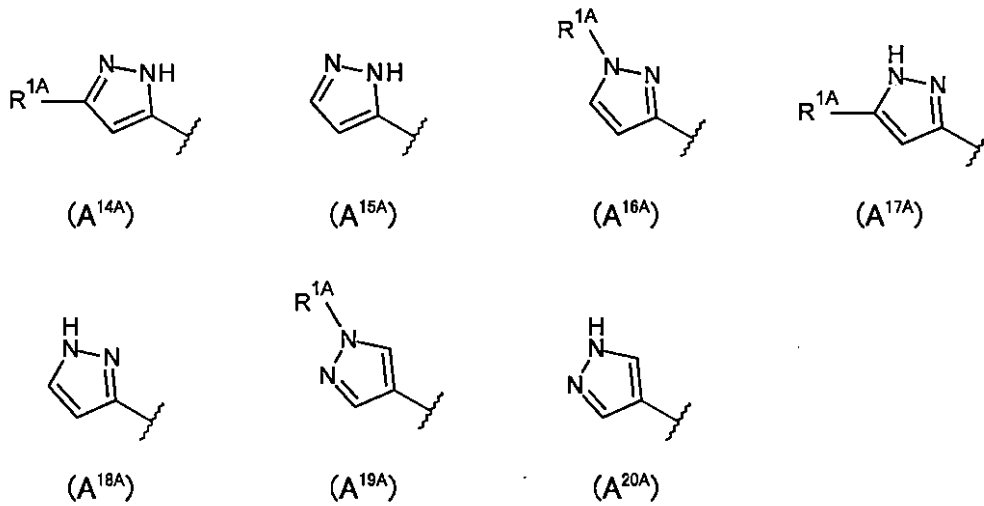
【請求項 1 2】

A が、任意に置換されていてもよいピラゾリルである、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

A が、

【化 1 2】

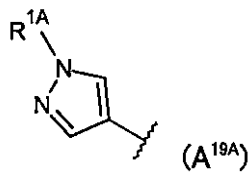


から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

A が

【化 1 3】

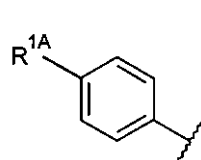
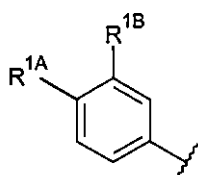
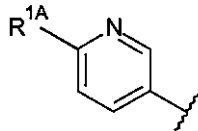
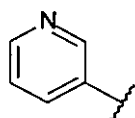
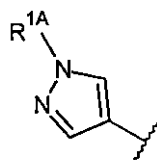
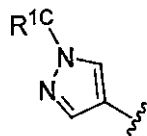


である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

A が、

【化 1 4】

(A^{2A})(A^{2B})(A^{6A})(A^{12A})(A^{19A})(A^{19A1})

から選択される、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ であり、 Z^1 が、H および CH_2CH_2OH から選択され、 Z^3 が H である、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ であり、 R^{C1} が、H およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ であり、 Z^1 が、H および CH_2CH_2OH から選択され、 Z^3 が H であり、 R^{C1} が、H およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{1A} が $XNHZ^2$ であり、 Z^2 が、H および $C(=O)OMe$ から選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^{1A} が $XNHZ^2$ であり、 X が、 CMe_2 、およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

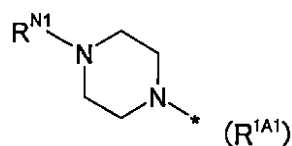
【請求項 21】

R^{1A} が $XNHZ^2$ であり、 Z^2 が、H および $C(=O)OMe$ から選択され、 X が、 CMe_2 およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^{1A} が、

【化 1 5】



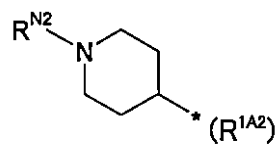
であり、 R^{N1} は、 $C(=O)Me$ 、H、メチル、またはエチルである、請求項 1 ~ 15 の

何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^{1A} が、

【化 1 6】

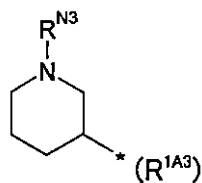


であり、 R^{N2} は、H、メチル、およびエチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^{1A} が、

【化 1 7】

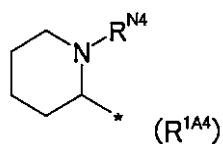


であり、 R^{N3} は、H およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^{1A} が、

【化 1 8】

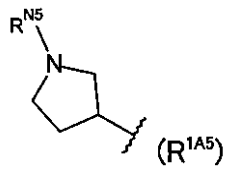


であり、 R^{N4} は、H およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^{1A} が、

【化 1 9】

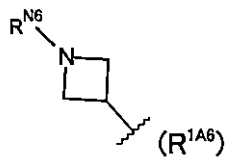


であり、 R^{N5} は、Hおよびメチルから選択される、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^{1A} が、

【化 2 0】

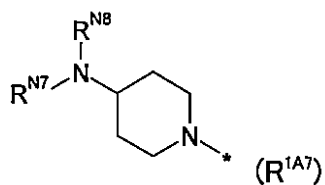


であり、 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択される、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^{1A} が、

【化 2 1】

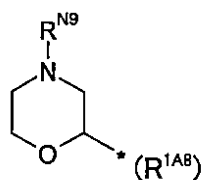


であり、 R^{N7} および R^{N8} は、両方ともHまたは両方ともメチルである、請求項1～15の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^{1A} が、

【化 2 2】

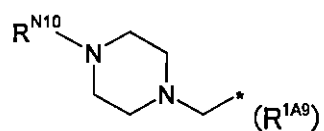


であり、 R^{N9} は、Hである、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^{1A} が、

【化 2 3】

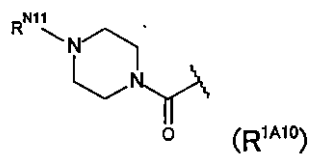


であり、 R^{N10} は、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^{1A} が、

【化 2 4】

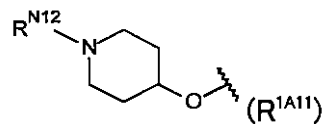


であり、 R^{N11} は、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^{1A} が、

【化 2 5】

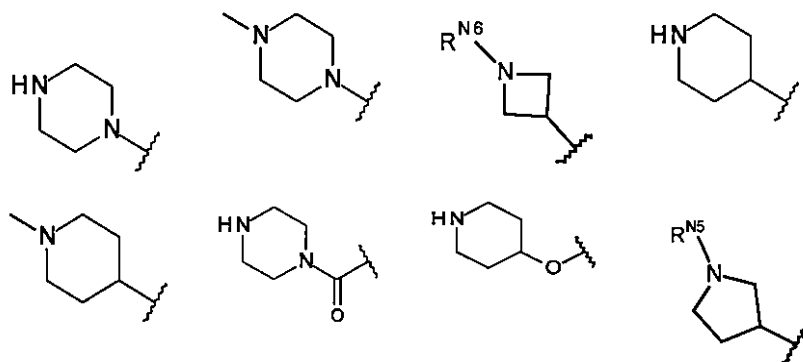


であり、 R^{N12} は、Hおよびメチルから選択される、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R^{1A} が、

【化 26】



から選択される、請求項 1 ~ 15 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

R^{1B} 置換基が A 上に存在しない、請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

R^{1B} がメチルである、請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

単一の R^{1B} 置換基が存在する、請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 37】

R^{1C} 置換基が A 上に存在しない、請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^{1C} がメチルまたは CF_3 である、請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

単一の R^{1C} 置換基が存在する、請求項 1 ~ 33 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R^2 が H、F、Cl、または $C_1 \sim 4$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN またはメトキシである、請求項 1 ~ 39 の何れか一項に記載の化合物。

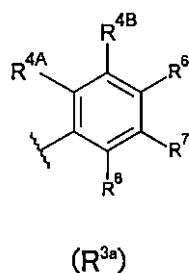
【請求項 41】

R^2 が Cl、メチルまたは CF_3 である、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

R^3 が、構造：

【化 2 7】



を有し、

R⁶、R⁷、およびR⁸は、H、F、メチル、およびCF₃から独立に選択され、R^{4A}およびR^{4B}の一方は、R⁴であり、R^{4A}およびR^{4B}の他方は、H、F、メチル、およびCF₃から選択される、請求項1～41の何れか一項に記載の化合物。

【請求項43】

R^{4A}およびR^{4B}の基のうちの1つがR⁴でなく、ならびにR⁶、R⁷、およびR⁸が、すべてHである、請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

