

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-504542
(P2024-504542A)

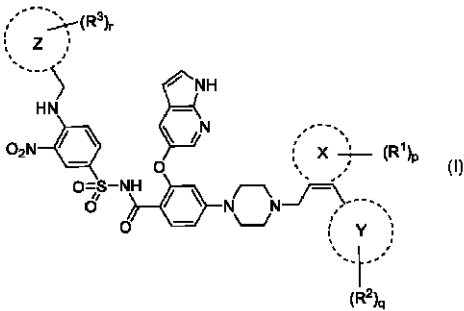
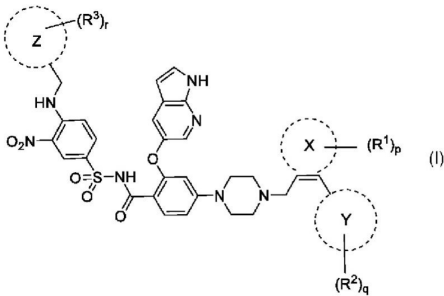
(43)公表日 令和6年2月1日(2024.2.1)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 6 5
A 6 1 K	31/635 (2006.01)	C 0 7 D	471/04		C S P 4 C 0 7 2
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/635		4 C 0 8 4
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全248頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-527410(P2023-527410)				
(86)(22)出願日	令和4年1月30日(2022.1.30)				
(85)翻訳文提出日	令和5年5月8日(2023.5.8)				
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/075239				
(87)国際公開番号	WO2022/161496				
(87)国際公開日	令和4年8月4日(2022.8.4)				
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/074709				
(32)優先日	令和3年2月1日(2021.2.1)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	520344855 アセンテージ ファーマ (スーチョウ) カンパニー, リミティド 中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0 0 0, スーチョウ, インダストリアル パーク, シンチン ロード 6 8				
(71)出願人	520427044 アセンテージ ファーマ グループ コーポレイション リミティド 中華人民共和国, 香港 9 9 9 0 7 7, アドミラルティ, クイーンズウェイ 9 5, ユナイテッド センター, ユニッ ビー, 1 7 /フロア				
(74)代理人	100099759 弁理士 青木 篤 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 B C L − 2 阻害剤としてのスルホニルベンズアミド誘導体

(57)【要約】

本開示は式 I を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩と溶媒和物を提供し、ここで、変数は、本明細書に記載のように定義される。本開示は、B c l − 2 タンパク質、特にB c l − 2 W T 及び／又はB c l − 2 G 1 0 1 V 阻害に応答する疾患、障害又は病状を処置するための式 I の化合物をさらに提供した。

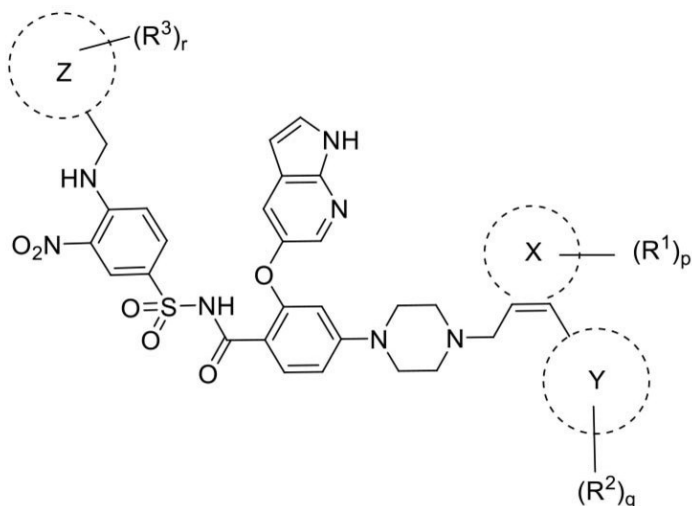


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

20

ここでは、環 X は、一つ又は複数の別の不飽和度を含む 5 員又は 6 員環であり、
各 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され、

p は 0、1 又は 2 であり、

環 Y は、少なくとも一つの S を含み、O、N 又は S から選択される一つ又は複数の別の
ヘテロ原子を任意選択的に含み、一つ又は複数の不飽和度を含む 5 員から 9 員単環又は縮
合環系であり、

R^2 は、 $(CH_2)_t - R_4$ 、 $CONH - R_4$ 、 $NHC(O) - R_4$ 、 NHR_4 及び ($C \equiv C$) - R_4 からなる群から独立して選択され、

各 R_4 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、 C_{3-10} ヘテロシクリル、
ヘテロアリールであり、

30

各 R_4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
アルキル、ハロゲン、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 OSO_2CH_3
、 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ、OH、
 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{2-6} アルキル(OH) (C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-6}
ハロアルキル-OH、 C_{3-6} シクロアルキル-OH、 C_{1-6} アルキル-COOH、
 C_{1-6} アルキル-O- C_{1-6} アルキル、CN、 C_{1-6} アルキル-CN、 C_{1-6} アルキ
ル- $NHC(O) - C_{1-6}$ アルキル及び C_{1-6} アルキル- $C(O)NH - C_{1-6}$ ア
ルキルの基のうちの一つ又は複数で置換されることが可能であり、

40

q は、1 又は 2 であり、

各 t は 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

環 Z は、一つ又は複数の O を任意選択的に含む飽和 6 員環であり、

各 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び OH のうちの一つ又は複数から
なる群から選択され、且つ、

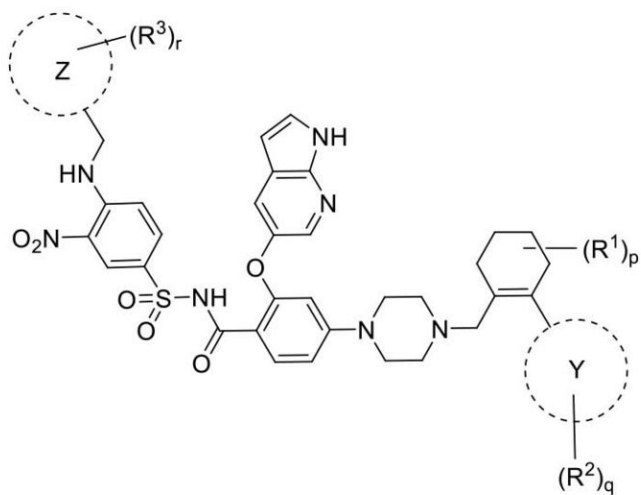
r は 0、1 又は 2 である、化合物又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項 2】

環 X は、6 員シクロヘキセニル環であり、且つ前記化合物は、式 I x :

50

【化 2】



10

の化合物。

の化合物。

【請求項 3】

p は 2 であり、且つ各 R^1 は、同一原子を置換する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

各 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

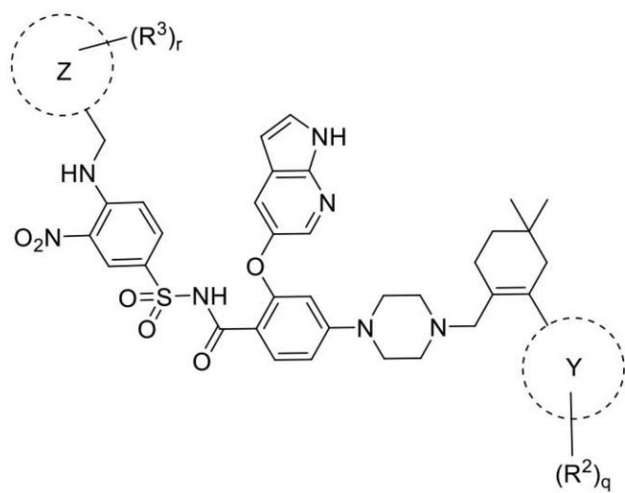
【請求項 5】

各 R^1 は、メチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

各メチルは、ピペラジン-メチレンと式 I x i 化合物との示される結合点のパラ位：

【化 3】



30

化合物。

40

化合物。

【請求項 7】

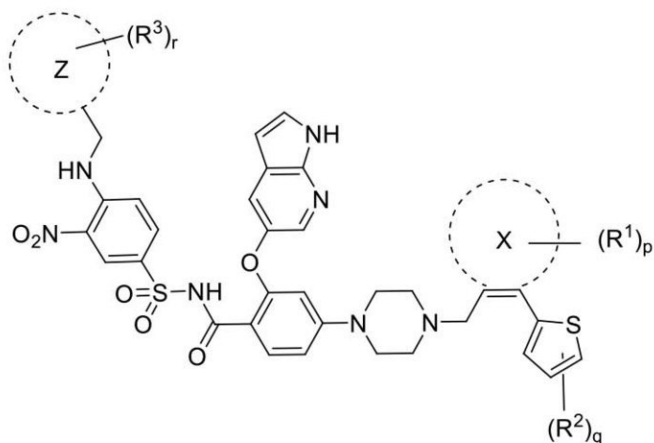
環 Y は、チオフェンである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記 S 原子は、環 X の α 位に位置し、且つ前記化合物は、式 I y :

50

【化 4】



10

載の化合物。

(I y) の化合物である、請求項 7 に記

載の化合物。

【請求項 9】

q は 1 である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

20

各 R² は、独立して、(CH₂)_t - R₄ である、請求項 10 に記載の化合物。

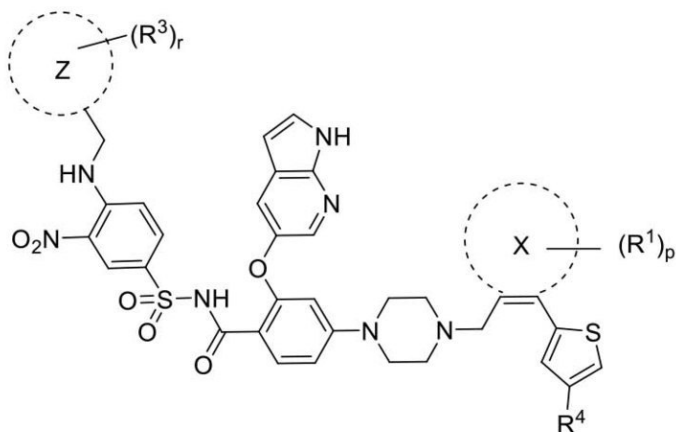
【請求項 11】

t は 0 であり、且つ R₄ は、示されるチオフエンを直接置換する、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

q は 1 であり、且つ R₄ は、示されるチオフエン環における示される S の β 位を置換し、且つ前記化合物は、式 I y i :

【化 5】



30

(I y i) の化合物である、請求項 11

40

に記載の化合物。

に記載の化合物。

【請求項 13】

R₄ は、アリールである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R₄ は、フェニルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R₄ は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、ハロゲン、OH、C₁ - 6 アルキル

50

－OH及びC₁－₆ハロアルキル－OHの基のうちの一つ又は複数で置換される、請求項13又は14に記載の化合物。

【請求項16】

R⁴は、ハロゲン、C₁－₆アルキル－OH及びC₁－₆ハロアルキル－OHの基のうちの一つ又は複数で置換される、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

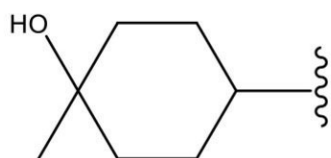
環Zは、置換されたシクロヘキシルと1，4－ジオキサンから選択される、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

前記シクロヘキシルの同一原子は、メチルとOH基のそれぞれで置換され、且つ前記置換は、示されるアミンとの結合点のパラ位：

10

【化6】



に位置する、請求項17に記載の化合物。

20

【請求項19】

前記化合物は、示される立体化学：

【化7】



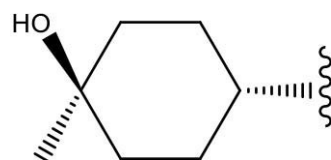
を有する、請求項18に記載の化合物。

30

【請求項20】

前記化合物は、示される立体化学：

【化8】



を有する、請求項18に記載の化合物。

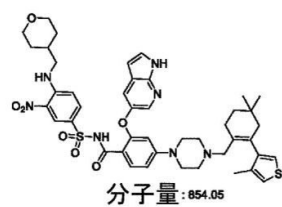
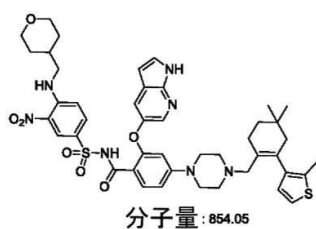
40

【請求項21】

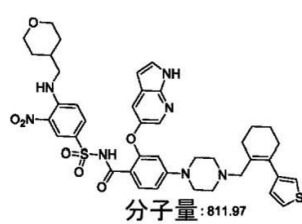
以下からなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

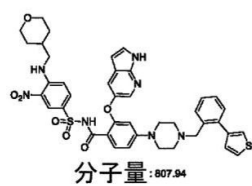
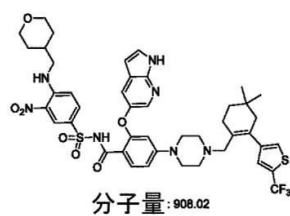
【化 9】



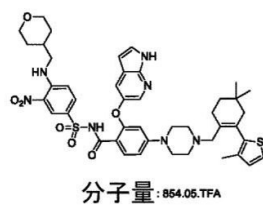
10



20



30

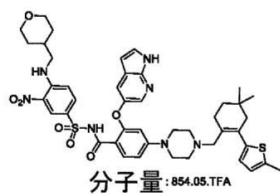


40

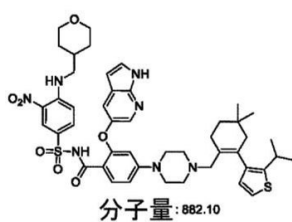
50

Cc1cc(C2(C)CC(C)(C)C2)c3cc(C4(C)CC(C)(C)C4)sc3c1N(CCN(C)C)c5ccc(OC6=CC7=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N8)cc5C(=O)NS(=O)(=O)c9ccc(cc9[N+](=O)[O-])NC10CCOCC10

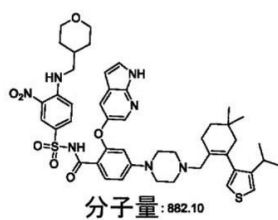
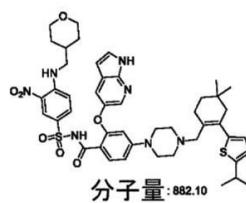
分子量：854.05.TFA



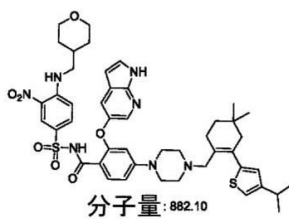
10



20

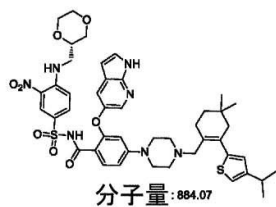


30

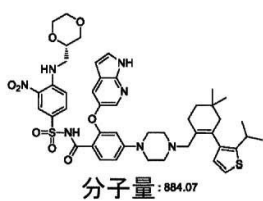


40

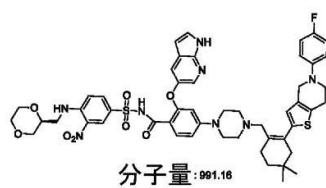
【化 1 1】



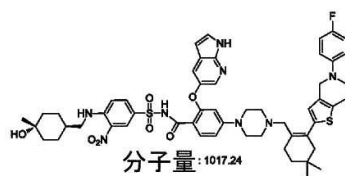
10



20



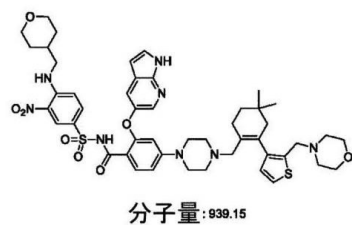
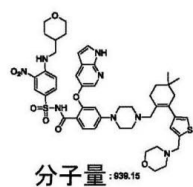
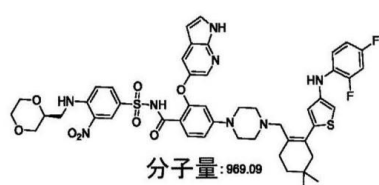
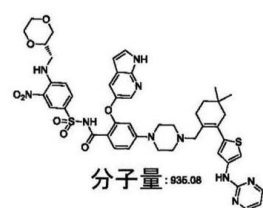
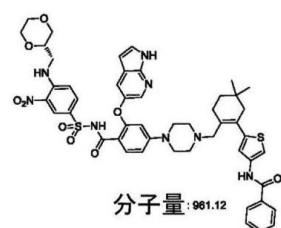
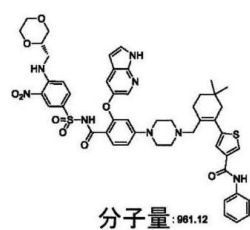
30



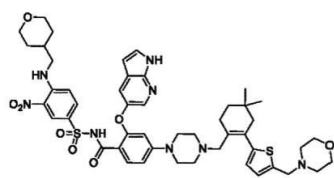
40

50

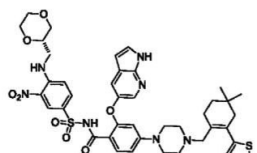
10



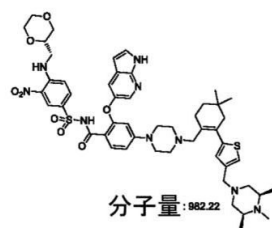
【化 1 3】



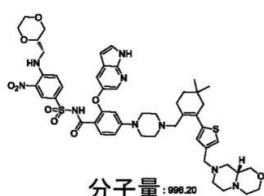
分子量: 939.15



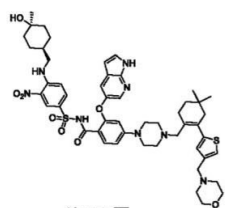
分子量: 941.13



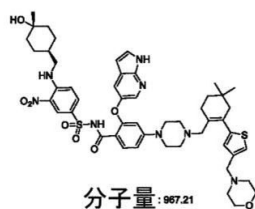
分子量: 982.22



分子量: 996.20



分子量: 967.21



分子量: 967.21

10

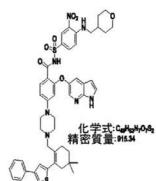
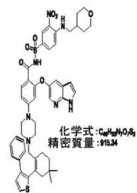
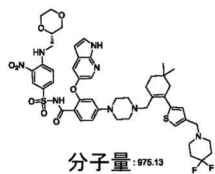
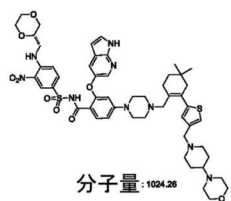
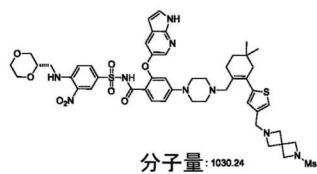
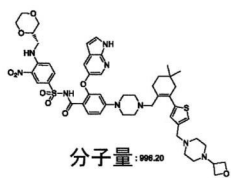
20