R^{4A}およびR^{4B}の基のうちの1つがR⁴でなく、R⁶、R⁷、およびR⁸の基のうちの1つがHでない、請求項42に記載の化合物。

【請求項45】

Hでない基が、R⁶またはR⁷の何れかである、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

基R^{4A}がR⁴であり、R^{4B}、R⁶、R⁷、およびR⁸がすべてHである、請求項42に記載の化合物。

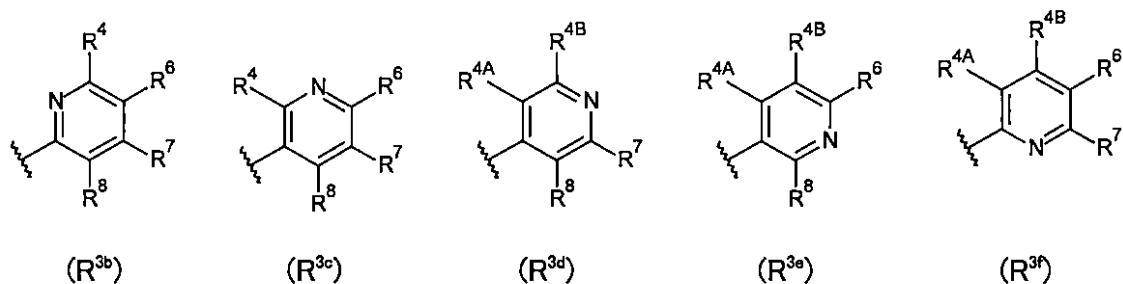
【請求項47】

R³が、置換6員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでいる、請求項1～41の何れか一項に記載の化合物。

【請求項48】

R³が、次の構造：

【化 2 8】



の 1 つから選択され、

R^6 、 R^7 、および R^8 (存在する場合) は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択され、 R^{4A} および R^{4B} (存在する場合) の一方は、 R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基 (存在する場合)、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 (存在する場合) が、すべて H である、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基 (存在する場合)、 R^6 、 R^7 、および R^8 (存在する場合) の 1 つが、H でない、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 51】

R^3 が、構造 R^{3d} および R^{3e} のものである、請求項 48 ~ 50 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

R^4 が、 $-C_2H_4-$ 基に対して である、請求項 1 ~ 51 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

R^4 が、 $-C_2H_4-$ 基に対して である、請求項 1 ~ 51 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

R^{N13} が、H または Me である、請求項 1 ~ 53 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

Z^4 が、H、Me、または OMe である、請求項 1 ~ 54 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

Y が、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3-5 シクロアルキリデンから選択される、請求項 1 ~ 55 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

Y が、 $CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3-4 シクロアルキリデン

【化 29】



(Y^a)



(Y^b)



(Y^c)

から選択される、請求項 1 ~ 55 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

Y が、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3-4 シクロアルキリデンから選択される、請求項 1 ~ 55 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

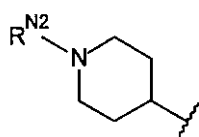
A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対して でな

い置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

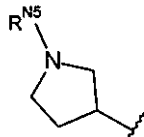
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、 H 、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、 H 、および $C(=O)OC_1 \sim 4$ アルキルもしくは $C(=O)Me$ で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキルから選択され、 Z^3 は、 H であり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合している N と一緒になって、1 個の N 、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ~ 6 員ヘテロ環を形成している)、

(i i i)

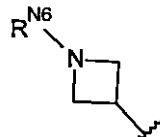
【化 30】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基 (式中、

R^{N2} は、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N5} は、 H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N6} は、 H である)

から選択され、

A が、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基であるとき、 A は、 NH 基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F 、 OH 、および $O - (C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ から選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_1 \sim 3$ アルキル、

(i i) $O - (C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ 、

(i i i) CN 、および

(i i i i) $C(=O)Me$

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、 Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_3 \sim 4$ シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、 H であり、 Z^4 は、 H である、

式 (I a) の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項 1 ~ 58 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

A が、 NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、 N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

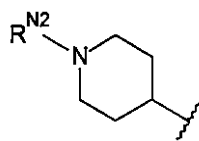
A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、 A は、 NH 基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、 H 、 $C_1 \sim 2$ アルキルから選択され、 Z

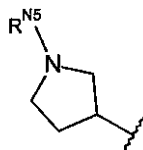
¹は、H、およびC(=O)OC₁₋₄アルキルもしくはC(=O)Meで置換されているC₁₋₃アルキルから選択され、Z³は、Hである)、

(i i i)

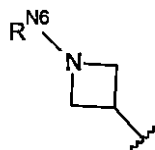
【化 3 1】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

R^{N2}は、H、C₁₋₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N5}は、HおよびC₁アルキルから選択され、

R^{N6}は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基R^{1C}をさらに任意に有していてもよく、各R^{1C}は、

(i) F、OH、およびO-(C₁₋₃アルキル)から独立に選択される1個~3個の置換基で任意に置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、

(i i) O-(C₁₋₃アルキル)、

(i i) CN、および

(i i i) C(=O)Me

から独立に選択され、

R²は、H、CH₃、およびCF₃から選択され、

R³は、置換フェニルであり、

R³は、-C₂H₄-基に対してまたはのいずれかである置換基R⁴を有しており、別の置換基Fをさらに有していてもよく、

R⁴は、-Y-C(O)N(R^{N13})Z⁴であり、Yは、-CHCH₃-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)₂-、およびC₃₋₄シクロアルキリデンから選択され、R^{N13}は、Hであり、Z⁴は、Hである、

式(Ib)の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項1~59の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6 1】

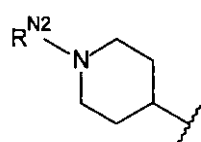
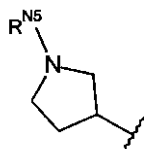
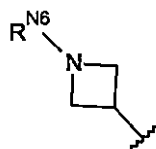
Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、

(i) CH(R^{C1})NZ¹Z³(ここで、R^{C1}はメチルであり、Z¹はHであり、Z³はHである)、

(i i i)

【化 3 2】

(R^{1A2})(R^{1A5})(R^{1A6})

から選択される基（式中、

R^{N2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N5} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H である）

から選択され、

A が、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基であるとき、A は、NH 基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、ハロおよび CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3 シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、H であり、 Z^4 は、H である、

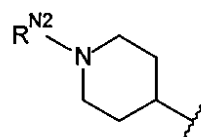
式 (Ic) の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項 1 ~ 60 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

A が、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基から選択され、ヘテロアリール環系は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでおり、

A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化 3 3】

(R^{1A2})

であり、

R^{N2} は、メチルであり、

A が、任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基であるとき、A は、NH 基に対して でない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、また 1 個または 2 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、Cl および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して である置換基 R^4 を有しており、別の置換基 F をさらに有していてもよく、

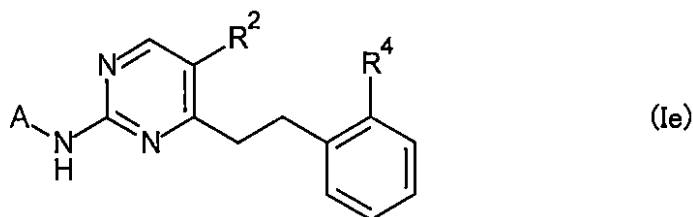
R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ および C_3 シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、H であり、 Z^4 は、H である、

式 (I d) の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、請求項 1 ~ 61 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

式 (I e) の化合物：

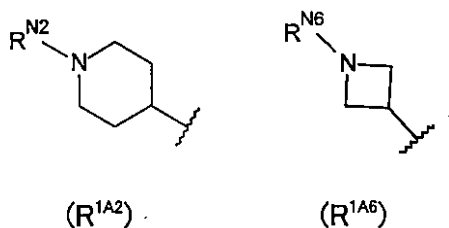
【化 34】



であり、式中、

A は、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジルから選択され、A は、NH 基に対して でない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化 35】



から選択される基から選択され、式中、

R^{N2} は、H およびメチルから選択され、

R^{N6} は、H およびメチルから選択され、

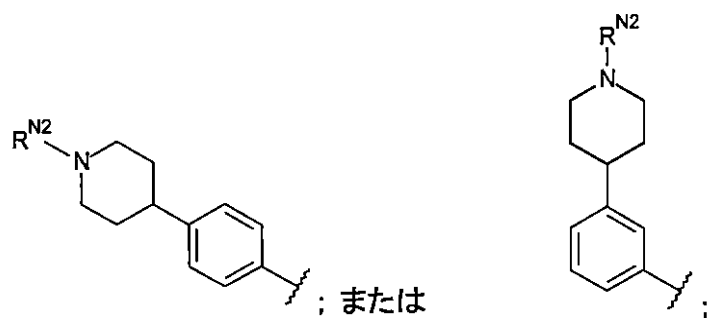
R^2 は、Cl、メチル、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $-Y-C(O)NH_2$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択され、