30

40

50

【化 1 4】



10

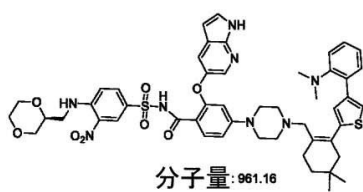
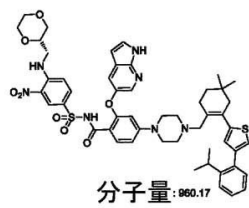
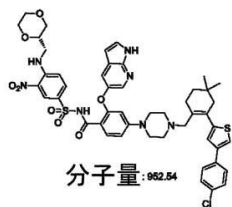
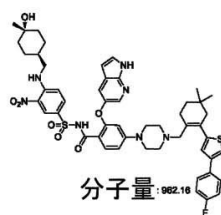
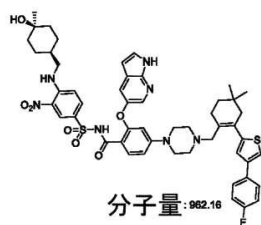
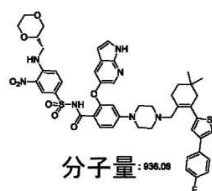
20

30

40

50

【化 1 5】



10

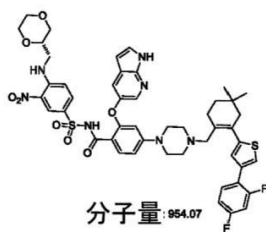
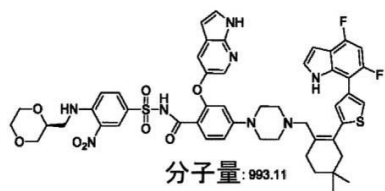
20

30

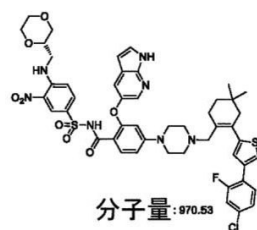
40

50

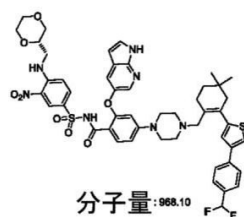
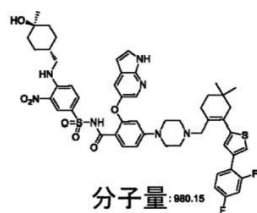
【化 1 6】



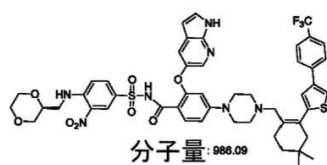
10



20



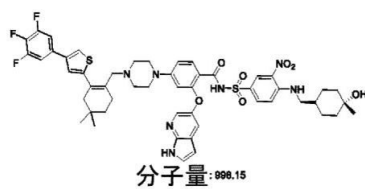
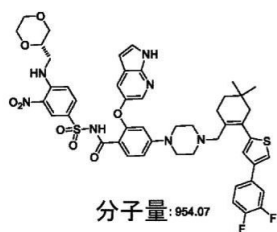
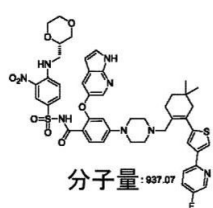
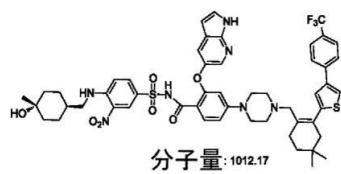
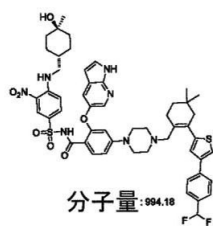
30



40

50

【化 1 7】



10

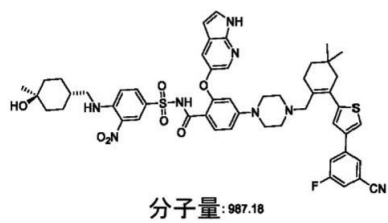
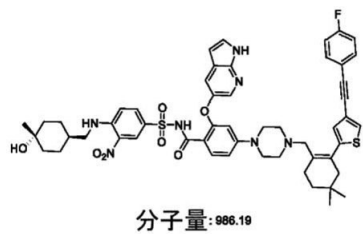
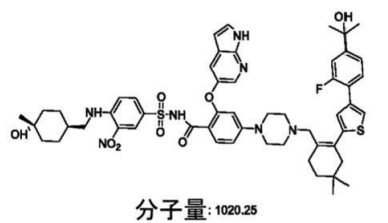
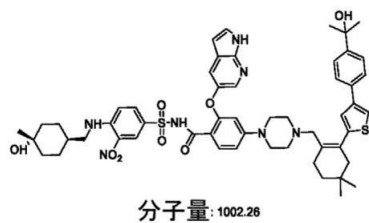
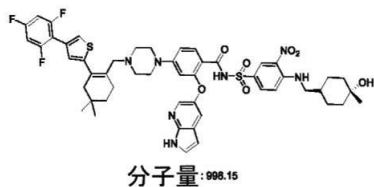
20

30

40

50

【化 18】



10

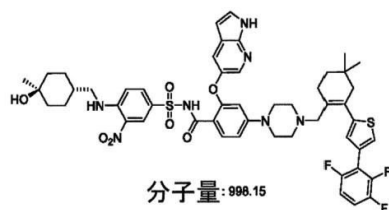
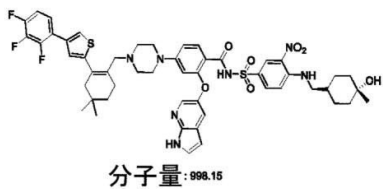
20

30

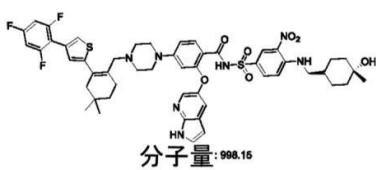
40

50

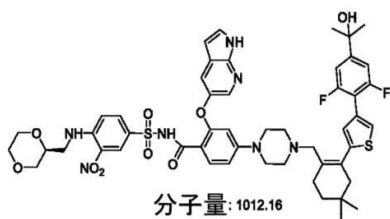
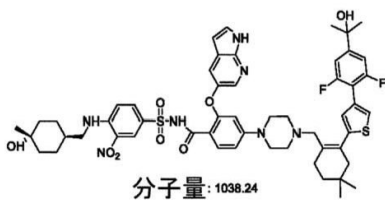
【化 1 9】



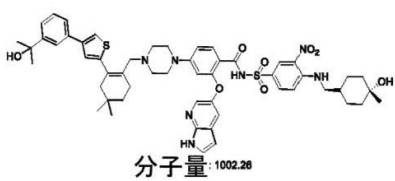
10



20



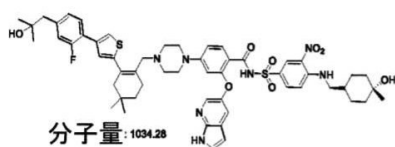
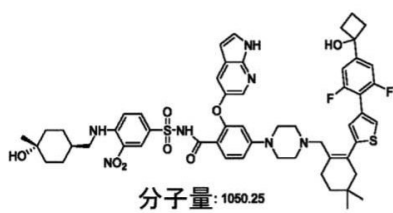
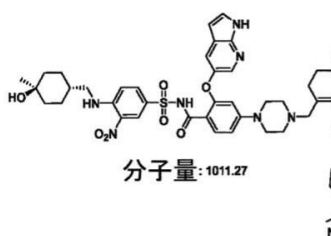
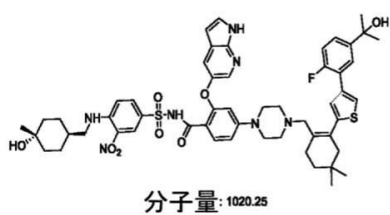
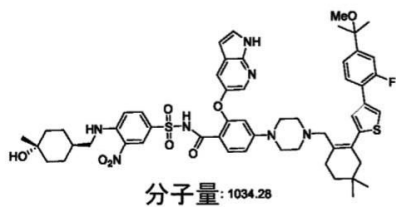
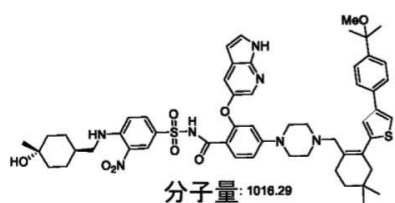
30



40

50

【化 2 0】



10

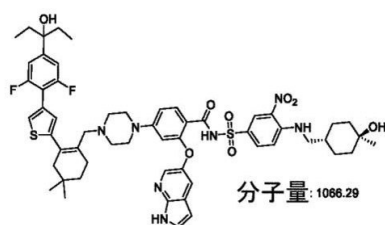
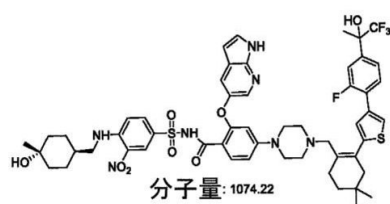
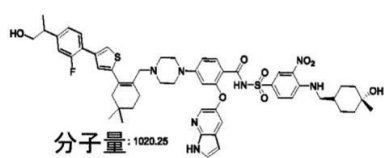
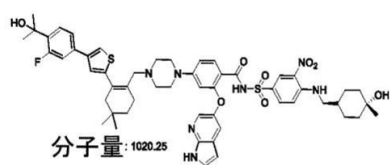
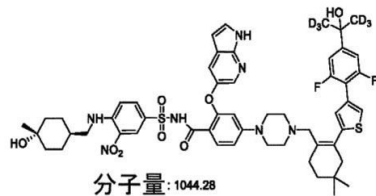
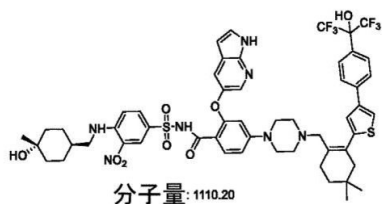
20

30

40

50

【化 2 1】



10

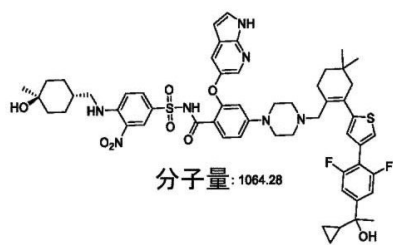
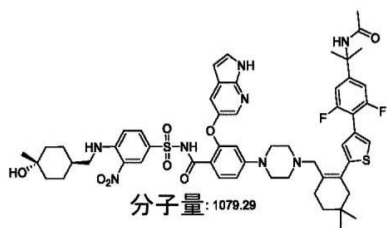
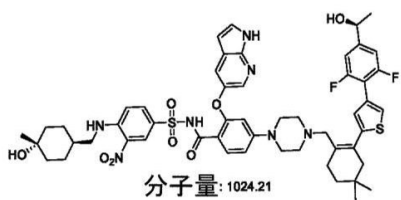
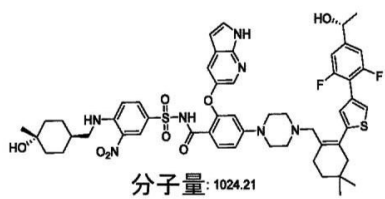
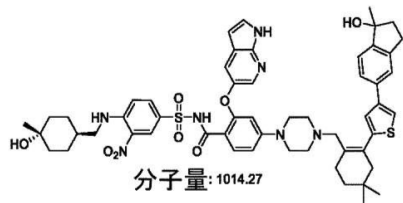
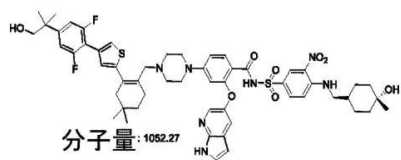
20

30

40

50

【化 2 2】



10

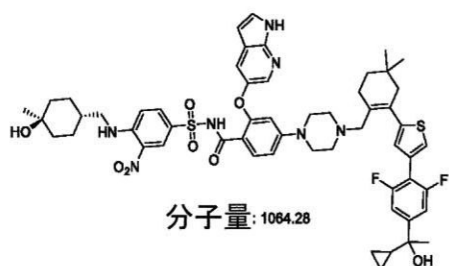
20

30

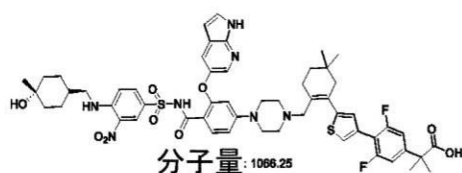
40

50

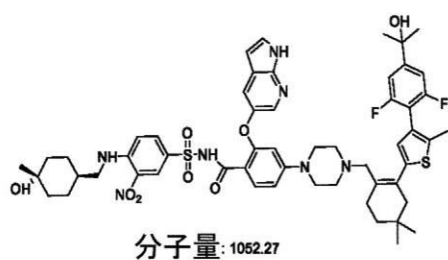
【化 2 3】



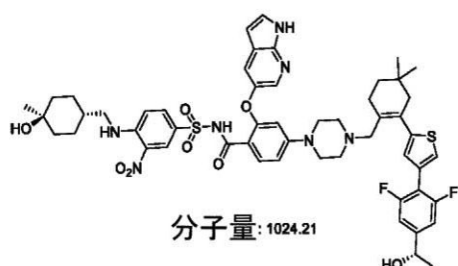
10



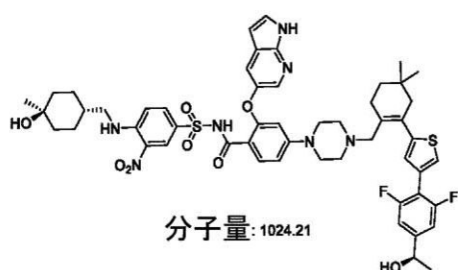
20



30



40



【請求項 2 2】

前記薬学的に許容される塩の形態は、トリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩である、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

少なくとも一つの水素原子は、重水素原子で置換される、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容されるベクターを含む、薬物組成物。

【請求項 2 5】

50

患者を処置する方法であって、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を前記患者に投与することを含み、ここで、前記患者は、過剰増殖性疾患に罹患している、方法。

【請求項 26】

前記過剰増殖性疾患は癌である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記癌は、表 2 の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記癌は、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、請求項 26 に記載の方法。

10

【請求項 29】

前記疾患を処置するための第 2 の治療剤の治療有効量を投与することをさらに含む、請求項 25～28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記薬物組成物は、過剰増殖性疾患を処置するためのものである、請求項 24 に記載の薬物組成物。

【請求項 31】

前記過剰増殖性疾患は癌である、請求項 30 に記載の薬物組成物。

20

【請求項 32】

前記癌は、表 2 の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択される、請求項 31 に記載の薬物組成物。

【請求項 33】

前記癌は、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、請求項 31 に記載の薬物組成物。

【請求項 34】

過剰増殖性疾患を処置するためのものである、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 35】

前記過剰増殖性疾患は癌である、請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

前記癌は、表 2 の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択される、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

前記癌は、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、請求項 35 に記載の化合物。

40

【請求項 38】

請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、過剰増殖性疾患を処置するための薬物の作製における用途。

【請求項 39】

前記過剰増殖性疾患は癌である、請求項 38 に記載の用途。

【請求項 40】

前記癌は、表 2 の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択される、請求項 39 に記載の用途。

50

【請求項 4 1】

前記癌は、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、N U T - 正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、請求項 3 9 に記載の用途。

【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、過剰増殖性疾患に罹患している患者に前記化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与するための明細書とを含む、キット。

【請求項 4 3】

前記過剰増殖性疾患は癌である、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 4】

前記癌は、表 2 の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択される、請求項 4 3 に記載のキット。

【請求項 4 5】

前記癌は、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、N U T - 正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載のキット。

【請求項 4 6】

前記キットは、一つ又は複数の別の治療剤をさらに含む、請求項 4 2 ~ 4 5 のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、B c l - 2 タンパク質阻害剤及び疾患、障害又は病状を処置する治療方法を提供し、ここで、B c l - 2 タンパク質の阻害に有益である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

アポトーシス、即ちプログラム細胞死のプロセスは、組織恒常性を維持するための重要な生物学的プロセスである。アポトーシスの哺乳動物における初期胚発生の調節は、研究によって示されている。生命の後期において、細胞死は、デフォルトメカニズムであり、このようなメカニズムにより、潜在的に危険な細胞、例えば、癌性欠陥を持つ細胞が除去される。現在、いくつかのアポトーシス経路が知られている。主なアポトーシス経路の一つは、B c l - 2 ファミリータンパク質に関し、該ファミリータンパク質は、アポトーシスのミトコンドリア（「内因性」とも呼ばれる）経路の鍵となる調節剤である。D a n i a l と K o r s m e y e r , C e l l 1 1 6 : 2 0 5 - 2 1 9 (2 0 0 4) を参照されたい。構造相同ドメイン B H 1、B H 2、B H 3 及び B H 4 は、B c l - 2 ファミリータンパク質の特徴である。B c l - 2 ファミリータンパク質は、各タンパク質に含まれる相同ドメインの数及び該タンパク質の生物学的活性（即ち、アポトーシス促進機能を有するか又は抗アポトーシス機能を有するか）に応じて、三つのサブファミリーにさらに分類され得る。

【0 0 0 3】

B c l - 2 タンパク質の第 1 のサブグループは、四つの相同ドメイン（即ち、B H 1、B H 2、B H 3 及び B H 4）の全てを有するタンパク質を含む。このようなタンパク質の一般的な効果は、抗アポトーシス効果であり、即ち、細胞が細胞死プロセスを開始するのを阻止することである。B c l - 2、B c l - w、B c l - x L、M c l - 1 及び B f l - 1 / A 1 などのタンパク質は、該第 1 のサブグループのメンバーである。B c l - 2 タンパク質の第 2 のサブグループに属するタンパク質は、三つの相同ドメイン B H 1、B H 2 及び B H 3 を含み、アポトーシス促進効果を有する。該第 2 のサブグループの二つの主