但し、

A が

【化 3 6】

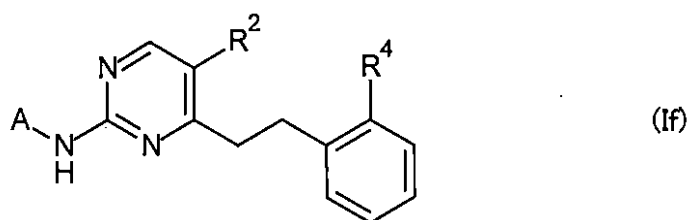


のいずれかであり、 R^2 がC1または CF_3 であるとき、 R^4 は、 $-CH(CH_3)C(O)NH_2$ でない、請求項1～58の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6 4】

式 (If) の化合物：

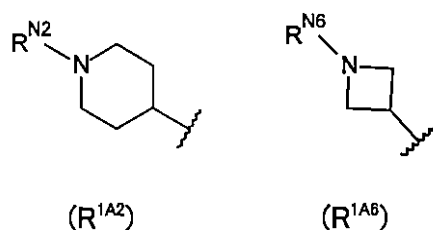
【化 3 7】



であり、式中、

Aは、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジルから選択され、Aは、NH基に対してでない1個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化 3 8】



から選択される基から選択され、式中、

R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N6} は、Hおよびメチルから選択され、

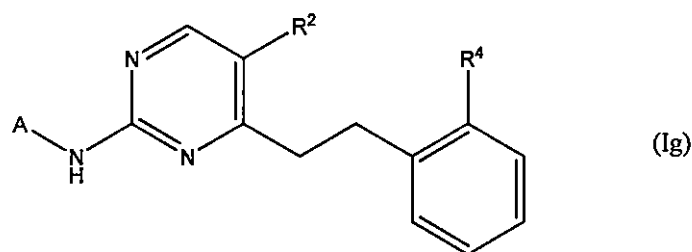
R^2 は、C1、メチル、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $-Y-C(O)NH_2$ であり、Yは、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、請求項1～58の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6 5】

式 (I g) の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ：

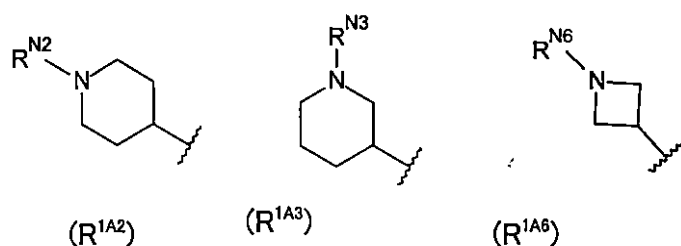
【化 3 9】



であり、式中、

A は、N および O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含んでいる、任意に置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリール基から選択され、A は、NH 基に対してでない 1 個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、 R^{1A2} 、 R^{1A3} 、および R^{1A6}

【化 4 0】



から選択され、式中、

R^{N2} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N3} は、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N6} は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され、

また CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 CH_2CF_3 、 CN 、 $C(=O)(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $CHCF_2$ 、 OCH_3 、 $CH(CH_3)NHCH_3$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル OH 、および $C_1 \sim 3$ アルキル OMe から選択される 1 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、

R^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、および CF_3 から選択され、

R^4 は、 $-Y-C(=O)NH_2$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、請求項 1 ~ 58 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

2 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) ブタンアミド (1)

：

1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2)

1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3)：

1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (アゼチジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (4)：

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (5)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (6)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (7)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (8)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (9)：

1 - (2 - (2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (10)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (オキサゾール - 2 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (11)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 5 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (12)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (13)：

1 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (14)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (15)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (16)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (17)：

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (18)：

1 - (2 - (2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (1 9) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 0) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 1) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 2) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 3) :

t e r t - ブチル (1 - (4 - ((4 - (2 - (1 - カルバモイルシクロプロピル) フェネチル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) エチル) カルバメート (2 4) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 5) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 6) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 7) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 8) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (2 9) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 0) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - シアノピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 1) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 2) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - アミノエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 3) :

1 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (3 4) :

2 - (2 - (2 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (3 5) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (3 6) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (3 7) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリ

ジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (38) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (39) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリミジン - 5 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (40) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (41) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (42) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (43) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - (1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (44) :

2 - (2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパンアミド (45) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (46) :

1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (47) :

1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (48) :

1 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (49) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (1 - アミノエチル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (50) :

2 - (2 - (2 - (5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (51) :

1 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド (52) :

1 - (3 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド (53) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (54) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (55) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェニル) プロパンアミド (56) :

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル

クロプロパンカルボキサミド (7 3) :
1 - (2 - (2 - (2 - ((6 - (1 - (アゼチジン - 1 - イル) エチル) ピリジン -
3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) エチル) フェ

ニル)シクロプロパンカルボキサミド(74):

1-(2-(2-(2-(6-(1-ホルホルノエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)エチル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド(75):

1-{2-[2-(5-クロロ-2-{[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)エチル]フェニル}シクロプロパンカルボキサミド(76):および

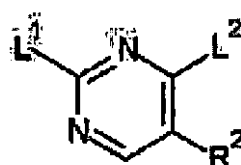
1-{2-[2-(5-クロロ-2-{[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)エチル]フェニル}シクロプロパンカルボキサミド(77)、

またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

【請求項67】

請求項1~66の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの調製方法であって、
式F1の化合物

【化41】



F1

を、式A-NH₂の化合物と反応させて基L¹を置き換えて、式H-C-R³の化合物と反応させて基L²を置き換える、または

式H-C-R³の化合物と反応させて基L²を置き換えて、式A-NH₂の化合物と反応させて基L¹を置き換えることを含み

R²、A、およびR³は、請求項1の式(I)において規定したとおりであり、L¹およびL²は脱離基である、調製方法。

【請求項68】

請求項1~66の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグを含む医薬薬剤。

【請求項69】

請求項1~66の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物。

【請求項70】

療法の方法において使用するための、請求項1~66の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項68に記載の薬剤、または請求項69に記載の組成物。

【請求項71】

VEGFR3の阻害によって寛解する疾患を治療するための医薬の調製における、請求項1~66の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項68に記載の薬剤、または請求項69に記載の組成物の使用。

【請求項 7 2】

がん治療のための医薬の調製における、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 7 3】

VEGFR3 の阻害によって寛解する疾患の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

がん治療の方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

ヒトまたは動物身体の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 6】

VEGFR3 を *in vitro* または *in vivo* で阻害する方法であって、細胞を、有効量の、請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物と接触させることを含む方法。

【請求項 7 7】

前記がんが、黒色腫、乳がん、および頭頸部がんから選択される、請求項 7 2 に記載の使用、または請求項 7 4 に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

【請求項 7 8】

請求項 1 ~ 6 6 の何れか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、請求項 6 8 に記載の薬剤、または請求項 6 9 に記載の組成物と、抗腫瘍剤とを含む抗がん治療。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 6 7 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 6 7 4】

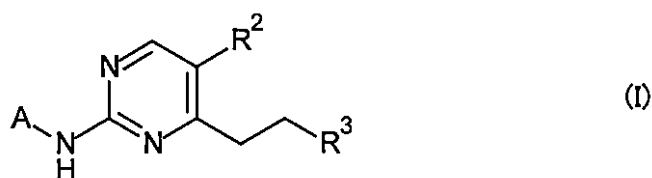
C a k i - 1 腫瘍モデル

6 ~ 8 週齢の雌 B A L B / c n u / n u マウスに、ヒト腎臓がん細胞系 C a k i - 1 (A T C C H T B - 4 6) を皮下 (s . c .) 注射する。細胞は、ダルベッコ P B S (S i g m a - A l d r i c h) に再懸濁し、 5×10^6 個の細胞を、第 3 乳房脂肪パッド付近に皮下注射する。腫瘍を 150 mm^3 の平均サイズに成長させてから、処置を開始する。処置は、種々の用量での反復経口胃管栄養からなるものに行うことができる。研究の間、腫瘍成長および動物の健康をモニターする。腫瘍成長は、腫瘍体積平均値として mm^3 で表す。動物を安楽死させ、腫瘍を切除して、免疫組織化学を使用するか、または別法として、ターゲット (リン酸化 V E G F R 3) の *in situ* 阻害を定量化するために腫瘍可溶化液を使用するかのいずれかで、腫瘍内でのリンパ管および血管の発達ならびにターゲット関与 (リン酸化 V E G F R 3) を含めた組織学的検査を行う。

以下に本願発明の態様を付記する。

1 . 式 (I) の化合物、その異性体、塩、溶媒和物、保護形態、またはプロドラッグ：

【化 184】



[式中、

A は、NH 基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、N、O、および S から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含んでおり、

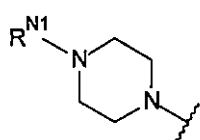
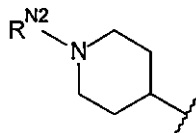
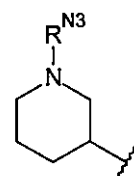
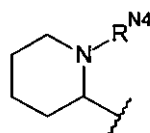
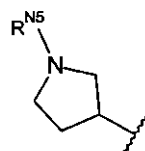
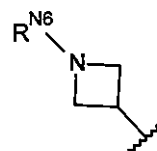
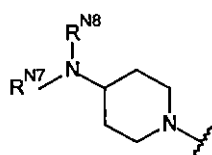
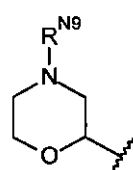
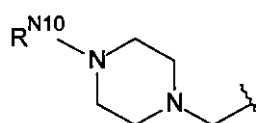
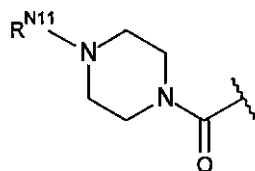
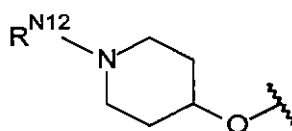
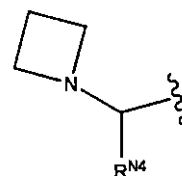
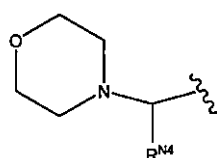
A が、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、A は、NH 基に対して でない置換基 R^{1A} を有していてもよく、NH 基に対して でない 1 個または 2 個の置換基 R^{1B} をさらに任意に有していてもよく、 R^{1A} は、

(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 C_{1-2} アルキルから選択され、 Z^1 は、H、OH で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、 Z^3 は、H であり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合している N と一緒になって、少なくとも 1 個の N、および任意に 1 個の O を含んでいる 4 ～ 6 員ヘテロ環を形成している)、

(ii) $XNHZ^2$ (ここで、X は、 CMe_2 、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、およびオキセタニリジンから選択され、 Z^2 は、H、OH で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 $C(=O)OC_{1-3}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)、

(iii) $R^{1A1} \sim R^{1A13}$:

【化 1 8 5】

(R^{1A1})(R^{1A2})(R^{1A3})(R^{1A4})(R^{1A5})(R^{1A6})(R^{1A7})(R^{1A8})(R^{1A9})(R^{1A10})(R^{1A11})(R^{1A12})(R^{1A13})

から選択される基（式中、

R^{N1}は、H、C_{1~4}アルキル、C_{3~4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C_{1~4}アルキル、C_{3~4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C_{1~4}アルキル、C_{3~4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、

R^{N5}は、H、C_{1~4}アルキル、C_{3~4}シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N6} は、H、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N7} および R^{N8} は、Hおよび CH_3 から独立に選択され、

R^{N9} は、H、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N10} は、H、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N11} は、H、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N12} は、H、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim4}$ シクロアルキル、およびC(=O)Meから選択される)

から選択され、

各 R^{1B} は、

(i) $C_{1\sim3}$ アルキル、

(ii) CF_3 、

(iii) F、

(iv) Cl、

(v) O-($C_{1\sim3}$ アルキル)、

(vi) CN

から独立に選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5～10員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個、2個、または3個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、およびO-($C_{1\sim3}$ アルキル)から選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい $C_{1\sim3}$ アルキル、

(ii) F、

(iii) Cl、

(iv) O-($C_{1\sim3}$ アルキル)、

(v) CN、

(vi) =O、および

(vii) C(=O) $C_{1\sim3}$ アルキル

から独立に選択され、

R^2 は、H、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CN、およびO-($C_{1\sim3}$ アルキル)から選択され、

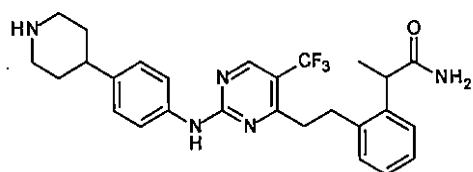
R^3 は、置換フェニルおよび置換6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでおり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、F、メチル、および CF_3 から選択される別の置換基をさらに有していてもよく、

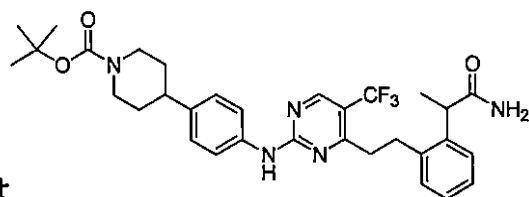
R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_{3\sim5}$ シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hおよび CH_3 から選択され、 Z^4 は、H、 CH_3 、および OCH_3 から選択される]。

2 .

【化 1 8 6】



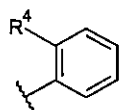
または



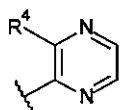
でないことを条件とする、1に記載の化合物。

3. R^3 が、

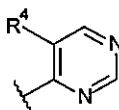
【化 1 8 7】



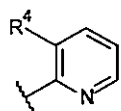
;



;



; および



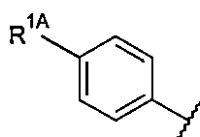
;

から選択され、

R^4 は、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}13})\text{Z}^4$ であり、

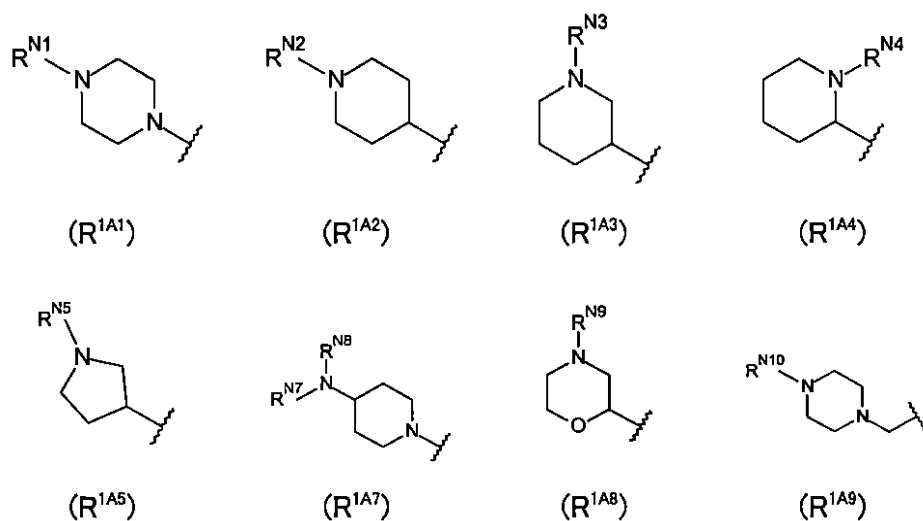
Aが、

【化 1 8 8】



(ここで、 R^{1A} は、

【化 1 8 9】



から選択され、

R^{N1}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N2}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N3}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N4}は、HおよびCH₃から選択され、

R^{N5}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

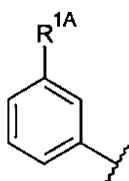
R^{N7}およびR^{N8}は、HおよびCH₃から独立に選択され、

R^{N9}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択され、

R^{N10}は、H、C₁~₃アルキル、およびC(=O)Meから選択される)

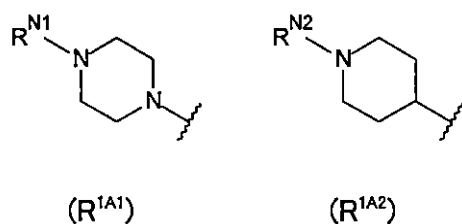
または

【化 1 9 0】



(ここで、R^{1A}は、

【化 1 9 1】



であり、

R^{N1} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N2} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択される)