10

20

30

40

50

な代表的タンパク質は、BaxとBakである。Bcl-2タンパク質の第3のサブグループは、BH3ドメインのみを含むタンパク質で構成され、該サブグループのメンバーは、通常、「BH3のみを含むタンパク質 (BH3-only protein)」と呼ばれる。細胞に対するそれらの生物学的効果は、アポトーシス促進効果である。Bim、Bid、Bad、Bik、Noxa、Hrk、Bmf及びPumaは、該第3のサブファミリータンパク質の例である。Bcl-2ファミリータンパク質が細胞死を調節する正確なメカニズムは、まだ完全には明らかではない。Bcl-2ファミリータンパク質による細胞死の調節についての一仮説では、BH3のみを含むタンパク質は、その調節機能に応じて、「活性化剤」(例えば、BimとBidタンパク質)又は「増感剤」(例えば、Bad、Bik、Noxa、Hrk、Bmf及びPumaタンパク質)にさらに分類される。

10

【0004】
組織恒常性を維持する鍵となる一つは、細胞のBcl-2タンパク質の三つのサブグループの間において相互作用のバランスを実現することである。研究により、Bcl-2ファミリータンパク質のアポトーシス促進サブグループと抗アポトーシスサブグループが相互作用して、細胞がプログラム細胞死を経験することを可能にするメカニズムが解明された。細胞において、細胞内又は細胞外シグナルを受信した後、BH3のみを含むタンパク質の翻訳後又は転写活性化が起こる。BH3のみを含むタンパク質は、アポトーシスカスケードの主なインデューサーであり、該カスケードに含まれる一つのステップは、細胞ミトコンドリア膜におけるアポトーシス促進性タンパク質BaxとBakの活性化である。ミトコンドリア膜上に既に固着しているか又は該膜に移動しているBax及び／又はBakを活性化した後、Bax及び／又はBakは、オリゴマー化して、ミトコンドリア外膜透過(MOMP)、シトクロムCの解放及びエフェクターカスパーゼの下流での活性化を引き起こし、最終的にアポトーシスを引き起こす。いくつかの研究者の仮定によると、BH3のみを含むタンパク質、例えば、Puma、Bim、Bidは、アポトーシス促進タンパク質BaxとBakに直接結合してMOMPを開始するため、「活性化剤」である一方、BH3のみを含む他のタンパク質、例えば、Bad、Bik及びNoxaは、「増感剤」であり、抗アポトーシスタンパク質、例えば、Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1への結合によって、BaxとBakのオリゴマー化を間接的に誘導し、「活性化剤」、即ちBH3のみを含むタンパク質を置換し「解放」し、該BH3のみを含むタンパク質は、その後、アポトーシス促進タンパク質、例えば、Bax、Bakに結合しそれを活性化して、細胞死を誘導する。他の研究によると、抗アポトーシスタンパク質がBaxとBakに直接結合し又はキレートし、且つBH3のみを含む全てのタンパク質が抗アポトーシスタンパク質、例えば、Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1に結合することによりこのような相互作用を調節することによって、BaxとBakを解放する。AdamsとCory, *Oncogene* 26:1324-1337 (2007)、及びWillisら, *Science* 315:856-859 (2007)を参照されたい。抗アポトーシスBcl-2ファミリータンパク質とアポトーシス促進Bcl-2ファミリータンパク質によるアポトーシス調節の正確な相互作用が未だ研究中であるが、BH3のみを含むタンパク質と抗アポトーシスBcl-2ファミリータンパク質との結合を阻害する化合物がアポトーシスを促進することを示す数多くの科学的証拠が存在している。

20

30

40

【0005】

アポトーシス経路の調節不全は、数多くの重要な疾患、例えば、アルツハイマー病のような神経変性病状(上方制御されたアポトーシス)、及び自己免疫疾患及び血栓形成促進性病状のような増殖性疾患(下方制御されたアポトーシス)の病理学に関する。

【0006】

下方制御されたアポトーシス(且つより具体的には、Bcl-2ファミリータンパク質)は、癌性悪性腫瘍の発症に関与し得る。例えば、研究によると、抗アポトーシスタンパク質Bcl-2とBcl-xLは、多くの癌細胞タイプにおいて過剰発現する。Zhang, *Nature Reviews Drug Discovery* 1:101 (2

50

002)、Kirkinら、*Biochimica et Biophysica Acta* 1644:229-249 (2004)、及びAmundsonら、*Cancer Research* 60:6101-6110 (2000)を参照されたい。このような調節不全の効果は、改変細胞が生存することであり、そうでない場合、これらの細胞は正常な条件下でアポトーシスを経験することになる。増殖の調節不全に関連するこれらの欠陥の繰り返しは、癌性進化の出発点であると考えられている。また、研究により、BH3のみを含むタンパク質は、罹患動物で発現されると腫瘍阻害剤として働き得ることが明らかになっている。

【0007】

これらの知見により、癌を標的とする薬剤開発における新たなポリシーの登場が可能となった。BH3のみを含むタンパク質の効果を模倣し得る小分子が細胞に進入し、抗アポトーシスタンパク質の過剰発現を克服することができれば、アポトーシスプロセスをリセットすることができる。このようなポリシーの優位性は、通常、アポトーシス調節不全（異常生存）によって引き起こされる薬剤耐性の問題を緩和し得ることである。癌におけるBcl-2とBcl-X_Lを標的として、癌細胞の感受性を回復させ、アポトーシスに対する癌細胞の耐性を克服する治療ポリシーが概説されている。Adamsら、*Science* 281:1322 (1998)、及びReed、*Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997)、Reedら、*J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996)を参照されたい。

【0008】

血小板は、内因性アポトーシス経路を介してプログラム細胞死を実行する上で必要なアポトーシスメカニズム、例えば、Bax、Bak、Bcl-x_L、Bcl-2、シトクロムc、caspase-9、caspase-3及びAPAF-1をさらに含む。循環血小板の産生は正常な生理プロセスであるが、多くの疾患が血小板の過剰又は望ましくない活性化によって生じたり、増悪したりする。これにより、血小板における抗アポトーシスタンパク質を阻害し、哺乳動物における血小板の数を減らすことができる治療剤は、血小板の過剰又は望ましくない活性化を特徴とする血栓形成促進性病状及び疾患を治療するために用いられ得ることが明らかになっている。

【0009】

小分子、即ちBH3のみを含むタンパク質模擬薬（例えば、ABT-737とABT-263）は、抗アポトーシスBcl-2タンパク質のサブセット（Bcl-2と、Bcl-wと、Bcl-x_Lとを含み）との結合強度が高いが、Mcl-1及びA1との結合強度が低い。これらの小分子を動物試験で調べたところ、単独薬剤としていくつかの異種移植モデルで細胞毒性活性を示すとともに、組み合わせで使用した場合に、多くの化学療法薬の他の異種移植モデルに対する効果を高めた。Tse、C.ら、*Cancer Res* 68:3421-3428 (2008)、及びvan Delft、M. F.ら、*Cancer Cell* 10:389-399 (2006)を参照されたい。これらのインビボ試験は、抗アポトーシスBcl-2ファミリータンパク質の阻害剤の、アポトーシス経路調節不全に関する疾患の処置における潜在的な効果を示している。ABT-199 (Venetoclax)は、有効なBcl-2阻害剤であり、アメリカ食品医薬品局により、慢性リンパ球性白血病の処置について承認された。Cangら、*Journal of Hematology & Oncology* 8:129 (2015)、及びSouersら、*Nature Medicine* 19:202-208 (2013)を参照されたい。

【0010】

異なる細胞型の抗アポトーシスBcl-2ファミリータンパク質メンバーの自然発現レベルは異なる。例えば、Bcl-x_Lタンパク質は、若い血小板では高度に発現され、血小板の細胞死（寿命）の調節において重要な役割を果たす。そして、いくつかの癌細胞型において、癌細胞の生存は、一つ又は複数の抗アポトーシスBcl-2タンパク質ファミリーメンバーの過剰発現によるアポトーシス経路の調節不全が原因である。癌性細胞及び

10

20

30

40

50

正常（即ち、非癌性）細胞のアポトーシスの調節における Bcl-2 ファミリータンパク質の重要な役割、及び Bcl-2 ファミリータンパク質発現の認識されている細胞間型の変動性を考慮すると、一つ又は複数の抗アポトーシス Bcl-2 タンパク質の一つの型又はサブセットを選択的に標的とし、それに優先的に結合する（例えば、ある癌型で過剰発現される抗アポトーシス Bcl-2 ファミリーメンバーに結合する）小分子阻害剤を有することが有利である。このような選択的化合物はまた、例えば、投与法を選択する上での柔軟性、正常細胞における標的毒性効果の低下などを提供することによって、臨床環境にいくつかの利点を提供することができ、例えば、Bcl-2 欠損マウスにおけるリンパ球の減少を観察した。Nakayama, K. ら PNAS 91:3700-3704 (1994) を参照されたい。

10

【0011】

薬物結合部位の突然変異は、悪性細胞が治療を回避する一般的なメカニズムである。Venetoclax は 2016 年に承認され、潜在的な薬剤耐性のメカニズムについては現時点では理解が限られている。潜在的な薬剤耐性突然変異体を予測するために、研究者は、マウスモデルを用いて Venetoclax に対する癌細胞の耐性を誘導した。例えば、Fresquet, V. ら, Blood 123, 4111-4119 (2014) を参照されたい。該研究により、Bcl-2 の BH3 結合溝内に位置するフェニルアラニン 104（ヒト番号）がロイシン（F104L）又はシステイン（F104C）に突然変異し、それによりリンパ腫細胞株が Venetoclax に対して耐性になることが発見された。その後の研究によって確認されたように、これらの突然変異はまた、ヒト白血病及びリンパ腫モデルに耐性を与えることができるが、患者においてこれらの突然変異がまだ観察されていない。Tahir, S. K. ら, BMC Cancer 17, 399 (2017) を参照されたい。

20

【0012】

最近、Venetoclax 処置を受けている患者に存在する新規な Bcl-2 突然変異が特に記載されている。Blombery, P. ら, Cancer Discov. 9, 342-353 (2018) を参照されたい。このような突然変異体 G101V は、臨床試験の慢性リンパ球性白血病（CLL）患者に存在し、これらの患者は、最初処置に反応したが、19～42 ヶ月後に CLL 型臨床的進行を示した。患者サンプルにおける突然変異の存在は、臨床的進行のきざしである。Bcl-2 G101V 突然変異は、Bcl-2 に対する薬物の親和性を約 180 倍低下させた。他方、Bcl-2 G101V は、アポトーシス促進タンパク質（例えば、BAX と BIM）の BH3 モチーフに対する親和性を維持するため、アポトーシスを阻害する役割を依然として果たすことができる。Venetoclax に対する親和性を選択的に低下させることによって、BCL-2 G101V 突然変異は、治療に対する耐性を提供した。

30

【0013】

そのため、Bcl-2 タンパク質の一つの型又はサブセット（野生型変異体と突然変異型変異体とを含む）の活性を選択的に阻害する小分子は、過剰増殖性疾患、例えば、癌を治療するために、継続的に必要とされている。

【発明の概要】

40

【0014】

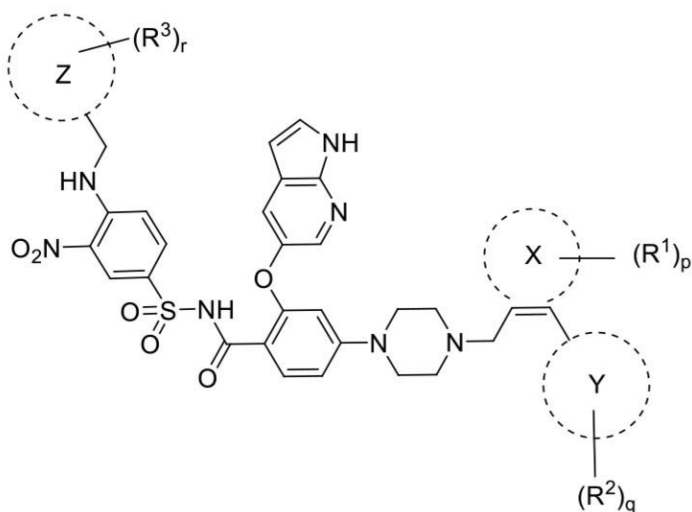
一態様では、本開示は、下記式のいずれか一つに示される化合物、及びその薬学的に許容される塩と溶媒和物（例えば、水和物）提供し、本明細書では、「本開示の化合物」と総称される。

【0015】

本開示の一実施形態は、式 I：

50

【化 1】



10

20

30

40

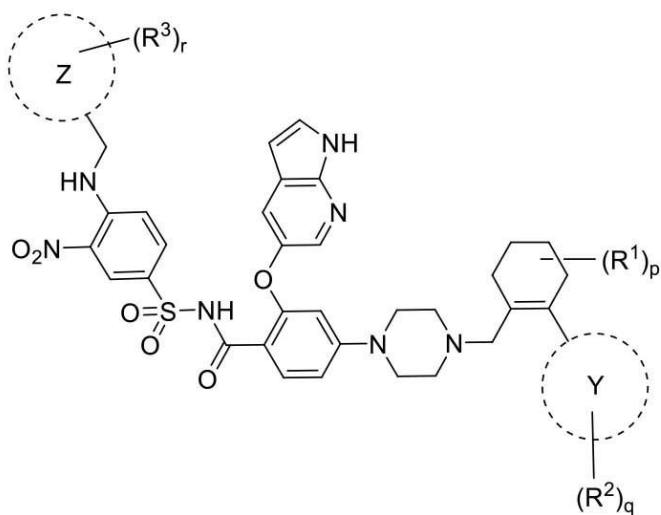
又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、ここで、
 環 X は、一つ又は複数の別の不飽和度を含む 5 員又は 6 員環であり、
 各 R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
 アルキル及びハロゲンからなる群から独立して選択され、
 p は 0、1 又は 2 であり、
 環 Y は、少なくとも一つの S を含み、O、N 又は S から選択される一つ又は複数の別の
 ヘテロ原子を任意選択的に含み、一つ又は複数の不飽和度を含む 5 員から 9 員単環又は縮
 合環系であり、
 各 R^2 は、 $(CH_2)_t - R_4$ 、 $CONH - R_4$ 、 $NHC(O) - R_4$ 、 NHR_4 及び
 $(C \equiv C) - R_4$ からなる群から独立して選択され、
 各 R^4 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
 アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、 C_{3-10} ヘテロシクリル、
 ヘテロアリールであり、
 各 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロ
 アルキル、ハロゲン、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} ヘテロシクリル、 OSO_2CH_3 、
 NH_2 、 NHC_{1-6} アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル)、 C_{1-6} アルコキシ、OH、
 C_{1-6} アルキル-OH、 C_{2-6} アルキル(OH) (C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-6} ハロ
 アルキル-OH、 C_{3-6} シクロアルキル-OH、 C_{1-6} アルキル-COOH、 C_{1-6} アルキル-O- C_{1-6} アルキル、
 CN 、 C_{1-6} アルキル-CN、 C_{1-6} アルキル-NHC(O)- C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルキル-C(O)NH- C_{1-6} アル
 キルの基のうちの一つ又は複数で置換されることが可能であり、
 q は、1 又は 2 であり、
 各 t は 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、
 環 Z は、一つ又は複数の O を任意選択的に含む飽和 6 員環であり、
 各 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ及び OH のうちの一つ又は複数から
 なる群から選択され、且つ、
 r は 0、1 又は 2 である。

【0016】

本開示の一実施形態は、環 X が 6 員シクロヘキセニル環であり、且つ該化合物が式 I x
 :

50

【化 2】



10

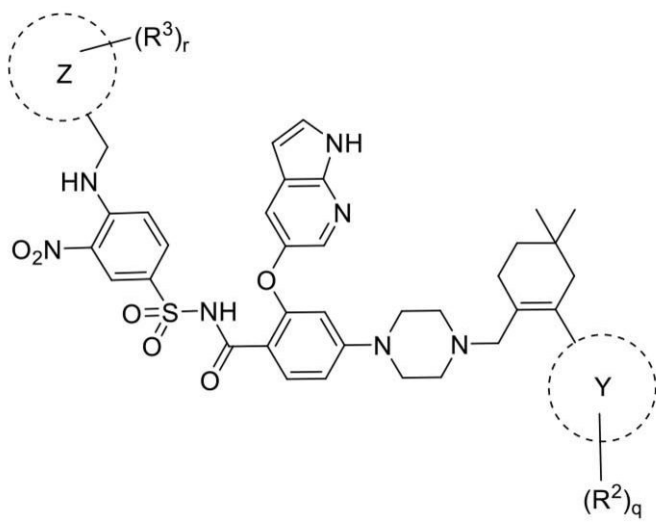
(I x) の化合物であることを含む。

【0017】

本開示の一実施形態は、 p が 2 であり、且つ各 R^1 が同一原子を置換することを含む。
 本開示の一実施形態は、各 R^1 が C_{1-6} アルキルであることを含む。本開示の一実施形態は、各 R^1 がメチルであることを含む。本開示の一実施形態は、各メチルが、ピペラジン-メチレンと式 I x i 化合物との示される結合点のパラ位：