の何れかであるとき、

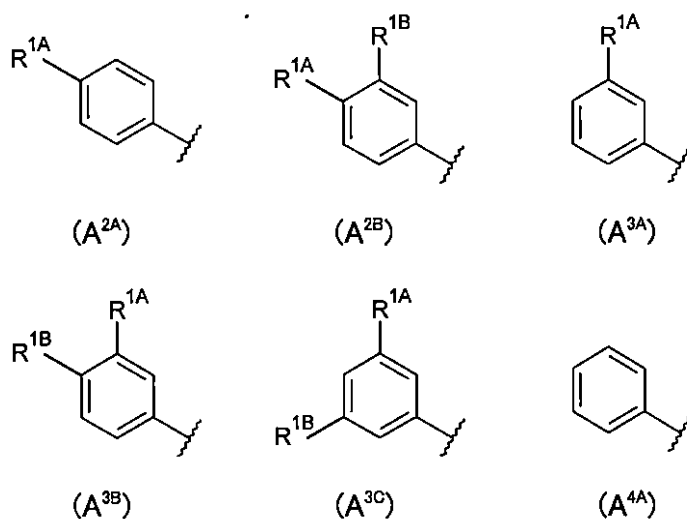
R^2 が、 CF_3 、ハロ、 CF_2H 、および CN から選択されないことを条件とする、1 に記載の化合物。

4. A がフェニルであるとき、Y が、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および $C_{3\sim5}$ シクロアルキリデンから選択される、1～3 の何れか 1 に記載の化合物。

5. A が、任意に置換されていてもよいフェニルである、1～4 の何れか 1 に記載の化合物。

6. A が、

【化 1 9 2】



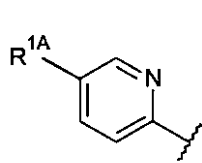
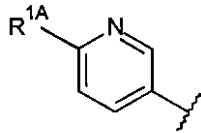
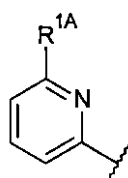
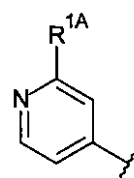
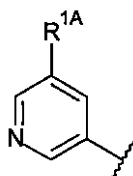
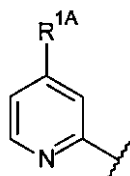
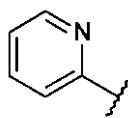
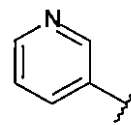
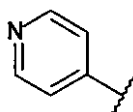
から選択される、5 に記載の化合物。

7. A が、任意に置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール基である、1～3 の何れか 1 に記載の化合物。

8. A が、任意に置換されていてもよいピリジルである、7 に記載の化合物。

9. A が、

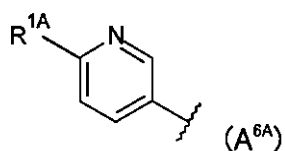
【化 1 9 3】

(A^{5A})(A^{6A})(A^{7A})(A^{8A})(A^{9A})(A^{10A})(A^{11A})(A^{12A})(A^{13A})

から選択される、8に記載の化合物。

10. Aが

【化 1 9 4】

(A^{6A})

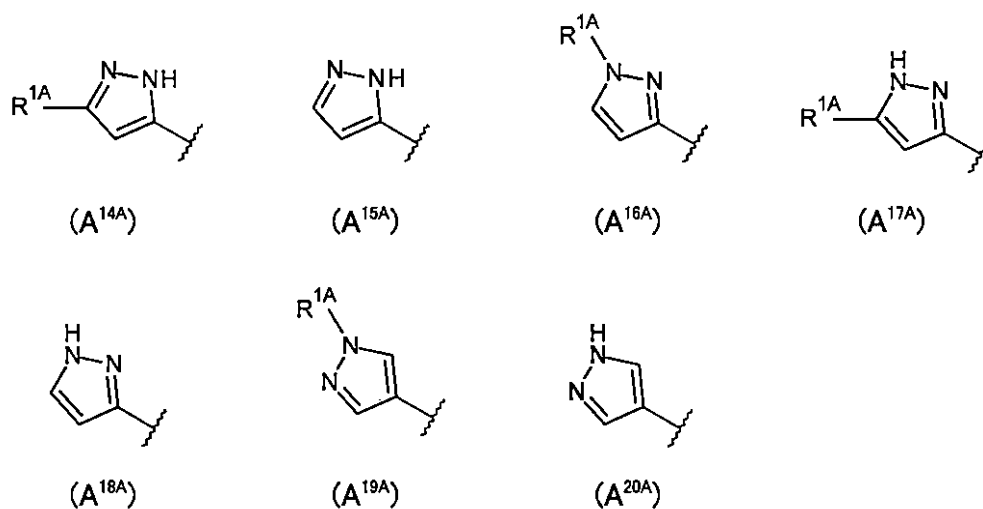
である、9に記載の化合物。

11. Aが、任意に置換されていてもよい5員ヘテロアリール基である、1～3の何れか1に記載の化合物。

12. Aが、任意に置換されていてもよいピラゾリルである、11に記載の化合物。

13. Aが、

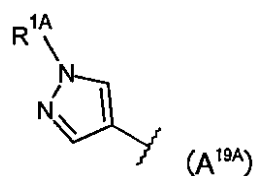
【化 1 9 5】



から選択される、1 2 に記載の化合物。

1 4 . A が

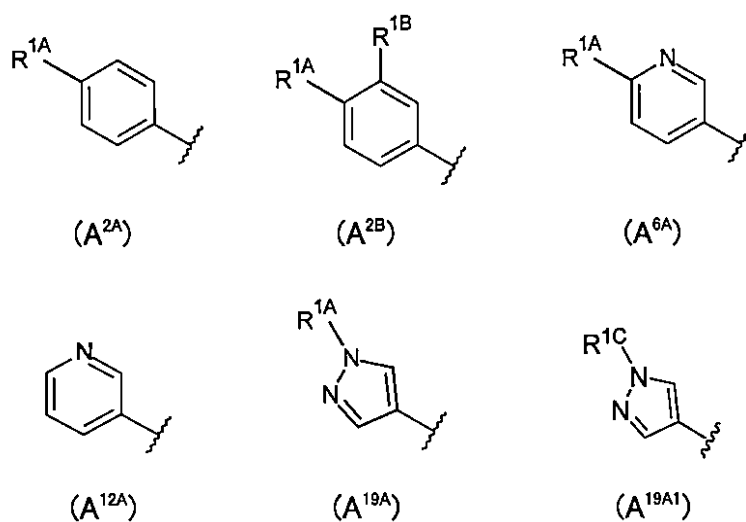
【化 1 9 6】



である、1 3 に記載の化合物。

1 5 . A が、

【化 1 9 7】



から選択される、1 ~ 3 の何れか 1 に記載の化合物。

16. R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ であり、 Z^1 が、Hおよび CH_2CH_2OH から選択され、 Z^3 がHである、1～15の何れか1に記載の化合物。

17. R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ であり、 R^{C1} が、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

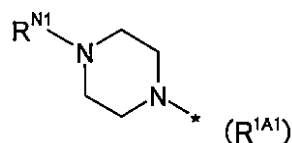
18. R^{1A} が $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ であり、 Z^1 が、Hおよび CH_2CH_2OH から選択され、 Z^3 がHであり、 R^{C1} が、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

19. R^{1A} が $XNHZ^2$ であり、 Z^2 が、Hおよび $C(=O)OMe$ から選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

20. R^{1A} が $XNHZ^2$ であり、Xが、 CM_e_2 、およびシクロブチリデンから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

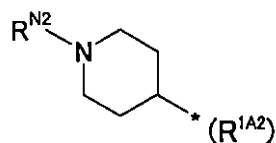
21. R^{1A} が $XNHZ^2$ であり、 Z^2 が、Hおよび $C(=O)OMe$ から選択され、Xが、 CM_e_2 およびシクロブチリデンから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

22. R^{1A} が、
【化198】



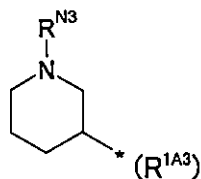
であり、 R^{N1} は、 $C(=O)Me$ 、H、メチル、またはエチルである、1～15の何れか1に記載の化合物。

23. R^{1A} が、
【化199】



であり、 R^{N2} は、H、メチル、およびエチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

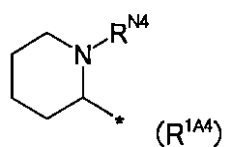
24. R^{1A} が、
【化200】



であり、 R^{N3} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

25. R^{1A} が、

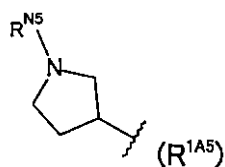
【化 2 0 1】



であり、 R^{N4} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

26. R^{1A} が、

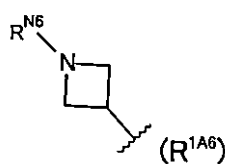
【化 2 0 2】



であり、 R^{N5} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

27. R^{1A} が、

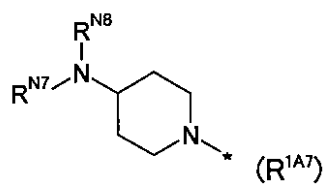
【化 2 0 3】



であり、 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

28. R^{1A} が、

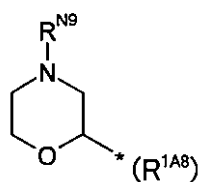
【化 2 0 4】



であり、 R^{N7} および R^{N8} は、両方ともHまたは両方ともメチルである、1～15の何れか1に記載の化合物。

29. R^{1A} が、

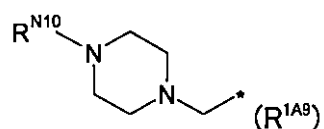
【化 2 0 5】



であり、 R^{N9} は、Hである、1～15の何れか1に記載の化合物。

30. R^{1A} が、

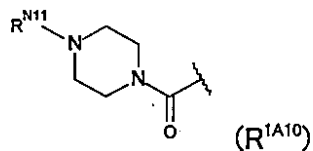
【化 2 0 6】



であり、 R^{N10} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物

31. R^{1A} が、

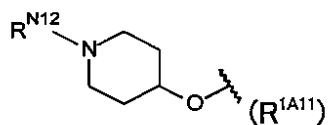
【化 2 0 7】



であり、 R^{N11} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物

32. R^{1A} が、

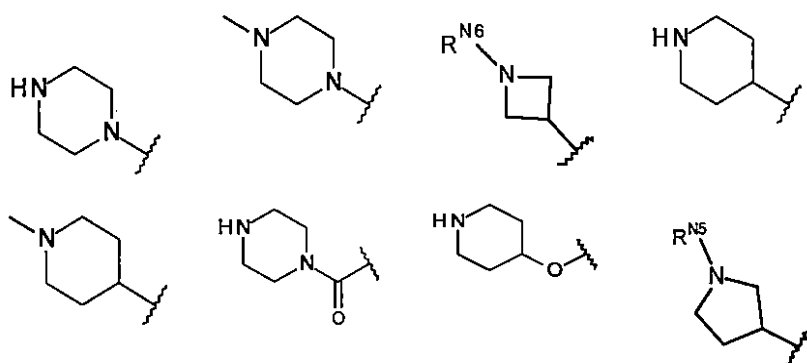
【化 2 0 8】



であり、 R^{N12} は、Hおよびメチルから選択される、1～15の何れか1に記載の化合物

33. R^{1A} が、

【化 2 0 9】



から選択される、1～15の何れか1に記載の化合物。

34． R^{1B} 置換基がA上に存在しない、1～33の何れか1に記載の化合物。

35． R^{1B} がメチルである、1～33の何れか1に記載の化合物。

36．単一の R^{1B} 置換基が存在する、1～33の何れか1に記載の化合物。

37． R^{1C} 置換基がA上に存在しない、1～33の何れか1に記載の化合物。

38． R^{1C} がメチルまたは CF_3 である、1～33の何れか1に記載の化合物。

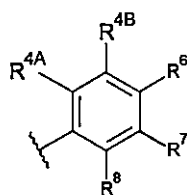
39．単一の R^{1C} 置換基が存在する、1～33の何れか1に記載の化合物。

40． R^2 がH、F、Cl、または C_{1-4} アルキル、 CF_3 、 CF_2H 、CNまたはメトキシである、1～39の何れか1に記載の化合物。

41． R^2 がCl、メチルまたは CF_3 である、40に記載の化合物。

42． R^3 が、構造：

【化 2 1 0】



(R^{3a})

を有し、

R^6 、 R^7 、および R^8 は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択され、 R^{4A} および R^{4B} の一方は、 R^4 であり、 R^{4A} および R^{4B} の他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される、1～41の何れか1に記載の化合物。

43． R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 が、す

べてHである、42に記載の化合物。

44. R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基、 R^6 、 R^7 、および R^8 の1つがHでない、42に記載の化合物。

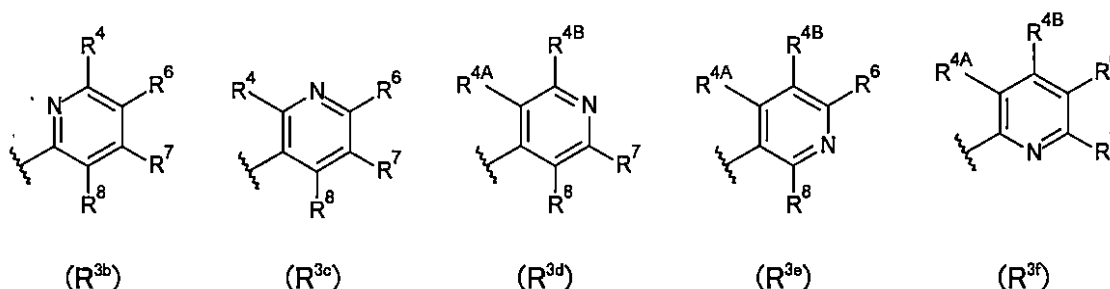
45. Hでない基が、 R^6 または R^7 の何れかである、44に記載の化合物。

46. 基 R^{4A} が R^4 であり、 R^{4B} 、 R^6 、 R^7 、および R^8 がすべてHである、42に記載の化合物。

47. R^3 が、置換6員ヘテロアリール基であり、ヘテロアリール環系は、1または2個のNヘテロ原子を含んでいる、1~41の何れか1に記載の化合物。

48. R^3 が、次の構造：

【化211】



の1つから選択され、

R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）は、H、F、メチル、および CF_3 から独立に選択され、 R^{4A} および R^{4B} （存在する場合）の一方は、 R^4 であり、他方は、H、F、メチル、および CF_3 から選択される、47に記載の化合物。

49. R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基（存在する場合）、ならびに R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）が、すべてHである、48に記載の化合物。

50. R^{4A} および R^{4B} のうちの R^4 でないほうの基（存在する場合）、 R^6 、 R^7 、および R^8 （存在する場合）の1つが、Hでない、48に記載の化合物。

51. R^3 が、構造 R^{3d} および R^{3e} のものである、48~50の何れか1に記載の化合物

52. R^4 が、 $-C_2H_4-$ 基に対してである、1~51の何れか1に記載の化合物。

53. R^4 が、 $-C_2H_4-$ 基に対してである、1~51の何れか1に記載の化合物。

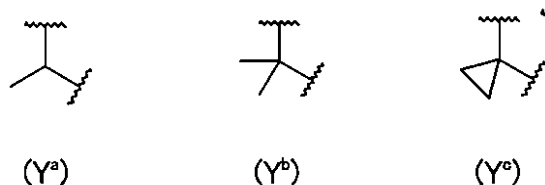
54. R^{N13} が、HまたはMeである、1~53の何れか1に記載の化合物。

55. Z^4 が、H、Me、またはOMeである、1~54の何れか1に記載の化合物。

56. Yが、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_{3-5} シクロアルキリデンから選択される、1~55の何れか1に記載の化合物。

57. Yが、 $CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_{3-4} シクロアルキリデン

【化212】



から選択される、1～55の何れか1に記載の化合物。

58. Yが、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、および $\text{C}_3\sim 4$ シクロアルキリデンから選択される、1～55の何れか1に記載の化合物。

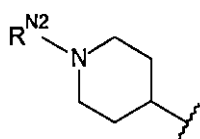
59. Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

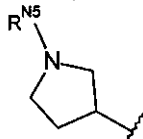
(i) $\text{CH}(\text{R}^{C1})\text{NZ}^1\text{Z}^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 $\text{C}_1\sim 2$ アルキルから選択され、 Z^1 は、H、および $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\sim 4$ アルキルもしくは $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ で置換されている $\text{C}_1\sim 3$ アルキルから選択され、 Z^3 は、Hであり、または Z^1 および Z^3 は、これらが結合しているNと一緒に、1個のN、および任意に1個のOを含んでいる4～6員ヘテロ環を形成している)、

(iii)

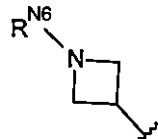
【化213】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

R^{N2} は、H、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、および $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ から選択され、

R^{N5} は、Hおよび $\text{C}_1\sim 4$ アルキルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) F、OH、および $\text{O}-(\text{C}_1\sim 3\text{アルキル})$ から選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、