20

【化 3】



30

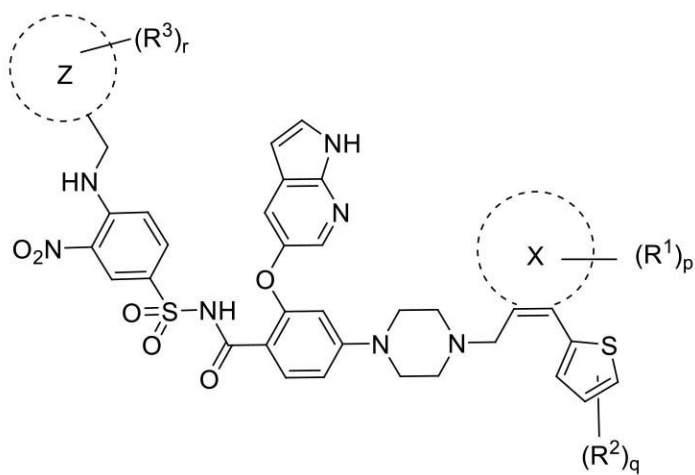
(I x i) を置換することを含む。

【0018】

本開示の一実施形態は、環 Y がチオフェンであることを含む。本開示の一実施形態は、該 S 原子が環 X の α 位に位置し、且つ該化合物が式 I y の化合物：

40

【化 4】



(I y) であることを含む。

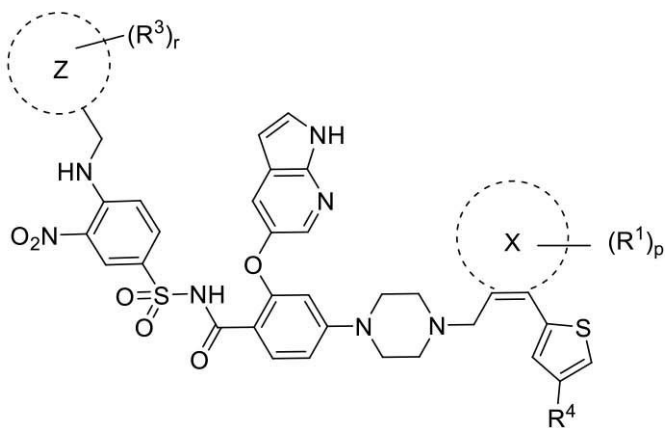
10

【0019】

本開示の一実施形態は、 q が 1 であることを含む。本開示の一実施形態は、各 R^2 が、独立して、 $(CH_2)_t - R^4$ であることを含む。本開示の一実施形態は、 t が 0 であり、且つ R^4 が、示されるチオフェンを直接置換することを含む。本開示の一実施形態は、 q が 1 であり、且つ R^4 が、示されるチオフェン環における示される S の β 位を置換し、且つ該化合物が式 I y i :

20

【化 5】



(I y i) の化合物であることを含む。

30

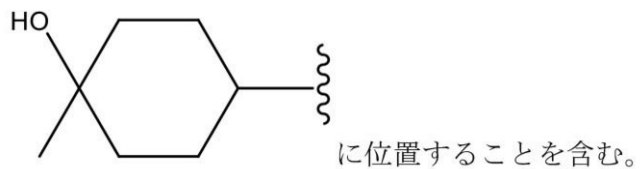
【0020】

本開示の一実施形態は、 R^4 がアリールであることを含む。本開示の一実施形態は、 R^4 がフェニルであることを含む。本開示の一実施形態は、 R^4 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロゲン、OH、 C_{1-6} アルキル-OH 及び C_{1-6} ハロアルキル-OH の基のうちの一つ又は複数で置換されることを含む。本開示の一実施形態は、 R^4 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル-OH 及び C_{1-6} ハロアルキル-OH の基のうちの一つ又は複数で置換されることを含む。本開示の一実施形態は、環 Z が、置換されたシクロヘキシルと 1, 4-ジオキサンから選択されることを含む。本開示の一実施形態は、該シクロヘキシルの同一原子がメチルと OH 基のそれぞれで置換され、且つ該置換が、示されるアミノとの結合点のパラ位 :

40

50

【化 6】

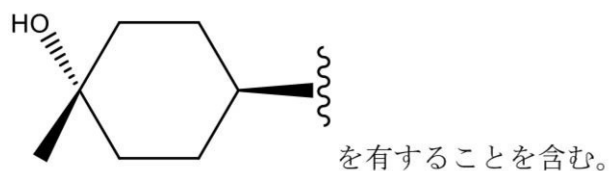


【 0 0 2 1】

本開示の一実施形態は、示される立体化学：

【化 7】

10

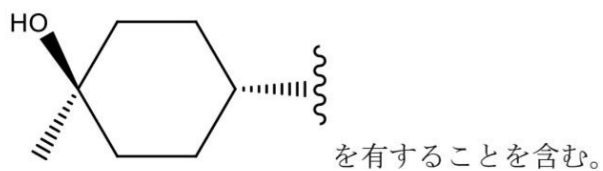


【 0 0 2 2】

本開示の一実施形態は、示される立体化学：

【化 8】

20



【 0 0 2 3】

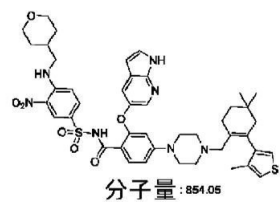
本開示の一実施形態は、以下からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、

30

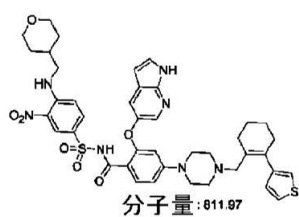
40

50

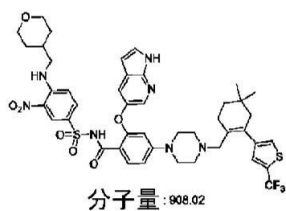
【化 9】



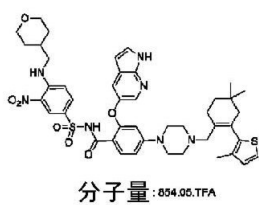
10



20



30

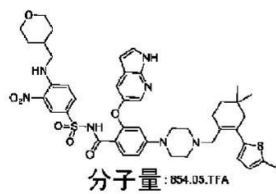
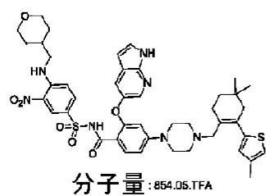


40

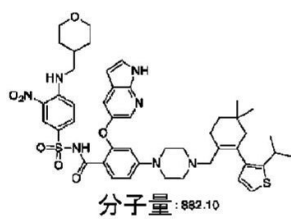
【 0 0 2 4】

50

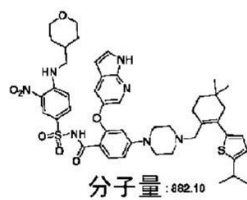
【化 1 0】



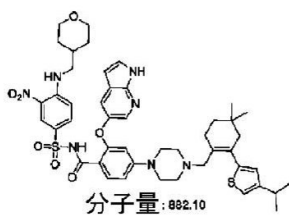
10



20



30

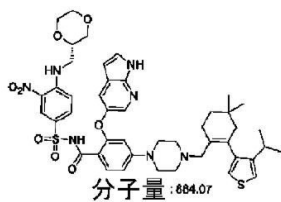


40

【 0 0 2 5】

50

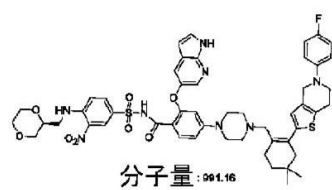
【化 1 1】



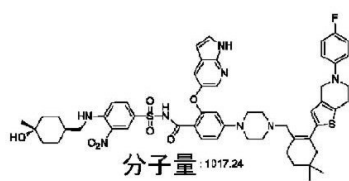
10



20



30

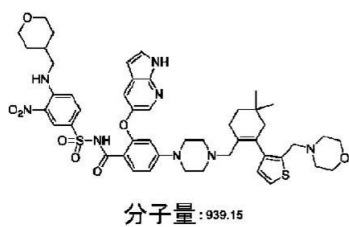
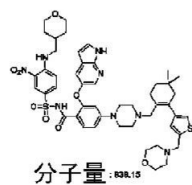
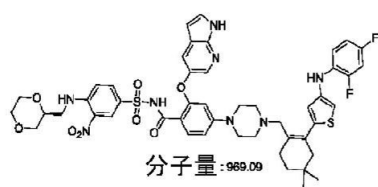
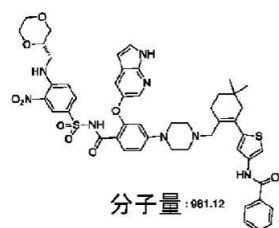
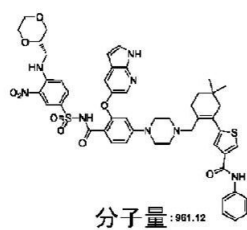


40

【0 0 2 6】

50

【化 1 2】



【 0 0 2 7】

10

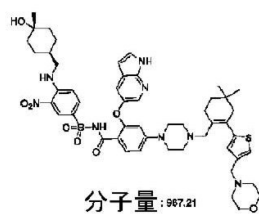
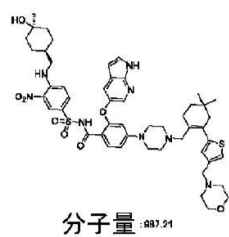
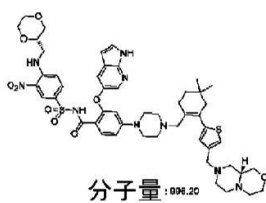
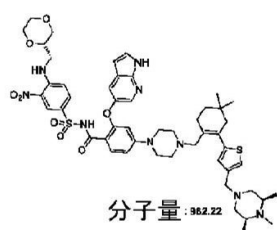
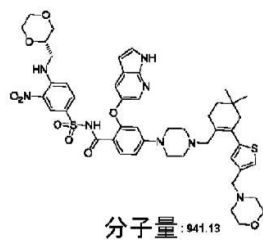
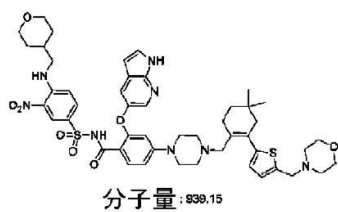
20

30

40

50

【化 1 3】



【0 0 2 8】

10

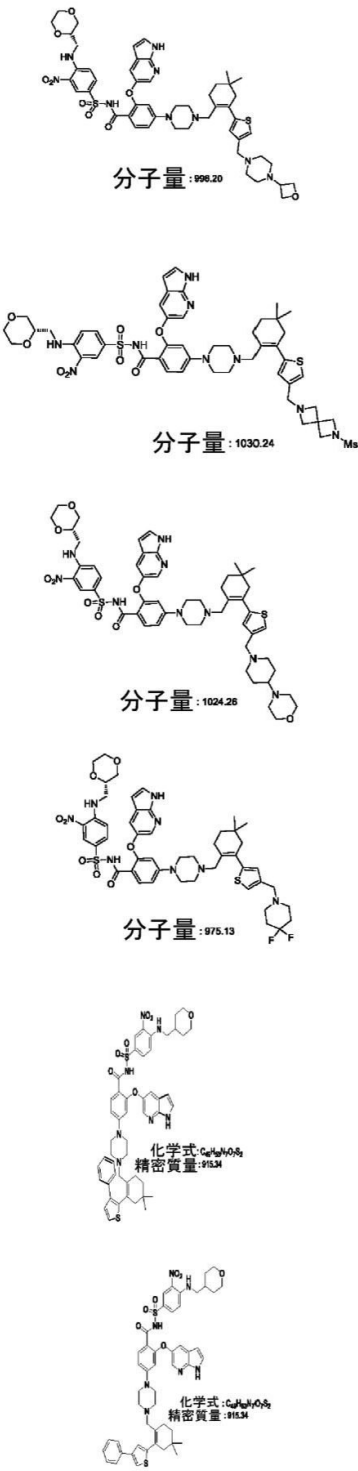
20

30

40

50

【化 1 4】



10

20

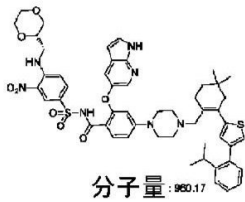
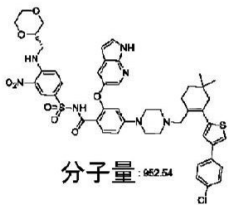
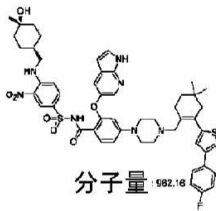
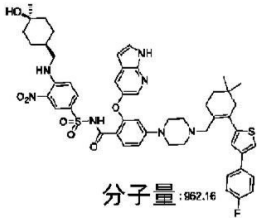
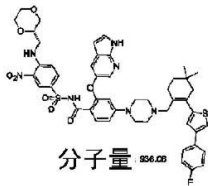
30

40

【 0 0 2 9】

50

【化 1 5】



【0030】

10

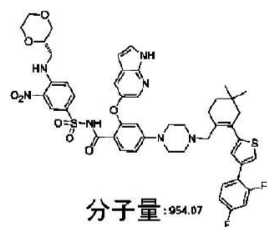
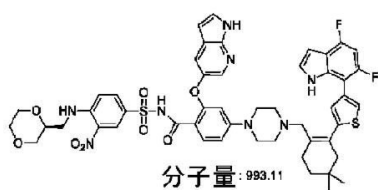
20

30

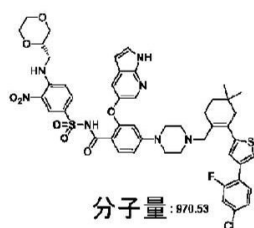
40

50

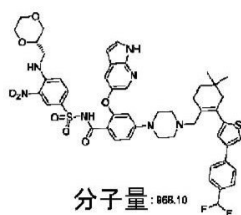
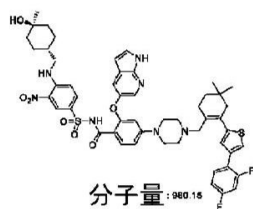
【化 1 6】



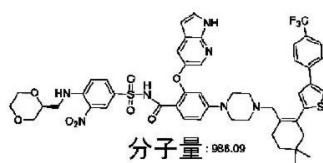
10



20



30

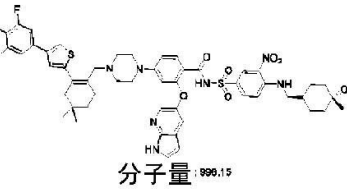
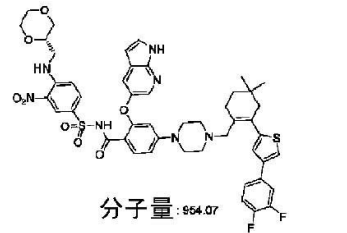
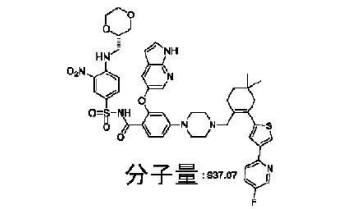
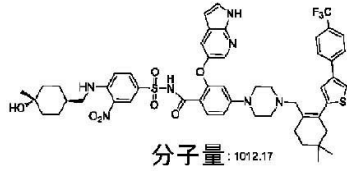
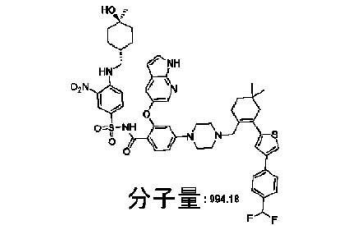


40

【 0 0 3 1】

50

【化 1 7】



【 0 0 3 2】

10

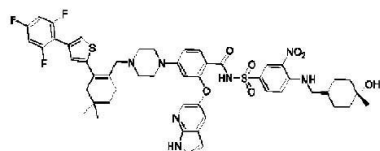
20

30

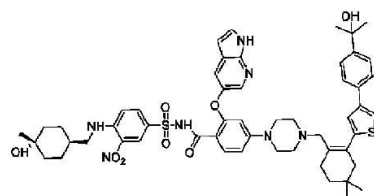
40

50

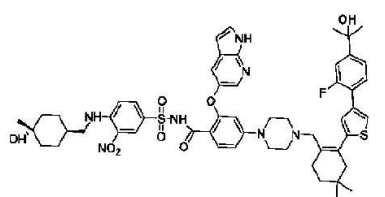
【化 1 8】



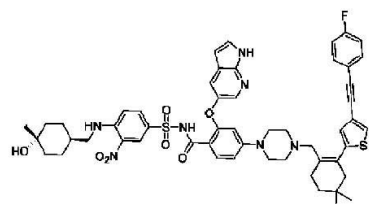
分子量: 968.15



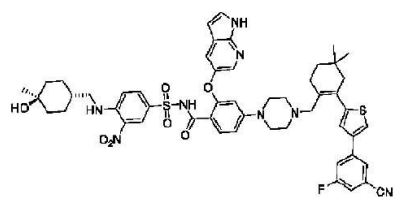
分子量: 1002.28



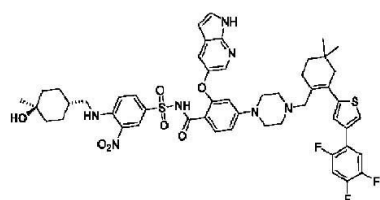
分子量: 1020.25



分子量: 986.19



分子量: 987.18



分子量: 986.15

【0 0 3 3】

10

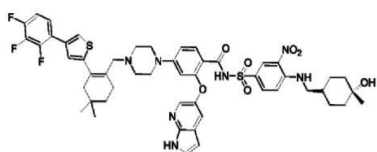
20

30

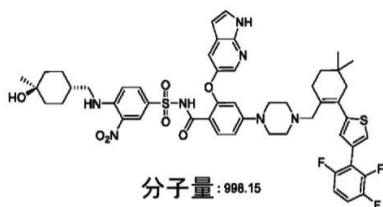
40

50

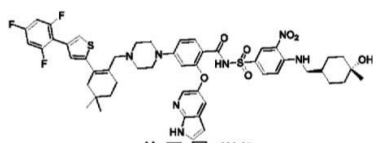
【化 1 9】



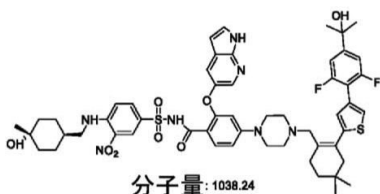
分子量: 998.15



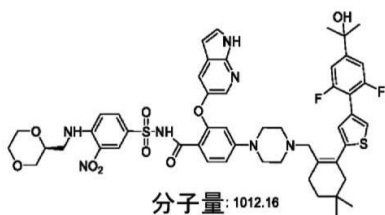
分子量: 998.15



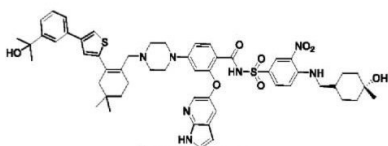
分子量: 998.15



分子量: 1038.24



分子量: 1012.16



分子量: 1002.26

【0034】

10

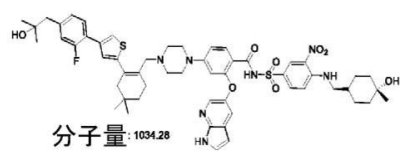
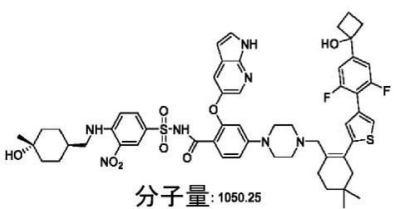
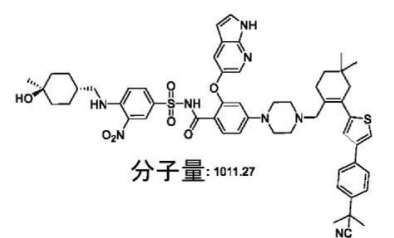
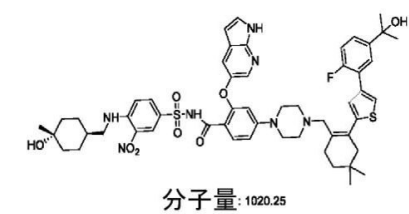
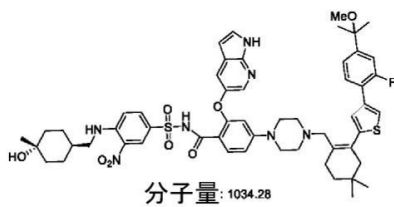
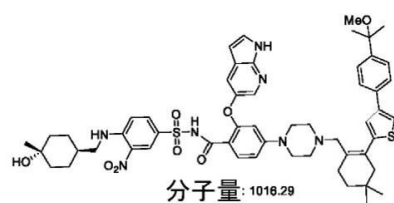
20