(ii) $\text{O}-(\text{C}_1\sim 3\text{アルキル})$ 、

(iii) CN、および

(iii) $\text{C}(=\text{O})\text{Me}$

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 基に対してまたはのいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基Fをさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-\text{Y}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{N13})\text{Z}^4$ であり、Yは、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、および $\text{C}_3\sim 4$ シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は

、Hであり、 Z^4 は、Hである、

式(I a)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、1～58の何れか1に記載の化合物。

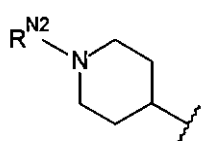
60. Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

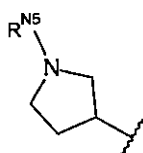
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} は、H、 C_{1-2} アルキルから選択され、 Z^1 は、H、および $C(=O)OC_{1-4}$ アルキルもしくは $C(=O)Me$ で置換されている C_{1-3} アルキルから選択され、 Z^3 は、Hである)、

(iii)

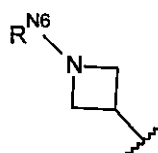
【化214】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

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

R^{N5} は、Hおよび C_1 アルキルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は

(i) F、OH、およびO- (C_{1-3} アルキル)から独立に選択される1個～3個の置換基で任意に置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、

(ii) O- (C_{1-3} アルキル)、

(iii) CN、および

(iii) $C(=O)Me$

から独立に選択され、

R^2 は、ハロ、 CH_3 、および CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基Fをさらに有していてもよく、

R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_{3-4} シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hであり、 Z^4 は、Hである、

式(I b)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、1～59の何れか1に記載の化合物。

61. Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意

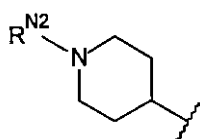
に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

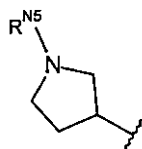
(i) $CH(R^{C1})NZ^1Z^3$ (ここで、 R^{C1} はメチルであり、 Z^1 はHであり、 Z^3 はHである)、

(iii)

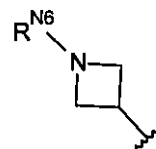
【化215】



(R^{1A2})



(R^{1A5})



(R^{1A6})

から選択される基(式中、

R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N5} は、Hおよびメチルから選択され、

R^{N6} は、Hである)

から選択され、

Aが、任意に置換されていてもよい5または6員ヘテロアリール基であるとき、Aは、NH基に対してでない単一の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、上で規定したとおりであり、かつ1個または2個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C} は、

(i) CH_3 または CF_3

から独立に選択され、

R^2 は、ハロおよび CF_3 から選択され、

R^3 は、置換フェニルであり、

R^3 は、 $-C_2H_4-$ 基に対して または のいずれかである置換基 R^4 を有しており、別の置換基Fをさらに有していてもよく、

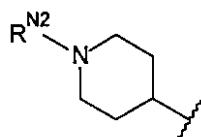
R^4 は、 $-Y-C(O)N(R^{N13})Z^4$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、および C_3 シクロアルキリデンから選択され、 R^{N13} は、Hであり、 Z^4 は、Hである、

式(Ic)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグである、1~60の何れか1に記載の化合物。

62. Aが、NH基に芳香族環炭素原子を介して連結している、置換フェニルおよび任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基から選択され、ヘテロアリール環系は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでおり、

Aが、任意に置換されていてもよいフェニルであるとき、Aは、NH基に対してでない置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、

【化 2 1 6】

(R^{1A2})

であり、

R^{N2}は、メチルであり、

A が、任意に置換されていてもよいピラゾリルまたはピリジル基であるとき、A は、N
H 基に対して でない単一の置換基 R^{1A}を有していてもよく、R^{1A}は、上で規定したとあ
りであり、また 1 個または 2 個の置換基 R^{1C}をさらに任意に有していてもよく、各 R^{1C}は

、

(i) C H₃または C F₃

から独立に選択され、

R²は、C₁および C F₃から選択され、R³は、置換フェニルであり、

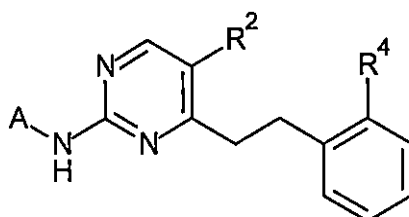
R³は、- C₂H₄- 基に対して である置換基 R⁴を有しており、別の置換基 F をさらに
有していてもよく、

R⁴は、- Y - C (O) N (R^{N13}) Z⁴であり、Y は、- C H C H₃- および C₃シクロ
アルキリデンから選択され、R^{N13}は、H であり、Z⁴は、H である、

式 (I d) の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッ
グである、1 ~ 6 1 の何れか 1 に記載の化合物。

6 3 . 式 (I e) の化合物：

【化 2 1 7】

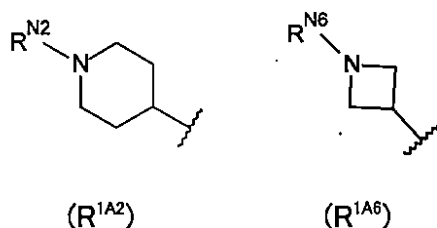


(Ie)

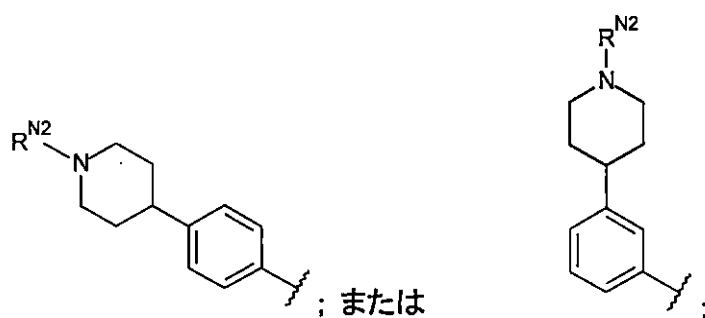
であり、式中、

A は、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジ

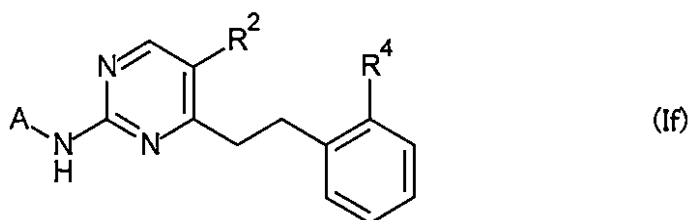
ルから選択され、Aは、NH基に対してでない1個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、
 R^{1A} は、
 【化218】



から選択される基から選択され、式中、
 R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、
 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択され、
 R^2 は、C1、メチル、および CF_3 から選択され、
 R^4 は、 $-Y-C(O)NH_2$ であり、Yは、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択され、
 但し、
 Aが
 【化219】

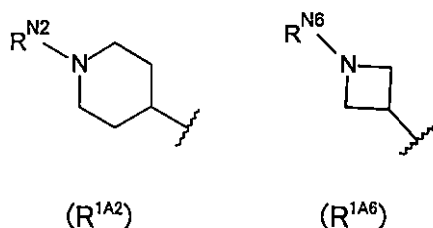


のいずれかであり、 R^2 がC1または CF_3 であるとき、 R^4 は、 $-CH(CH_3)C(O)NH_2$ でない、1~58の何れか1に記載の化合物。
 64. 式(I f)の化合物：
 【化220】

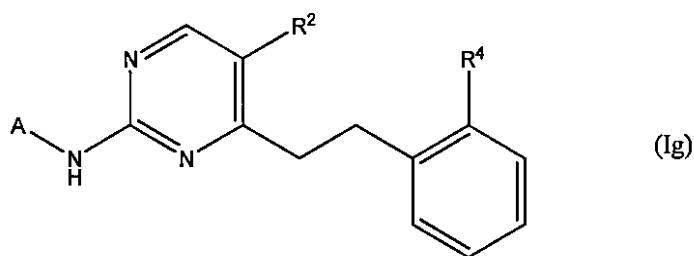


であり、式中、
 Aは、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいピリジ

ルから選択され、Aは、NH基に対してでない1個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、
 R^{1A} は、
 【化221】

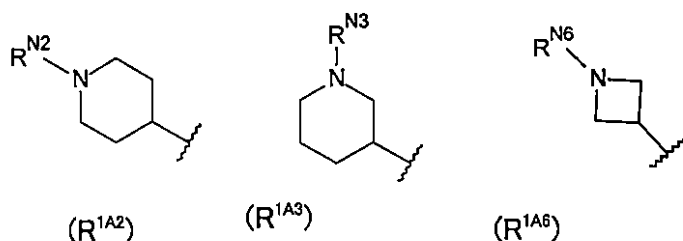


から選択される基から選択され、式中、
 R^{N2} は、Hおよびメチルから選択され、
 R^{N6} は、Hおよびメチルから選択され、
 R^2 は、Cl、メチル、および CF_3 から選択され、
 R^4 は、 $-Y-C(O)NH_2$ であり、Yは、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、
 およびシクロブチリデンから選択される、1~58の何れか1に記載の化合物。
 65. 式(Ig)の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロ
 ドラッグ：
 【化222】



であり、式中、
 Aは、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含んでいる、任意に置換
 されていてもよい5または6員ヘテロアリール基から選択され、Aは、NH基に対して
 でない1個の置換基 R^{1A} を有していてもよく、 R^{1A} は、 R^{1A2} 、 R^{1A3} 、および R^{1A6}

【化 2 2 3】



から選択され、式中、

R^{N2} は、H および $C_{1\sim4}$ アルキルから選択され、

R^{N3} は、H、 $C_{1\sim3}$ アルキル、および $C(=O)Me$ から選択され、

R^{N6} は、H および $C_{1\sim4}$ アルキルから選択され、

また CF_3 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 CH_2CF_3 、 CN 、 $C(=O)(C_{1\sim3} \text{アルキル})$ 、 $CH(CH_3)NH_2$ 、 $CHCF_2$ 、 OCH_3 、 $CH(CH_3)NHCH_3$ 、 $C_{1\sim3}$ アルキルOH、および $C_{1\sim3}$ アルキルOMe から選択される 1 個の置換基 R^{1C} をさらに任意に有していてもよく、

R^2 は、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、および CF_3 から選択され、

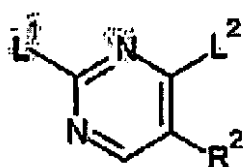
R^4 は、 $-Y-C(=O)NH_2$ であり、Y は、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、シクロプロピリデン、およびシクロブチリデンから選択される、1～58 の何れか 1 に記載の化合物。

66．ここで記載するとおりの化合物 1～77 から選択される化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

67．1～66 の何れか 1 に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグの調製方法であって、

式 F 1 の化合物

【化 2 2 4】



F1

を、式 $A-NH_2$ の化合物と反応させて基 L^1 を置き換えて、式 $H-C-R^3$ の化合物と反応させて基 L^2 を置き換える、または

式 $H-C-R^3$ の化合物と反応させて基 L^2 を置き換えて、式 $A-NH_2$ の化合物と反応させて基 L^2 を置き換えることを含み

R^2 、A、および R^3 は、1 の式 (I) において規定したとおりであり、 L^1 および L^2 は脱

離基である、調製方法。

68．1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグを含む医薬薬剤。

69．1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む組成物。

70．療法の方法において使用するための、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物。

71．VEGFR3の阻害によって寛解する疾患を治療するための医薬の調製における、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物の使用。

72．がん治療のための医薬の調製における、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物の使用。

73．VEGFR3の阻害によって寛解する疾患の治療方法において使用するための、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物。

74．がん治療の方法において使用するための、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物。

75．ヒトまたは動物身体の治療方法において使用するための、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物。

76．VEGFR3をin vitroまたはin vivoで阻害する方法であって、細胞を、有効量の、1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物と接触させることを含む方法。

77．前記がんが、黒色腫、乳がん、および頭頸部がんから選択される、72に記載の使用、または74に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ。

78．1～66の何れか1に記載の化合物、またはその異性体、塩、溶媒和物、保護形態、もしくはプロドラッグ、68に記載の薬剤、または69に記載の組成物と、抗腫瘍剤とを含む抗がん治療。

【 国 際 調 査 報 告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2013/000913
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <i>C07D 403/12 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)</i> <i>C07D 239/42 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)</i> <i>A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
STN: Databases REGISTRY and CAPLUS; structure search based on formula (I)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 24 September 2013		Date of mailing of the international search report 24 September 2013
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Chetan Makani AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832896

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2013/000913
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CA 2808540 A1 (MERCK PATENT GMBH) 23 February 2012 See the title, examples, claim 1	
E	WO 2012/110773 A1 (CANCER THERAPEUTICS CRC PTY LIMITED) 23 August 2012 See example 12 on page 87 (compounds 12 and 155), page 41 onwards, claim 14, page 37 onwards and page 163 onwards	1, 5, 6, 15, 23, 33, 34, 37, 40–42, 46, 52, 54–57, 59–62, 65, 67–78

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2013/000913

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 66
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2013/000913
Supplemental Box		
<p>Continuation of Box II The claim does not comply with Rule 6.2(a) because it relies on references to the description.</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2013/000913	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
CA 2808540 A1	23 Feb 2012	AU 2011291110 A1	04 Apr 2013
		CA 2808540 A1	23 Feb 2012
		CN 103052627 A	17 Apr 2013
		DE 102010034699 A1	23 Feb 2012
		EP 2606034 A1	26 Jun 2013
		US 2013158005 A1	20 Jun 2013
		WO 2012022408 A1	23 Feb 2012
WO 2012/110773 A1	23 Aug 2012	AU 2012216894 A1	05 Sep 2013
		US 2013017194 A1	17 Jan 2013
		US 2013022594 A1	24 Jan 2013
		WO 2012110773 A1	23 Aug 2012
		WO 2012110774 A1	23 Aug 2012
End of Annex			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ

- (72)発明者 フォイトジーク、リチャード・チャールズ
オーストラリア国、3 0 5 2 ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード 3 8 1、モナシュ・ユニバーシティー、モナシュ・インスティテュート・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス
- (72)発明者 モロー、ベンジャミン・ジョセフ
オーストラリア国、3 0 5 2 ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード 3 8 1、モナシュ・ユニバーシティー、モナシュ・インスティテュート・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス
- (72)発明者 ヘムレイ、キャサリン・ファエ
オーストラリア国、3 0 5 2 ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード 3 8 1、モナシュ・ユニバーシティー、モナシュ・インスティテュート・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス
- (72)発明者 ランニース、ジリアン・エリザベス
オーストラリア国、3 0 5 2 ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード 3 8 1、モナシュ・ユニバーシティー、モナシュ・インスティテュート・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス
- (72)発明者 キャメリノ、ミッチェル・アング
オーストラリア国、3 0 5 2 ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード 3 8 1、モナシュ・ユニバーシティー、モナシュ・インスティテュート・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス
- (72)発明者 ガネーム、ダニー
オーストラリア国、3 0 8 6 ビクトリア、バンドゥーラ、ラ・トロープ・アール・アンド・ディー・パーク、リサーチ・アベニュー 4、バイオテクノロジー・センター、ザ・ウォルター・アンド・エリザ・ホール・インスティテュート・オブ・メディカル・リサーチ
- (72)発明者 ストゥップル、ポール・アンソニー
オーストラリア国、3 0 8 6 ビクトリア、バンドゥーラ、ラ・トロープ・アール・アンド・ディー・パーク、リサーチ・アベニュー 4、バイオテクノロジー・センター、ザ・ウォルター・アンド・エリザ・ホール・インスティテュート・オブ・メディカル・リサーチ
- (72)発明者 レッセン、ロミナ
オーストラリア国、3 0 8 6 ビクトリア、バンドゥーラ、ラ・トロープ・アール・アンド・ディー・パーク、リサーチ・アベニュー 4、バイオテクノロジー・センター、ザ・ウォルター・アンド・エリザ・ホール・インスティテュート・オブ・メディカル・リサーチ
- (72)発明者 カーステン、ビルヘルムズ・ヨハネス・アントニウス
オーストラリア国、3 0 8 6 ビクトリア、バンドゥーラ、ラ・トロープ・アール・アンド・ディー・パーク、リサーチ・アベニュー 4、バイオテクノロジー・センター、ザ・ウォルター・アン

ド・エリザ・ホール・インスティテュート・オブ・メディカル・リサーチ

(72)発明者 ハーベイ、アンドリュー・ジョン

オーストラリア国、5 0 3 1 サウス・オーストラリア、テバートン、ダルグレイ・ストリート
3 1、バイオノミクス・リミテッド

(72)発明者 ホルムス、イアン・ピーター

オーストラリア国、3 0 5 2 ビクトリア、パークビル、ロイヤル・パレード 3 8 1、モナシュ
・ユニバーシティー、モナシュ・インスティテュート・オブ・ファーマシューティカル・サイエン
シーズ

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 CC52 DD02 DD10 DD12 DD22 DD28

DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC69 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04

NA14 ZB26 ZC42