30

40

50

【化 2 0】



【0 0 3 5】

10

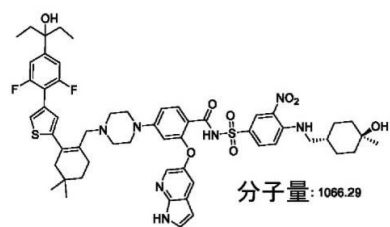
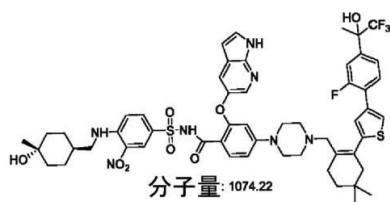
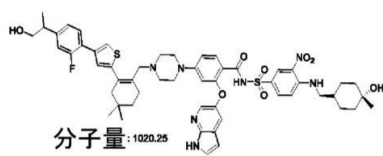
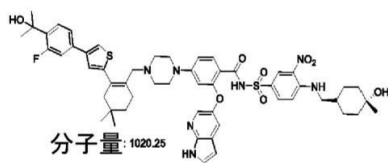
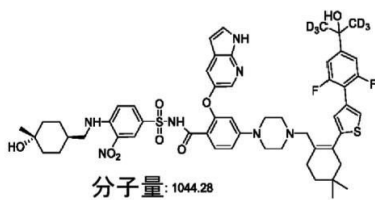
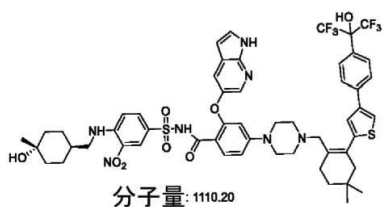
20

30

40

50

【化 2 1】



【0 0 3 6】

10

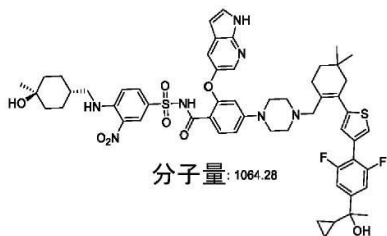
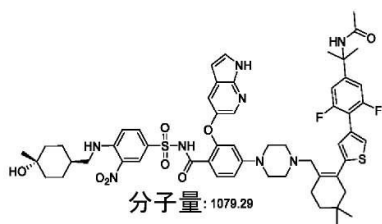
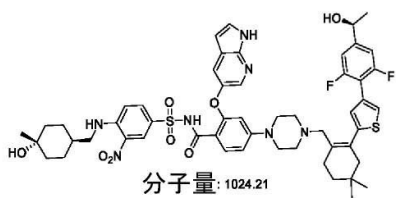
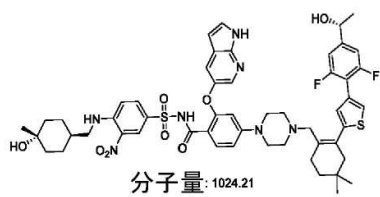
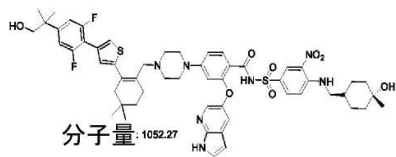
20

30

40

50

【化 2 2】



【0 0 3 7】

10

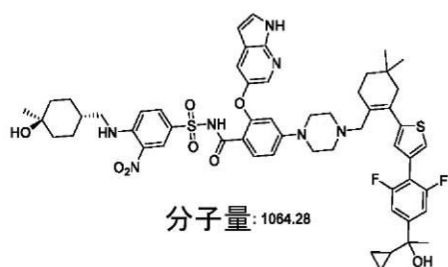
20

30

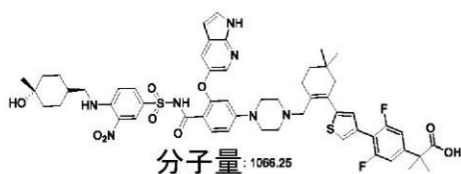
40

50

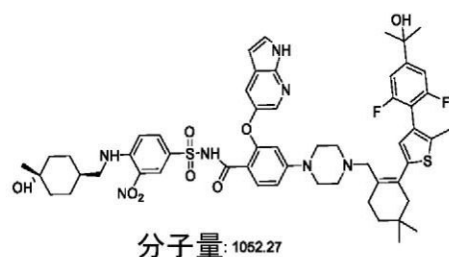
【化 2 3】



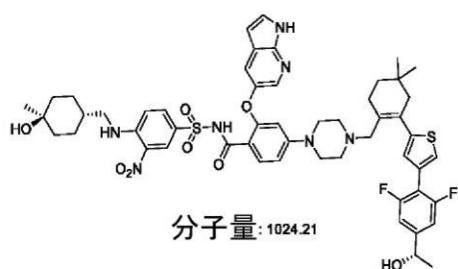
10



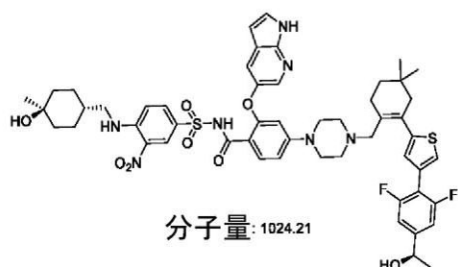
20



30



40



【0038】

本開示の一実施形態は、本開示の化合物を含み、その薬学的に許容される塩の形態は、トリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩である。

【0039】

本開示の一実施形態は、本開示の化合物を含み、ここで、少なくとも一つの水素原子は重水素原子で置換される。

【0040】

本開示の一実施形態は、薬物組成物を含み、該薬物組成物は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容されるベクターを含む。

【0041】

50

本開示の一実施形態は、患者を処置する方法を含み、該方法は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量を該患者に投与することを含み、ここで、該患者は、過剰増殖性疾患に罹患している。本開示の方法は、該過剰増殖性疾患が癌であることを含む。本開示の方法は、該癌が表2の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択されることを含む。本開示の方法は、該癌が急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択されることを含む。本開示の方法は、疾患を処置するための第2の治療剤の治療有効量を投与することを含む。

【0042】

本開示の一実施形態は、薬物組成物を含み、該薬物組成物は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容されるベクターを含む。本開示の一実施形態は、本開示の薬物組成物を含み、該薬物組成物は、過剰増殖性疾患を処置するためのものである。本開示の一実施形態は、本開示の薬物組成物を含み、ここで、該過剰増殖性疾患は癌である。本開示の一実施形態は、本開示の薬物組成物を含み、ここで、該癌は、表2の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択される。本開示の一実施形態は、本開示の薬物組成物を含み、ここで、該癌は、以下からなる群から選択され、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌。

【0043】

本開示の一実施形態は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含み、それは過剰増殖性疾患を処置するためのものである。一実施形態は、該過剰増殖性疾患が癌であることを含む。一実施形態は、該癌が表2の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択されることを含む。一実施形態は、該癌が急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択されることを含む。

【0044】

本開示の一実施形態は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の、過剰増殖性疾患を処置するための薬物の作製における用途を含む。本開示の一実施形態は、該過剰増殖性疾患が癌であることを含む。本開示の一実施形態は、該癌が表2の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択されることを含む。本開示の一実施形態は、該癌が急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択されることを含む。

【0045】

本開示の一実施形態は、キットを含み、該キットは、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、過剰増殖性疾患に罹患している患者に該化合物又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与するための明細書とを含む。本開示の一実施形態は、該過剰増殖性疾患が癌であることを含む。本開示の一実施形態は、該癌が表2の癌のうちの一つ又は複数の癌から選択されることを含む。本開示の一実施形態は、該癌が急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT-正中線癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択されることを含む。本開示の一実施形態は、一つ又は複数の別の治療剤を含む。

【0046】

別の態様では、本開示は、薬物組成物を提供し、該薬物組成物は、本開示の化合物と、一つ又は複数の薬学的に許容されるベクターとを含む。

10

20

30

40

50

【0047】

別の態様では、本開示は、被験者（例えば、ヒト）におけるBcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2、Bcl-2 WT、Bcl-xL、Mcl-1及びBfl-1/A1又はそれらの任意の組み合わせを阻害する方法を提供し、該方法は、少なくとも一つの本開示の化合物の治療有効量を該被験者に投与することを含む。一実施形態において、該態様は、Bcl-2 WTを阻害する方法を提供した。一実施形態において、該態様は、G101V突然変異体を阻害する方法を提供した。

【0048】

別の態様では、本開示は、被験者における、Bcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V阻害に応答する疾患、障害又は病状を治療又は予防するための方法を提供し、該疾患、障害又は病状は、例えば、過剰増殖性疾患、例えば、小細胞肺癌のような癌、非ホジキンリンパ腫（NHL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ系（又はリンパ球性）白血病（CLL）又は急性リンパ芽球性白血病（ALL）であり、該方法は、該被験者に本開示の化合物の治療有効量を投与することを含む。

10

【0049】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物の、一つ又は複数のBcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101Vの阻害剤としての用途を提供した。

【0050】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物の、Bcl-2 WTの阻害剤としての用途を提供した。

20

【0051】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物の、Bcl-2 G101Vの阻害剤としての用途を提供した。

【0052】

別の態様では、本開示は、Bcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V阻害に応答する疾患、障害又は病状を処置するための薬物組成物を提供し、ここで、該薬物組成物は、治療有効量の本開示の化合物と、一つ又は複数の薬学的に許容されるベクターとの任意選択的な混合を含む。

30

【0053】

別の態様では、本開示は、被験者（例えば、ヒト）における疾患、障害又は病状を治療又は予防するための本開示の化合物を提供し、該疾患、障害又は病状は、例えば、癌のような過剰増殖性疾患である。

【0054】

別の態様では、本開示は、被験者（例えば、ヒト）における疾患、障害又は病状を処置する薬物を作製するための本開示の化合物を提供し、該疾患、障害又は病状は、例えば、癌のような過剰増殖性疾患である。

【0055】

別の態様では、本開示は、キットを提供し、該キットは、本開示の化合物を含む。

40

【0056】

別の態様では、本開示は、キットを提供し、該キットは、対象の疾患、障害又は病状を処置するための本開示の化合物と第2の治療剤、及び該疾患、障害又は病状を処置するための明細書を含む包装用折り込みチラシを含む。

【0057】

別の態様では、本開示は、組成物を提供し、該組成物は、（a）本開示の化合物と、（b）第2の治療活性剤と、（c）任意選択的な賦形剤及び／又は薬学的に許容されるベクターとを含む。

【0058】

本開示のさらなるの実施形態と利点は、以下の説明に部分的に記載され、且つその説明

50

から明らかになるか、又は本開示を実施することによって知ることができる。本開示の実施形態と利点は、添付の請求項に特に指摘される要素及び組み合わせによって実現且つ達成される。

【0059】

理解すべきこととして、上記発明の内容及び以下の発明を実施するための形態は、いずれも例示的且つ説明的なものに過ぎず、特許請求される本開示を制限するものではない。

【発明を実施するための形態】

【0060】

本開示の化合物は、Bcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101Vを阻害する。本開示の化合物は、被験者における、Bcl-2タンパク質阻害に応答する疾患、障害又は病状、例えば、癌のような過剰増殖性疾患を治療又は予防するためのものである。Bcl-2タンパク質阻害に応答する癌は、小細胞肺癌、NHL、AML、CLL及びALLを含むが、これらに限定されない。

10

【0061】

一実施形態において、本開示の化合物は、式Iを有する化合物であり、且つ式Ix、Ix i、Iy及びIy iの化合物を含む。

【0062】

本開示において、「ハロゲン」又は「ハロゲン」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、-Cl、-F、-Br又は-Iを指す。

【0063】

本開示において、「ニトロ」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、-NO₂を指す。

20

【0064】

本開示において、「シアノ」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、-CNを指す。

【0065】

本開示において、「ヒドロキシ」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、-OHを指す。

【0066】

本開示において、「アミノ」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、-NH₂を指す。

30

【0067】

本開示において、「アルキル」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていない直鎖又は分岐鎖脂肪族炭化水素を指し、該脂肪族炭化水素は、1～12個の炭素原子（即ち、C₁-12アルキル）又は指定された数の炭素原子、例えば、メチルのようなC₁アルキル、エチルのようなC₂アルキル、プロピル又はイソプロピルのようなC₃アルキル、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルのようなC₁-3アルキルなどを含む。一実施形態において、アルキル基は、直鎖C₁-6アルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は、分岐鎖C₃-6アルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は、直鎖C₁-4アルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は、分岐鎖C₃-4アルキル基である。別の実施形態において、アルキル基は、部分的に又は完全に重水素化され、即ち、アルキル基の一つ又は複数の水素原子が重水素原子で置換される。非限定的で例示的なC₁-12アルキル基としては、メチル、-CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルが挙げられる。非限定的で例示的なC₁-4アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル及びイソブチルが挙げられる。非限定的で例示的なC₁-4基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びt-ブチルが挙げられる。

40

50

【0068】

本開示において、「任意に置換されたアルキル」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていないか、又はハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ及び任意に置換されたアリールからなる群から独立して選択される一つ、二つもしくは三つの置換基で置換されたアルキルを指す。一実施形態において、任意に置換されたアルキルは、二つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意に置換されたアルキルは、一つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意に置換されたアルキルは、置換されていない。非限定的で例示的な任意に置換されたアルキル基としては、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ が挙げられる。

10

【0069】

本開示において、「シクロアルキル」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていない飽和又は部分的な飽和（例えば、一つ又は二つの二重結合を含む）の環状脂肪族炭化水素を指し、それは、1～3個の環を含み、3～12個の炭素原子（即ち、 C_{3-12} シクロアルキル）又は指定された数の炭素を有する。一実施形態において、シクロアルキル基は、二つの環を有する。一実施形態において、シクロアルキル基は、一つの環を有する。別の実施形態において、シクロアルキル基は、 C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態において、シクロアルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキルである。別の実施形態において、シクロアルキル基は、 C_{3-5} シクロアルキルである。「シクロアルキル」という用語は、環 $-\text{CH}_2-$ が $-\text{C}(=\text{O})-$ で置換された基を含むことを意図する。非限定的で例示的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカヒドロナフタレン、アダマンチル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロペンタノン、スピロ[3.3]ヘプタンとビスシクロ[3.3.1]ノナンが挙げられる。

20

【0070】

本開示において、「任意に置換されたシクロアルキル」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていないか、又はハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される一つ、二つもしくは三つの置換基で置換されたシクロアルキルを指す。一実施形態において、任意に置換されたシクロアルキルは、二つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意に置換されたシクロアルキルは、一つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意に置換されたシクロアルキルは、置換されていない。

30

【0071】

本開示において、「ハロアルキル」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、被一つ又は複数のフッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子で置換されたアルキルを指す。一実施形態において、アルキル基は、一つ、二つ又は三つのヨウ素及び／又は塩素原子で置換される。別の実施形態において、ハロアルキル基は、 C_{1-4} ハロアルキルである。非限定的で例示的なハロアルキルとしては、フルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチルとトリクロロメチル基が挙げられる。

40

【0072】

本開示において、「アルコキシ」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、末端酸素原子に結合した、任意に置換されたアルキルを指す。一実施形態において、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合した C_{1-6} アルキルである。別の実施形態において、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合した C_{1-4} アルキルである。非

50

限定的で例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ及び *t*-ブトキシが挙げられる。

【0073】

本開示において、「アリール」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、6～14個の炭素原子を有する、置換されていない単環又は二環式芳香族環系、即ち C_{6-14} アリールを指す。非限定的で例示的なアリール基としては、フェニル（「Ph」と略される）、ナフタレン、フェナントリル、アントリル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレン及びフルオレニルが挙げられる。一実施形態において、アリール基は、フェニル又はナフタレンである。

【0074】

本開示において、「任意に置換されたアリール」という用語は、本明細書において、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていないか、又はハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されたアリールを指す。一実施形態において、任意に置換されたアリールは、任意に置換されたフェニルである。別の実施形態において、任意に置換されたフェニルは、一つの置換基を有する。別の実施形態において、任意に置換されたフェニルは、置換されていない。非限定的で例示的な置換アリール基としては、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル及び4-クロロフェニルが挙げられる。

【0075】

本開示において、「ヘテロシクリル」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていない飽和及び部分的な飽和の（例えば、一つ又は二つの二重結合を含む）の環状基を指し、該環状基は、一つ、二つ又は三つの環を含み、3～14個の環メンバーを有し、即ち3～14員のヘテロシクリルであり、ここで、これらの環のうちの一つの環の少なくとも一つの炭素原子は、ヘテロ原子で置換される。「ヘテロシクリル」という用語は、イミダゾリジニル-2-オンのような環状ウレイド、 β -ラクタム、 γ -ラクタム、 δ -ラクタムと ϵ -ラクタムのような環状アミド、及びオキサゾリジニル-2-オンのような環状ウレタンを含むことを意図する。一実施形態において、ヘテロシクリル基は、一つの環と一つ又は二つの酸素及び／又は窒素原子を含む4員、5員、6員、7員又は8員環基である。一実施形態において、ヘテロシクリル基は、一つの環と一つ又は二つの窒素原子を含む5員又は6員環基である。一実施形態において、ヘテロシクリル基は、二つの環と一つ又は二つの窒素原子を含む8員、9員、10員、11員又は12員環基である。一実施形態において、ヘテロシクリル基は、一つの環と一つの酸素原子を含む4員又は5員環基である。ヘテロシクリルは、炭素又は窒素原子を介して分子の他の部分に任意選択的に結合することができる。非限定的で例示的なヘテロシクリル基としては、1,4-ジオキサン、2-オキソピロリジン-3-イル、2-イミダゾリジノン、ペリジニル、モルホリニル、ペラジニル、ピロリジニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン（ノルトロパン）、6-アザスピロ[2.5]オクタン、6-アザスピロ[3.4]オクタン、インドリン、インドリン-2-オン及び1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンが挙げられる。

【0076】

本開示において、「任意に置換されたヘテロシクリル」という用語は、本明細書において、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、置換されていないか、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される一つ、二つもしくは三つの置換基で置換されたヘテロシクリルを指す。

【0077】

本開示において、「アルキルアミノ」という用語は、それ自体で、又は別の基の一部として使用される場合、 $-NHR^{10}$ を指し、ここで、 R^{10} は、 C_{1-6} アルキルである。一実施形態において、 R^{10} は、 C_{1-4} アルキルである。非限定的で例示的なアルキ

10

20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

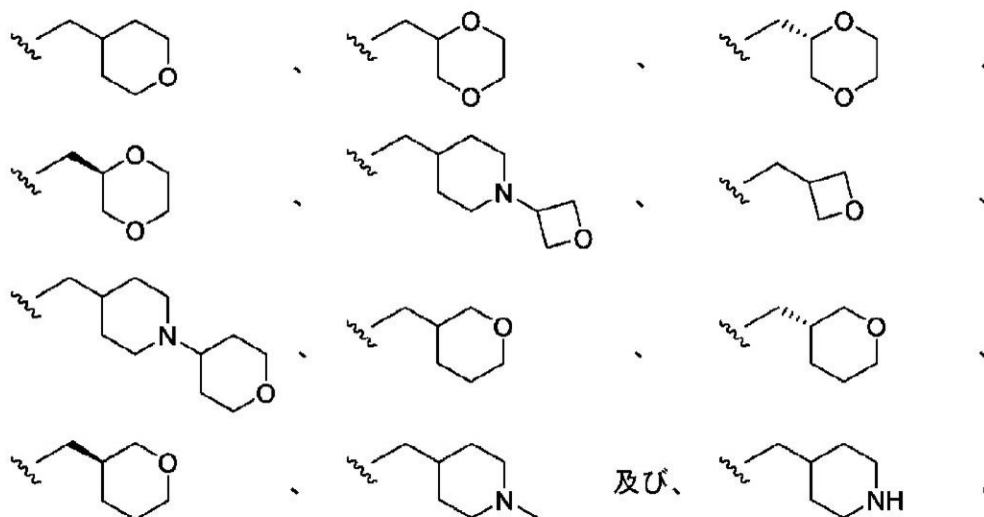
【 0 0 7 9 】

10

【 0 0 8 0 】

20

【化 2 4】



30

【 0 0 8 1 】

40

【 0 0 8 2 】

50

とによって同位体標識（即ち、放射性標識）された本開示の化合物のうちの任意の化合物を包含する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、ヨウ素及び塩素の同位体を含み、例えば、それぞれ ^2H （又は重水素（D））、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl 、例えば、 ^3H 、 ^{11}C 及び ^{14}C である。一実施形態において、本開示の化合物内のある位置における実質的に全ての原子が、異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されている、組成物が提供される。別の実施形態において、本開示の化合物内のある位置における原子の一部が置換され、即ち、本開示の化合物のある位置が、異なる原子質量又は質量数を有する原子に富む、組成物が提供される。本開示の同位体標識化合物は、当分野で公知の方法によって作製することができる。

10

【0083】

本開示の化合物は、一つ又は複数の非対称中心を含んでもよい。鏡像異性体、非鏡像異性体と他の立体異性形態を生成することができる。本開示は、ラセミと分割形態、及びそれらの混合物を含む、全てのこのような可能な形態の使用を包含することを意図する。本開示に鑑みて、単独の立体異性体、例えば、鏡像異性体は、当分野において公知の方法に基づいて単離され得る。本明細書に記載の化合物がエチレン性二重結合又は他の幾何学的非対称中心を含む場合、特に断りのない限り、それらは、EとZの二つの幾何学的異性体を含むことが意図される。全ての互変異性体は、また本開示に包含されることが意図される。

20

【0084】

本明細書で使用されるように、「立体異性体」又は「立体異性形態」という用語は、単一分子の全ての異性体の一般用語であり、これらの異性体は、その原子の空間的な配向に関してのみ異なる。立体異性体は、鏡像異性体と、一つを超えるキラル中心を有する、互いに鏡像ではない化合物の異性体（非鏡像異性体）とを含む。

【0085】

「キラル中心」又は「非対称炭素原子」という用語は、四つの異なる基に結合する炭素原子を指す。

【0086】

「鏡像異性体」と「鏡像体」という用語は、その鏡像に重ね合わせることができないため光学活性を有する分子を指し、ここで、該鏡像異性体は偏光面を一つの方に回転させる一方、その鏡像化合物は、逆方向に偏光面を回転させる。

30

【0087】

「ラセミ」という用語は、光学活性を有しない、等量の鏡像異性体の混合物を指す。

【0088】

「絶対配置」という用語は、キラル分子実体（又は基）の原子の空間的配列及びその立体化学的記述、例えば、R又はSを指す。

【0089】

特に断りのない限り、本明細書で使用される立体化学用語と慣例は、Pure & Appl. Chem 68: 2193 (1996)に記載されている立体化学用語と慣例に一致する。

40

【0090】

「鏡像体剰率」又は「ee」という用語は、ある鏡像異性体が別の鏡像異性体と比較して存在する量を測定するための尺度を指す。RとS鏡像異性体の混合物について、鏡像体過剰率は、 $|R - S| * 100$ として定義され、ここで、RとSは、 $R + S = 1$ となるように、混合物における鏡像異性体の該当するモル分率又は重量分率である。キラル物質の旋光度を知った場合、鏡像体過剰率は、 $([\alpha]_{\text{obs}} / [\alpha]_{\text{max}}) * 100$ として定義され、ここで、 $[\alpha]_{\text{obs}}$ は、鏡像異性体混合物の旋光度であるが、 $[\alpha]_{\text{max}}$ は、純鏡像異性体の旋光度である。鏡像体過剰率は、様々な分析技術（NMR分光法、キラルカラムクロマトグラフィー又は旋光度測定法を含む）を用いて確定することができる。

50

【0091】

「鏡像体純粋な」又は「鏡像的に純粋な」という用語は、全ての分子（検出限界内で）が同じキラル意味を有する、キラル物質のサンプルを指す。一実施形態において、一つ又は複数のキラル中心を有する本開示の化合物は鏡像的に純粋なものである。

【0092】

「鏡像体濃縮された」又は「鏡像的に濃縮された」という用語は、鏡像体過剰率が50%を超え、例えば、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約95%以上、約98%以上、又は約99%以上であるキラル物質のサンプルを指す。鏡像体濃縮された化合物は、鏡像体純粋な化合物であってもよい。一実施形態において、一つ又は複数のキラル中心を有する本開示の化合物は鏡像的に濃縮されたものである。

10

【0093】

「一つ」という用語は、一つ又は複数を指す。

【0094】

本明細書で使用されるように、「約」という用語は、引用される数字±10%を含む。そのため、「約10」は、9～11を指す。

【0095】

本開示は、本開示の化合物の塩（無毒性の薬学的に許容される塩を含む）の作製と用途を包含する。薬学的に許容される付加塩の例としては、無機酸付加塩、有機酸付加塩及び塩基性塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩と、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩と、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、メチルピリジン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン塩と、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩などの無機酸塩と、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩などの有機酸塩と、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩と、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩とを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用されるように、「薬学的に許容される塩」という用語は、ターゲット患者（例えば、ヒトのような哺乳動物）において生理学的に許容される本開示の化合物の任意の塩、例えば、酸又は塩基と反応して得られた塩を指す。

20

30

【0096】

本開示の特定の化合物の溶液を、塩酸、フマル酸、マレイン酸、琥珀酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸などの薬学的に許容される無毒の酸の溶液と混合することによって酸付加塩を形成することができる。本開示の化合物の溶液を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどの薬学的に許容される無毒の塩基の溶液と混合することによって塩基性塩を形成することができる。

【0097】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の作製と用途を包含する。溶媒和物は、通常、化合物の生理活性又は毒性を著しく変化させないため、薬理学的等価物として機能することができる。本明細書で使用されるように、「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と溶媒分子、例えば、二溶媒和物、一溶媒和物又は半溶媒和物との組み合わせ、物理的会合及び／又は溶媒化であり、ここで、溶媒分子と本開示の化合物との比は、それぞれ約2:1、約1:1又は約1:2である。このような物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオンと共有結合に関する。いくつかの場合に、例えば、一つ又は複数の溶媒分子を結晶性固体の結晶格子に組み込む場合、溶媒和物を単離することができる。そのため、「溶媒和物」は、溶液相の溶媒和物及び単離可能な溶媒和物を包含する。本開示の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒と溶媒和した形態で存在してもよく、且つ本開示は、本開示の化合物の溶媒和と非溶媒和形態を含むことを意図する。

40

【0098】

一実施形態において、溶媒和物は、水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である

50

溶媒和物の特定のサブグループに関する。溶媒和物は、通常、薬理学的等価物として機能することができる。溶媒和物の作製は、当分野で公知されている。例えば、M. Cair aら, J. Pharmaceut. Sci., 93 (3): 601-611 (2004) を参照されたく、それにはフルコナゾールと酢酸エチル及び水との溶媒和物の作製が記述されている。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの類似している作製は、E. C. v an Tonderら, AAPS Pharm. Sci. Tech., 5 (1): Article 12 (2004) 及び A. L. Binghamら Chem. Commun. 603-604 (2001) に記述されている。溶媒和物の典型的、非限定的な作製方法は、20℃～約25℃の温度で、本開示の化合物を所望の溶媒（有機溶媒、水又はそれらの混合物）に溶解させ、そして結晶を形成するのに十分な速率で溶液を冷却し、公知の方法（例えば、濾過）によって結晶を単離することに関する。分析技術、例えば、赤外分光法は、溶媒和物結晶における溶媒の存在を確認するために用いられてもよい。

10

【0099】

本開示の化合物が Bcl-2 タンパク質、例えば、Bcl-2 WT 及び／又は Bcl-2 G101V の阻害剤であるため、Bcl-2 タンパク質により媒介された多くの疾患、病状又は障害は、被験体にこれらの化合物を投与することによって治療又は予防することができる。そのため、本開示は、一般的には、Bcl-2 タンパク質、例えば、Bcl-2 WT 及び／又は Bcl-2 G101V 阻害に応答する疾患、病状又は障害に罹患しているか又はそのリスクがある動物における該疾患、病状又は障害を治療又は予防する方法に関する。該方法は、一つ又は複数の本開示の化合物の治療有効量を該動物に投与することを含む。

20

【0100】

本開示は、それを必要とする動物（例えば、ヒト）における Bcl-2 タンパク質を阻害する方法にさらに関し、該方法は、少なくとも一つの本開示の化合物の治療有効量を該動物に投与することを含む。

【0101】

本開示は、それを必要とする動物（例えば、ヒト）における Bcl-2 を阻害する方法にさらに関し、該方法は、少なくとも一つの本開示の化合物の治療有効量を該動物に投与することを含む。

【0102】

本開示は、それを必要とする動物（例えば、ヒト）における Bcl-2 WT を阻害する方法にさらに関し、該方法は、少なくとも一つの本開示の化合物の治療有効量を該動物に投与することを含む。

30

【0103】

本開示それを必要とする動物（例えば、ヒト）における Bcl-2 G101V を阻害する方法にさらに関し、該方法は、少なくとも一つの本開示の化合物の治療有効量を該動物に投与することを含む。

【0104】

本明細書で使用されるように、「治療」という用語は、疾患又は病状及び／又は該疾患及び／又は病状に関連する症状を除去、軽減又は改善することを意味する。除外されてはいないが、疾患又は病状の治療は、疾患又は病状及び／又は該疾患、病状に関連する症状を完全に除去することを必要とするものではない。用語「治療」と同義語は、このような治療を必要とする被験者に治療有効量の本開示の化合物を投与することを包含する。治療は、症状に応じて、例えば、症状を阻害するように行うことができる。治療は、短期間に有効であり、中期にわたって行うことができ、又は、例えば、維持療法を背景とした長期治療であってもよい。

40

【0105】

本明細書で使用されるように、「予防」という用語は、疾患又は病状及び／又はそれに付随する症状の発症を予防するか、又は被験者が疾患に罹患することを妨げる方法を指す。本明細書で使用されるように、「予防」は、疾患又は病状及び／又はそれに付随する症

50

状の発症を遅延し、被験者が疾患に罹患するリスクを低下させることをさらに含む。「予防」という用語は、「予防的治療」を含んでもよく、予防的治療は、疾患又は病状に再罹患していないが、再罹患のリスクがあるか、又は疾患又は病状に再罹患しやすいか、又は該疾患又は病状が再発した被験者における、疾患又は病状の再罹患、又は以前に制御された疾患の再発の可能性を低下させることを指す。

【0106】

本明細書で使用されるように、「治療有効量」又は「有効量」という用語は、本開示の方法によって投与される時、それを必要とする個体に、目的病状又は疾患を治療するための活性成分を効果的に送達するのに十分な活性成分の量を指す。癌又は他の増殖性障害の場合、治療有効量の薬剤は、望ましくない細胞増殖を減少させ（即ち、ある程度遅延させ、且つ好ましくは停止させ）、癌細胞の数を減少させ、腫瘍大きさを減少させ、周囲の臓器への癌細胞の浸潤を阻害し（即ち、ある程度遅延させ、且つ好ましくは停止させ）、腫瘍の転移を阻害し（即ち、ある程度遅延させ、且つ好ましくは停止させ）、腫瘍の増殖をある程度阻害し、標的細胞におけるタンパク質メチル化を調節し、及び／又は癌に関連する一つ又は複数の症状をある程度緩和することができる。投与される化合物又は組成物が既存の癌細胞の増殖を妨げ及び／又は既存の癌細胞を殺す程度について、それは、細胞阻害性及び／又は細胞毒性を有し得る。

10

【0107】

「容器」という用語は、任意の容器と封止部材を指すため、薬剤の貯蔵、輸送、分注及び／又は取り扱いに適している。

20

【0108】

「折り込みチラシ」という用語は、薬剤に付随する情報を指し、それは製品をどのように投与するかについての説明、及び医師、薬剤師と患者が製品使用に関する、十分な情報に基づく決定を行うことを可能にするために必要な安全性と有効性データを提供する。包装用折り込みチラシは、通常、薬剤の「ラベル」と見なされる。

【0109】

本開示において、「Bcl-2タンパク質」又は「Bcl-2ファミリータンパク質」という用語は、Bax、Bak、Bid、Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1、Bcl-w又はBcl-2 WT、Bcl-2 G101V、Bfl-1/A1、Bim、Puma、Bad、Bik/Blk、Noxa、Bmf、Hrk/DP5及びBeclin-1のタンパク質のうちの任意の一つ又は複数のタンパク質を指す。

30

【0110】

「疾患」又は「病状」又は「障害」という用語は、一般的に病理学的病状又は機能と考えられ、且つ特定の症候、症状及び／又は機能不全の形態で表され得る障害及び／又は異常を意味する。本開示の化合物は、Bcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101Vを阻害し、且つ疾患、病状又は障害、例えば、過剰増殖性疾患の治療と予防に用いることができ、ここで、Bcl-2タンパク質に対する阻害は利益を提供する。

【0111】

「過剰増殖性疾患」という用語は、動物における増殖細胞の局在的な集団が正常な増殖の通常の制限によって支配されていない任意の病状を指す。一実施形態において、過剰増殖性疾患は癌である。

40

【0112】

いくつかの実施例において、本開示の化合物は、「Bcl-2タンパク質媒介性障害」、例えば、Bcl-2媒介性障害、Bcl-2 WT媒介性障害及び／又はBcl-2 G101V媒介性障害の治療に用いることができる。Bcl-2タンパク質媒介性障害は、Bcl-2タンパク質が役割を果たすことが知られている任意の病理学的病状である。一実施形態において、Bcl-2媒介性障害は、過剰増殖性疾患である。一実施形態において、Bcl-2媒介性障害は癌である。

【0113】

50

一実施形態において、本開示の化合物は、約 $10\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $5\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $1\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.5\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.1\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.05\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.025\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.010\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.005\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.0025\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。別の実施形態において、本開示の化合物は、約 $0.001\mu\text{M}$ 未満のBcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101V IC₅₀を有する。

10

【0114】

一実施形態において、本開示は、被験者（例えば、ヒト）における過剰増殖性疾患を治療又は予防する方法、該方法は、治療有効量の本開示の化合物を投与することを含む。

20

【0115】

別の実施形態において、本開示は、被験者における癌を治療又は予防する方法を提供し、該方法は、治療有効量の本開示の化合物を投与することを含む。特定のメカニズムに限定されないが、いくつかの実施例において、本開示の化合物は、Bcl-2タンパク質、例えば、Bcl-2 WT及び／又はBcl-2 G101Vを阻害することによって癌を治療又は予防することができる。治療できる癌の例は、表2の癌のうちの任意の一つ又は複数の癌を含むが、これらに限定されない。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 2

副腎癌	リンパ上皮腫
腺房細胞癌	リンパ腫
聴神経腫瘍	慢性リンパ球性白血病
末端皮膚損傷性黒色腫	急性骨髄性白血病
先端汗腺腫	慢性リンパ球性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓癌
急性赤血球性白血病	小細胞肺癌
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺癌
急性巨核芽球性白血病	MAL Tリンパ腫
急性単球性白血病	悪性繊維性組織球腫
急性前骨髄球性白血病	悪性末梢神経鞘腫
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様嚢胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯B細胞リンパ腫
腺様嚢源性腫瘍	マスト細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔胚細胞腫瘍
脂肪組織腫瘍	乳房髄様癌
副腎皮質癌	甲状腺髄様癌
成人T細胞白血病／リンパ腫	髄芽細胞腫
侵襲性NK細胞白血病	黒色腫
エイズ関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞癌
胞巣状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞リンパ腫	ミューアー管混合腫瘍
未分化甲状腺癌	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	多発性骨髄腫
血管筋脂肪腫	筋組織腫瘍
血管肉腫	菌状息肉症
星細胞腫	粘液性細胞肉腫

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

非定型奇形性ラブドイド腫瘍	粘液腫
慢性Bリンパ球性白血病	粘液肉腫
B細胞性前リンパ球性白血病	鼻咽頭癌
B細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽細胞腫
胆道癌	神経線維腫
膀胱癌	神経腫
芽腫	結節性黒色素腫
骨癌	眼癌
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫
褐色腫	乏突起神経膠腫
バーキットリンパ腫	オンコサイトーマ
乳癌	視神経鞘髄膜腫
脳癌	視神経腫瘍
癌	口腔癌
上皮内癌	骨肉腫
癌肉腫	卵巣癌
軟骨腫瘍	パンコースト腫瘍
セメント質腫	甲状腺乳頭癌
骨髓肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽腫
脊索腫	松果体細胞腫
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎明細胞肉腫	下垂体腫
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚T細胞リンパ腫	多胚腫
子宮頸癌	前駆動Tリンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸癌	原発性中枢神経系リンパ腫
デゴス病	原発性滲出性リンパ腫
繊維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜癌

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

びまん性大B細胞リンパ腫	前立腺癌
胚芽異形成性神経上皮腫瘍	脾臓癌
未分化胚細胞腫	咽頭癌
胎児性癌	腹膜偽粘液腫
内分泌腺腫瘍	腎細胞癌
卵黄嚢腫瘍	腎髄様癌
腸症関連T細胞リンパ腫	網膜芽腫
食道癌	横紋筋腫
封入奇形胎児	横紋筋肉腫
繊維腫	Richter形質転換
繊維肉腫	直腸癌
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺癌	神経鞘腫症
神経節腫	精上皮腫
胃腸癌	セルトリ細胞腫
胚細胞腫	性索間質性腫瘍
妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞性線維芽細胞腫	皮膚癌
骨巨細胞腫	小円形青色細胞腫
神経膠腫	小細胞癌
多形神経膠芽腫	軟部肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳膠腫症	煤煙性膀胱
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽腫	脾辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫	扁平上皮癌
半陰陽性卵巢腫瘍	滑膜肉腫
胆嚢癌	セザリー症
胃癌	小腸癌
有毛細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽腫	胃癌

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

頭頸部癌	T細胞リンパ腫
血管外皮細胞腫	精巣癌
血液悪性腫瘍	莢膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺癌
肝脾T細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	咽頭癌
非ホジキンリンパ腫	尿膜管癌
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器癌
腸癌	尿路上皮癌
腎癌	ぶどう膜黒色素腫
喉頭癌	子宮癌
悪性黒子	疣状癌
致死性正中線癌	視覚路グリオーマ
白血病	外陰癌
ライディッヒ細胞腫	膣癌
脂肪肉腫	原発性マクログロブリン血症
肺癌	ワルチン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

10

20

30

【0116】

別の実施形態において、癌は、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、腎癌、肝癌、頭頸部癌、皮膚癌、膵臓癌、卵巣癌、食道癌又は前立腺癌である。

【0117】

別の実施形態において、癌は、急性骨髄性白血病（AML）、BとT急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）又はマントル細胞リンパ腫（MCL）のような血液系悪性腫瘍である。

【0118】

別の実施形態において、癌は、食管扁平上皮癌（ESCC）、膀胱癌又は子宮頸癌である。

【0119】

別の実施形態において、癌は、白血病、例えば、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病（MLL）から選択される白血病である。別の実施形態において、癌は、NUT-正中線癌である。別の実施形態において、癌は、多発性骨髄腫である。別の実施形態において、癌は、小細胞肺癌（SCLC）のような肺癌である。別の実施形態において、癌は、神経芽細胞腫である。別の実施形態において、癌は、パーキットリンパ腫である。別の実施形態において、癌は、子宮頸癌である。別の実施形態において、癌は、食道癌である。別の実施形態において、癌は、卵

40

50

巣癌である。別の実施形態において、癌は、結腸直腸癌である。別の実施形態において、癌は、前立腺癌である。別の実施形態において、癌は、乳癌である。

【0120】

別の実施形態において、癌は、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、浸潤性乳癌、結腸直腸腺癌、びまん性大B細胞リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓癌、前立腺癌、腎明細胞癌、皮膚黒色素腫、胃腺癌、子宮癌肉腫又は子宮内膜癌である。

【0121】

別の実施形態において、本開示は、このような治療を必要とする被験者に治療有効量の本開示の化合物を投与することによって、癌（例えば、上記癌）の遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化及び／又はアポトーシスをインビボ調節する治療方法を提供した。

10

【0122】

本開示の化合物は、任意の他の成分が存在しない化学原料の形態で被験者に投与されてもよい。本開示の化合物はさらに、薬物組成物の一部として被験者に投与されてもよく、該薬物組成物は、一つ又は複数の適切な薬学的に許容されるベクターと組み合わせる化合物を含む。このようなベクターは、薬学的に許容される賦形剤と助剤から選択されてもよい。「薬学的に許容されるベクター」又は「薬学的に許容される溶媒」という用語は、任意の標準的な薬学的ベクター、溶媒、界面活性剤又は溶媒を包含する。適切な薬学的に許容される溶媒は、水性溶媒と非水性溶媒とを含む。標準的な薬学的ベクター及びその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第19版, 1995に記述されている。

20

【0123】

本開示の範囲内の薬物組成物は、本開示の化合物を一つ又は複数の薬学的に許容されるベクターと組み合わせる全ての組成物を含む。一実施形態において、本開示の化合物は、その意図される治療目的を実現するのに有効な量で組成物に存在する。個々のニーズは異なり得るが、各化合物の有効量を確定するための最適範囲は、当分野の技術的範囲内である。通常、本開示の化合物は、特定の障害を治療するために、約0.0025 mg/kg～約1500 mg/kg哺乳動物体重の用量又は等量のその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物で、哺乳動物（例えば、ヒト）に毎日経口投与することができる。哺乳動物に投与される本開示の化合物の有効な経口用量は、約0.0025～約50 mg/kg哺乳動物体重又は等量のその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。筋肉内注射の場合、用量は、通常、経口用量の約半分である。

30

【0124】

単位経口用量は、約0.01 mg～約1 gの本開示の化合物、例えば、約0.01 mg～約500 mg、約0.01 mg～約250 mg、約0.01 mg～約100 mg、0.01 mg～約50 mg、例えば、約0.1 mg～約10 mgの本開示の化合物を含んでもよい。単位用量は、例えば、各錠剤又はカプセルがいずれも約0.01 mg～約1 gの化合物又は等量のその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む一つ又は複数の錠剤又はカプセル剤で、一日一回又は複数回投与されてもよい。

40

【0125】

本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、本開示の化合物の有益な効果を受け得る任意の患者又は被験者に投与されてもよい。これらの患者又は被験者において、最も重要なのは哺乳動物、例えば、ヒトとコンパニオンアニマルであるが、本開示はそうのように限定されることを意図していない。一実施形態において、患者又は被験者はヒトである。

【0126】

本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、その所望の目的を実現する任意の形態で投与され得る。例えば、投与は、経口、胃腸外、皮下、静脈内、筋肉内、腹膜内、経皮、鼻腔内、経粘膜、直腸、膣内もしくは口腔内経路、又は吸入経路によって行わ

50

れてもよい。投与用量と投与経路の変化は、特定の被験者の状況に依存し、且つレシピエントの年齢、性別、健康状況と体重、治療対象病状又は障害、同期治療（ある場合）の種類、治療の頻度、及び所望の効果の性質などの要素を考慮する。

【0127】

一実施形態において、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、経口投与されてもよい。別の実施形態において、本開示の薬物組成物は、経口投与され、且つ錠剤、糖衣錠、カプセル又は経口液体製剤に配合されてもよい。一実施形態において、経口製剤は、本開示の化合物を含む押出型多粒子を含む。

【0128】

あるいは、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、直腸投与され、且つ坐剤に配合されてもよい。

10

【0129】

あるいは、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、注射によって投与されてもよい。

【0130】

あるいは、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、経皮的に投与されてもよい。

【0131】

あるいは、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、吸入、又は鼻腔内もしくは経粘膜投与によって投与されてもよい。

20

【0132】

あるいは、本開示の化合物又は本開示の化合物を含む薬物組成物は、腔内経路によって投与されてもよい。

【0133】

本開示の薬物組成物は、約0.01重量%～99重量%、例えば、約0.25重量%～75重量%の本開示の化合物、例えば、約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%又は約75重量%の本開示の化合物を含んでもよい。

【0134】

本開示の薬物組成物は、本開示に基づいてその自体が公知されている形態、例えば、一般的な混合、造粒、糖衣錠製造、溶解、押出又は凍結乾燥方法によって作製される。そのため、経口使用の薬物組成物は、以下の方法によって得ることができ、活性化合物を固体賦形剤と混合し、適切な助剤（ニーズがあるか又は必要である場合）を加えた後、得られた混合物を任意選択的に粉碎し粒子状混合物を加工することによって、錠剤又は糖衣錠コアを得る。

30

【0135】

適切な賦形剤は、糖類（例えば、ラクトース、ショ糖、マンニトール又はソルビトール）、セルロース製剤、リン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウム）のような充填剤、及びデンプンペースト（例えば、コーンスターチ、コムギデンプン、コメデンプン又はジャガイモデンプンを使用する）、ゼラチン、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドンのような粘着剤を含む。ニーズがあれば、上記デンプン及びカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸もしくはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）のような一つ又は複数の崩壊剤を加えてもよい。

40

【0136】

助剤は、通常、流動性調節剤と潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム）とポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、適切な胃液耐性コーティングを有する。このため、ア

50

ラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液と適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意選択的に含有し得る、濃縮された糖溶液を使用することができる。胃液耐性コーティングを製造するために、適切なセルロース製剤、例えば、酢酸フタル酸セルロースエステル又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液を使用することができる。例えば、活性化合物の用量の組み合わせを認識又は特徴づけるために、染料又は顔料を錠剤又は糖衣錠コーティングに加えてもよい。

【0137】

他の経口使用可能な薬物製剤の例としては、ゼラチン製のプッシュフィット（push-fit）カプセル、又はゼラチンとグリセリンもしくはソルビトールのような可塑剤により製造されたソフトシールカプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、充填剤（例えば、ラクトース）、粘着剤（例えば、デンプン）及び／又は潤滑剤（例えば、タルク又はステアリン酸マグネシウム）及び任意選択的な安定剤と混合できる粒子形態の化合物を含んでもよく、又は押出型多粒子形態の化合物を含んでもよい。ソフトシールカプセルにおいて、これらの活性化合物は、好ましくは、適切な液体例えば、脂肪油又は流動パラフィンに溶解するか又は懸濁している。なお、安定剤を加えてもよい。

10

【0138】

直腸投与するための可能な薬物製剤は、例えば、一つ又は複数の活性化合物と坐剤マトリックスとの組み合わせからなる坐剤を含む。適切な坐剤マトリックスは、天然又は合成トリグリセリド、及びパラフィン系炭化水素などを含む。ゼラチン直腸カプセルを使用してもよく、それは、活性化合物とマトリックス材料（例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール又はパラフィン系炭化水素）との組み合わせで構成される。

20

【0139】

非経口投与するための適切な製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液、例えば、水溶性塩、塩基性溶液又は酸性溶液を含む。あるいは、活性化合物の懸濁液を油性懸濁液に作製してもよい。懸濁液などに用いられる適切な親油性溶媒又は溶媒は、脂肪油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル）、トリグリセリド又はポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール-400（PEG-400））を含んでもよい。水性懸濁液は、該懸濁液の粘度を増加させる一つ又は複数の物質を含んでもよく、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール及び／又はデキストランを含む。懸濁液は、任意選択的に、安定剤を含んでもよい。

30

【0140】

別の実施形態において、本開示は、本開示の化合物（又は本開示の化合物を含む薬物組成物）を含むキットを提供し、本開示の化合物（又は本開示の化合物を含む薬物組成物）は、本開示の方法を実践するためにそれらを使用するのに有利な形態で包装される。一実施形態において、キットは、容器、例えば、封止された瓶又は容器に包装されている本開示の化合物（又は本開示の化合物を含む薬物組成物）を含み、ここで、ラベルは、該容器に貼り付けられているか又はキットに含まれ、該ラベルには、本開示の方法を実践するための該化合物又は組成物の用途が記述されている。一実施形態において、化合物又は組成物は、単位剤形に包装される。キットは、所望の投与経路に従って組成物を投与するのに適した装置をさらに含んでもよい。

40

【0141】

別の実施形態において、本開示の化合物は、第2の治療剤と組み合わせて被験者に投与される。第2の治療剤は、本開示の化合物と異なる。本開示の化合物と第2の治療剤は、所望の効果を達成するために、同時又は順次投与され得る。なお、本開示の化合物と第2の治療剤は、単一の組成物又は二つの別々の組成物として投与されてもよい。

【0142】

第2の治療剤は、その所望の治療効果を提供する量で投与される。各第2の治療剤の有効用量範囲は、当分野で公知されているものであり、且つこのような確立範囲内で、第2の治療剤を、それを必要とする個体に投与する。

50

【0143】

本開示の化合物と第2の治療剤は、単一の単位用量として共に投与されてもよく、又は複数の単位用量として別々に投与されてもよく、ここで、本開示の化合物は、第2の治療剤の前に投与され、又はその逆も可能である。一つ又は複数の用量の本開示の化合物及び／又は一つ又は複数の用量の第2の治療剤を投与することができる。そのため、本開示の化合物は、一つ又は複数の第2の治療剤と組み合わせて使用することができ、該第2の治療剤は、例えば、抗癌剤であるが、これに限定されない。

【0144】

いくつかの実施例において、第2の治療剤は、エピジェネティック薬である。本明細書で使用されるように、「エピジェネティック薬」という用語は、エピジェネティック調整剤を標的とする治療剤を意味する。エピジェネティック調整剤の例としては、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストンアセチラーゼ、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、ポリノスタットを含むが、これに限定されない。

10

【0145】

別の実施形態において、増殖性疾患及び癌を処置するために、化学療法剤又は他の抗増殖剤と本開示の化合物とを組み合わせることができる。本開示の化合物との組み合わせで使用可能な療法及び抗癌剤の例としては、手術、放射線療法（例えばγ線、中性子線療法、電子線療法、陽子線療法、近接照射療法、及び全身放射性同位体）、内分泌療法、生体応答修飾物質（例えばインターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子（TNF））、温熱療法及び寒冷療法、任意の有害作用を減弱させる薬剤（例えば、制吐薬）、ならびに任意の他の承認された化学療法薬が挙げられる。

20

【0146】

抗増殖化合物の例としては、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤、ゴナドレリンアゴニスト、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管活性剤、アルキル化剤、レチノイド、カロテノイド、又はトコフェロール、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、MMP阻害剤、mTOR阻害剤、代謝拮抗剤、白金化合物、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、ビスホスホネート、抗増殖性抗体、ヘパラーゼ阻害剤、Ras発癌アイソフォーム阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、血液系悪性腫瘍を処置するための化合物、Flt-3阻害剤、Hsp90阻害剤、キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、MEK阻害剤、抗腫瘍抗生物質、ニトロソウレア、タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的とする／低減する化合物、タンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低減する化合物又は任意の他の抗血管新生化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

30

【0147】

非限定的で例示的なアロマターゼ阻害剤としては、アタメスタン、エキセメスタン、とホルメスタンなどのステロイド、及びアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、とレトロゾールなどの非ステロイドが挙げられるが、それらに限定

40

【0148】

非限定的な抗エストロゲン剤としては、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、及びラロキシフェン塩酸塩が挙げられるが、それらに限定されない。抗アンドロゲン剤としては、ビカルタミドが挙げられるが、これに限定されない。ゴナドレリンアゴニストとしては、アバレリックス、ゴセレリン、及びゴセレリンアセテートが挙げられるが、それらに限定されない。

【0149】

例示的なトポイソメラーゼI阻害剤としては、トポテカン、ジャイマテカン、イリノテカン、カンプトテシンとその類似体、9-ニトロカンプトテシン、及び巨大分子カンプト

50

テシン結合体 PNU-166148 が挙げられるが、それらに限定されない。トポイソメラーゼ II 阻害剤としては、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びネモルビシンなどのアントラサイクリン、ミトキサントロン及びロソキサントロンなどのアントラキノン、ならびにエトポシド及びテニポシドなどのポドフィロトキシンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0150】

微小管活性剤としては、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物、及びマイクロチューブリン重合阻害剤が挙げられ、これらは、パクリタキセル及びドセタキセルなどのタキサン、ビンブラスチン、ビンブラスチンサルフェート、ビンクリスチンとビンクリスチンサルフェート、及びビノレルビンなどのビンカアルカロイド、ディスコデルモリド、コルヒチンとエポチロン及びそれらの誘導体を含むが、それらに限定されない。

10

【0151】

例示的で非限定的なアルキル化剤としては、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ならびにカルムスチン及びロムスチンなどのニトロソウレアが挙げられる。

【0152】

例示的で非限定的なシクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、Cox-2 阻害剤、5-アルキル置換 2-アリールアミノフェニル酢酸及びその誘導体（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、又は 5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、（例えば、ルミラコキシブ））が挙げられる。

20

【0153】

例示的で非限定的なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤（「MMP 阻害剤」）としては、コラーゲンペプチド模倣と非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、バチマスタット、マリマスタット、プリノマスタット、メタスタット、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 及び AAJ996 が挙げられる。

【0154】

例示的で非限定的な mTOR 阻害剤としては、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）を阻害し且つ抗増殖活性を有する化合物、例えばシロリムス、エベロリムス、CCI-779 及び ABT578 が挙げられる。

【0155】

例示的で非限定的な代謝拮抗剤としては、5-フルオロウラシル（5-FU）、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA 脱メチル化化合物（例えば、5-アザシチジンとデシタビン）、メトトレキサートとエダトレキサート、及び葉酸アンタゴニスト（例えば、ペメトレキセト）が挙げられる。

30

【0156】

例示的で非限定的な白金化合物としてはカルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム、及びオキサリプラチンが挙げられる。

【0157】

例示的で非限定的なメチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤としては、ベンガミド又はその誘導体及び PPI-2458 が挙げられる。

40

【0158】

例示的で非限定的なビスホスホネートとしては、エチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、及びゾレドロロン酸が挙げられる。

【0159】

例示的で非限定的な抗増殖性抗体としては、トラスツズマブ、トラスツズマブ-DML、セツキシマブ、ペバシズマブ、リツキシマブ、PRO64553 及び 2C4 が挙げられる。「抗体」という用語は、所望の生物学的活性を示す限り、完全モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも二つの完全抗体から形成される多重特異性抗体、及び抗体断片を含むことが意図される。

50

【0160】

例示的で非限定的なヘパラーゼ阻害剤としては、ヘパリン硫酸分解を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、P I - 8 8 及び O G T 2 1 1 5 が挙げられる。

【0161】

本明細書で使用されるように、H - R a s、K - R a s 又は N - R a s などの「R a s 発癌アイソフォーム阻害剤」という用語は、R a s の発癌活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、L - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7、ティピファニブ及びロナファニブなどのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を指す。

【0162】

例示的で非限定的なテロメラーゼ阻害剤としては、テロメラーゼの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えば、テロメスタチンが挙げられる。

10

【0163】

例示的で非限定的なプロテアソーム阻害剤としては、プロテアソームの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物が挙げられ、ボルテゾミブを含むが、それに限定されない。

【0164】

本明細書で使用されるように、「血液系悪性腫瘍の処置において使用される化合物」という語句は、F M S 様チロシンキナーゼ受容体 (F l t - 3 R) の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物である F M S 様チロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン、I - β - D - アラビノフラノシルシトシン (a r a - c) とブスルファン、及び未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低減する、又は阻害する化合物である A L K 阻害剤を含む。

20

【0165】

例示的で非限定的な F l t - 3 阻害剤としては、P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 及び M L N 5 1 8 が挙げられる。

【0166】

例示的で非限定的な H S P 9 0 阻害剤としては、H S P 9 0 の固有の A T P アーゼ活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、又はユビキチンプロテアソーム経路を通じて H S P 9 0 クライアントタンパク質を分解する、標的とする、低減する、又は阻害する化合物、H S P 9 0 の固有の A T P アーゼ活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、特に、H S P 9 0 の A T P アーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質又は抗体、例えば、1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン (1 7 A A G)、ゲルダナマイシン誘導体、他のゲルダナマイシン関連化合物、ラディシコール及び H D A C 阻害剤が挙げられる。

30

【0167】

本明細書で使用されるように、「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性、又はタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低減する化合物、又は任意の別の抗血管新生化合物」という語句は、タンパク質チロシンキナーゼ及び／又はセリン及び／又はスレオニンキナーゼ阻害剤、又は脂質キナーゼ阻害剤を含み、例えば、a) 血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、P D G F R の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、イマチニブ、S U L O L、S U 6 6 6 8 及び G F B - 1 1 1 などの N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、b) 線維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、c) インスリン様増殖因子受容体 I (I G F - I R) の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば I G F - I R の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、d) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、又はエフリン B 4 阻害剤、e) A x l 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、f) R e t 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、低減する、又は阻害

40

50

する化合物、g) Kit / SCFR 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、イマチニブ、h) c-Kit 受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、イマチニブ、i) c-Ab l ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物（例えば、Bcr-Abl キナーゼ）及び突然変異体の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、イマチニブもしくはニロチニブなどのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、PD 180970、AG 957、NSC 680410、PD 173955、又はダサチニブ、j) セリン / スレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼC (PKC) とRaf ファミリーメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB / Akt とRas / MAPK ファミリーメンバー及び / 又はサイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) メンバーの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、ミドスタウリンなどの米国特許第5,093,330号に開示されたスタウロスポリン誘導体、他の化合物の例としては、UCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、プリオスタチン1、ペリフォシン、イルモホシン、RO 318220とRO 320432、GO 6976、Isis 3521、LY333531 / LY379196、イソキノリン化合物、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、PD 184352又はQAN 697、又はAT 7519が挙げられ、k) タンパク質チロシンキナーゼの活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えば、イマチニブメシレート又はチロシンリン酸化阻害剤、例えば、Tyrphostin A23 / RG-50810、AG 99、Tyrphostin AG 213、Tyrphostin AG 1748、Tyrphostin AG 490、Tyrphostin B44、Tyrphostin B44 (+) 鏡像異性体、Tyrphostin AG 555、AG 494、Tyrphostin AG 556、AG 957とアダフォスチン (4- { [(2,5-ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} -安息香酸アダマンチルエステル、NSC 680410、アダフォスチン)、l) 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼのファミリー (ホモ二量体又はヘテロ二量体としてのEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) 及びそれらの突然変異体の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物、例えばCP 358774、ZD 1839、ZM 105180、トラスツズマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、OSI-774、CL-1033、EKB-569、GW-2016、抗体E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及びE7.6.3、ならびに7H-ピロロー [2,3-d] ピリミジン誘導体、ならびに、(m) c-Met 受容体の活性を標的とする、低減する、又は阻害する化合物が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0168】

タンパク質又は脂質ホスファターゼの活性を標的とする、低減する、又は阻害する例示的な化合物としては、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A又はCDC 25阻害剤、例えば、オカダ酸又はその誘導体が挙げられる。

【0169】

他の抗血管新生化合物としては、タンパク質又は脂質キナーゼ阻害に関連しない活性について別のメカニズムを有する化合物、例えば、サリドマイドおよびTNP-470が挙げられる。

【0170】

その一つ又は複数が本開示の化合物と組み合わせて使用可能である、別の非限定的で例示的な化学療法化合物としては、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム、PKC 412、6-メルカプトプリン (6-MP)、フルダラビンリン酸エステル、オクトレオチド、SOM 230、FTY 720、6-チオグアニン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、ヒドロキシウレア、2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン又はその薬学的に許容されるその塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジ

ルメチル) フタラジンスクシネート、アンジオスタチン、エンドスタチン、アントラニル酸アミド、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、ベバシズマブ、rhumaB、rhufab、macugon、FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG抗体、RPI 4610、ベバシズマブ、ポルフィマーナトリウム、アネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11- α -エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン、17 α -ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、植物アルカロイド、ホルモン化合物及び／又はアンタゴニスト、生体応答修飾物質(リンホカイン又はインターフェロンなど)、アンチセンスオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド誘導体、shRNA及びsiRNAが挙げられる。

10

【0171】

その一つ又は複数が本開示の化合物と組み合わせ可能である、第2の治療剤の他の例としては、アルツハイマー病用処置薬、例えば、ドネペジル及びリバスチグミン、パーキンソン病用処置薬、例えば、L-DOPA／カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキシフェニジル及びアマンタジン、多発性硬化症(MS)を処置するための薬剤、例えば、 β インターフェロン(例えば、AVONEX(登録商標)及びREBIF(登録商標))、グラチラマーアセテート及びミトキサントロン、喘息用処置薬、例えば、アルブテロール及びモンテルカスト、統合失調症を処置するための薬剤、例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエル及びハロペリドール、抗炎症剤、例えば、副腎皮質ステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン、免疫阻害剤を含む免疫調節剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン及びスルファサラジン、神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、または抗パーキンソン病薬剤、心血管疾患を処置するための薬剤、例えば、 β 遮断剤、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断剤又はスタチン、肝疾患を処置するための薬剤、例えば、副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロン及び抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、例えば、副腎皮質ステロイド、抗白血病剤又は増殖因子、又は免疫不全障害を処置するための薬剤、例えば、 γ グロブリンが挙げられるが、それらに限定されない。

20

30

【0172】

上記第2の治療活性剤は、そのうちの一つ又は複数は本開示の化合物と組み合わせて使用され得る、当分野において記載されるように作製され投与される。

【実施例】

【0173】

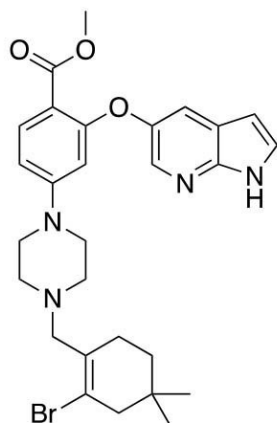
合成実施例

【0174】

中間体1: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-プロモ-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

40

【化 2 5】

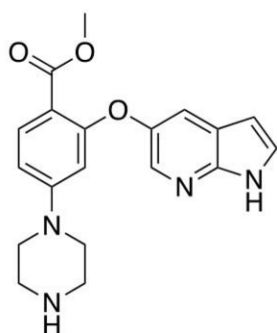


10

【0175】

ステップA：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-
- (ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化 2 6】



20

30

【0176】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-フルオロ安息香酸メチル(10.0 g、34.9 mmol)の無水DMSO(100 mL)溶液にピペラジン(9.0 g、105 mmol)とリン酸水素二カリウム(12.2 g、69.9 mmol)を加え、そして、反応混合物を100℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を氷水に入れ、EAで二回抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、白色固体状の標題化合物(12 g、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS： 353.2 (M+H⁺)。

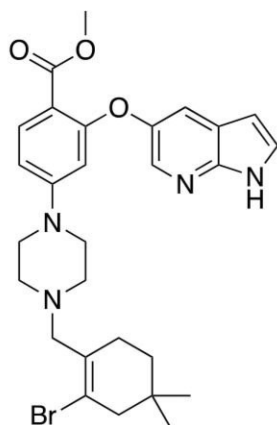
40

【0177】

ステップB：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-
- (4-((2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)
ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1)

50

【化 2 7】



10

【0178】

アルゴンガス保護下で、室温で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-アセタール(4.4g、20.4mmol)の無水DCE(100mL)攪拌溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.8g、22.7mmol)を加え、そして、反応混合物を50℃に加熱し、6時間反応させた。室温まで冷却した後、得られた混合物をNaHCO₃水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム(MeOH:DCM、1:35)によってそれを精製し、白色粉末状の標記化合物(4.8g、2ステップ収率76%)を得た。MS: 553.2 (M+H⁺)。

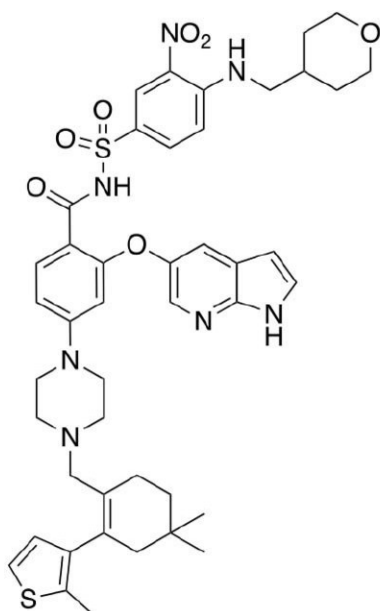
20

【0179】

実施例1: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-メチルチオフエン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

30

【化 2 8】



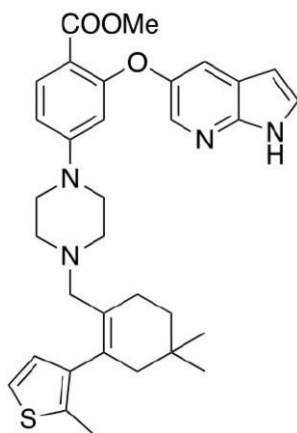
40

50

【0180】

ステップA：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-メチルチオフエン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化29】



10

【0181】

N_2 保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、100 mg、0.18 mmol)のDME(1.5 mL)と2M Na_2CO_3 (0.5 mL)との混合溶媒溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(2-メチルチオフエン-3-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(61 mg、0.27 mmol)と $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (29.5 mg、0.036 mmol)を加えた。マイクロ波の補助下で、混合物を100℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、褐色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチル／ヘキサン(ヘキサン：酢酸エチル、1：1)で溶出させ、黄色油状の標記化合物(60 mg、58%)を得た。MS： 571.3 ($M+H^+$)。

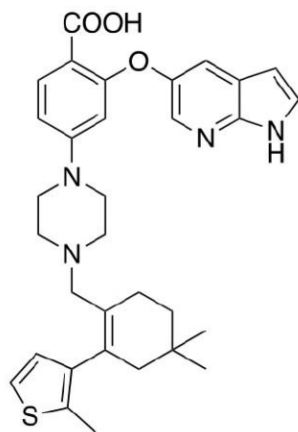
20

30

【0182】

ステップB：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-メチルチオフエン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

【化30】



40

50

【0183】

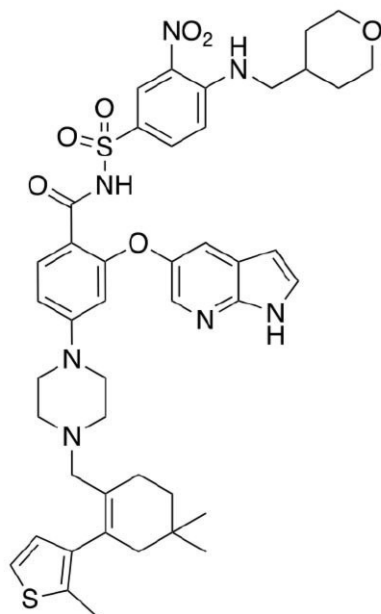
2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップA、60 mg、0.11 mmol)のMeOH(1 mL)、THF(1 mL)とH₂O(1 mL)との混合溶媒溶液に、水酸化ナトリウム(42 mg、1.1 mmol)を加えた。混合物を50℃で4時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、反応混合物を1M HClで酸性化して、pHを5-6に調節し、酢酸エチルで二回抽出した。得られた有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物(50 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 557.3 (M+H⁺)。

10

【0184】

ステップC: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例1)

【化31】



20

30

【0185】

N₂保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-メチルチオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップB、50 mg、粗製物)の無水DCM(3 mL)溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(27 mg、0.23 mmol)、EDCI(25 mg、0.14 mmol)と3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(28 mg、0.09 mmol)を加えた。反応混合物を40℃で12時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(15.9 mg、2ステップ収率21%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz

40

50

, 1 H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 - 7.46 (m, 3 H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 3.90 - 3.79 (m, 2 H), 3.30 - 3.20 (m, 4 H), 3.12 - 2.99 (m, 4 H), 2.73 - 2.59 (m, 2 H), 2.24 - 2.09 (m, 9 H), 1.93 - 1.77 (m, 3 H), 1.67 - 1.54 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.32 - 1.24 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 854.3 (M+H⁺).

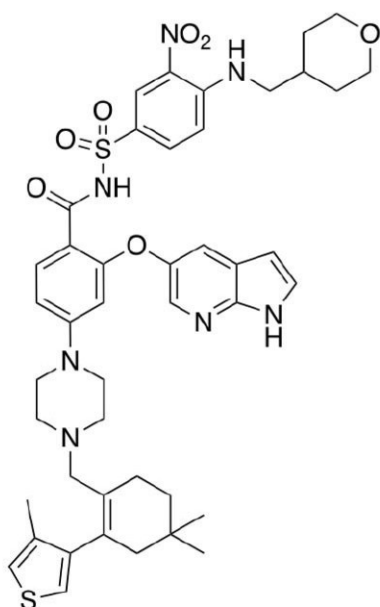
10

【0186】

実施例 2: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-メチルチオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化32】

20



30

【0187】

実施例 1 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (30 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.54 - 7.47 (m, 3 H), 7.14 - 7.04 (m, 2 H), 6.94 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.89 - 3.80 (m, 2 H), 3.30 - 3.22 (m, 4 H), 3.12 - 3.01 (m, 4 H), 2.71 - 2.59 (m, 2 H), 2.26 - 2.08 (m, 6 H), 1.96 (s, 3 H), 1.92 -

40

50

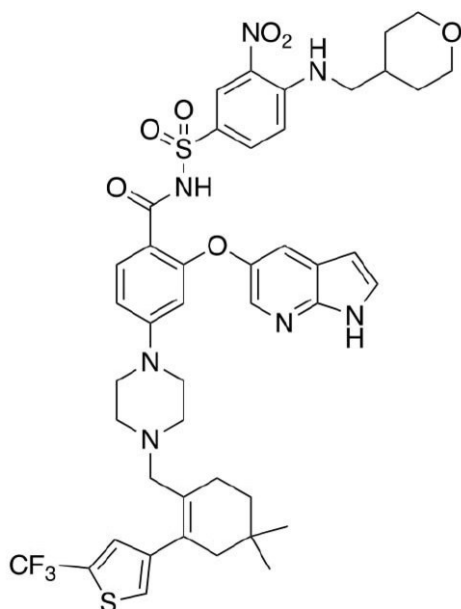
1.80 (m, 3 H), 1.66 - 1.56 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.32 - 1.22 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 854.2 (M+H⁺)。

【0188】

実施例3：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化33】

10



20

【0189】

実施例1の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(15 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1 H), 8.64 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.60 - 7.58 (m, 1 H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 3.88 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 2 H), 3.33 - 3.23 (m, 3 H), 3.17 - 3.03 (m, 4 H), 2.88 (s, 2 H), 2.33 - 2.21 (m, 4 H), 2.21 - 2.14 (m, 2 H), 2.05 (s, 2 H), 1.97 - 1.85 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 1.39 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.35 - 1.21 (m, 3 H), 0.95 (s, 6 H); MS: 908.9 (M+H⁺)。

30

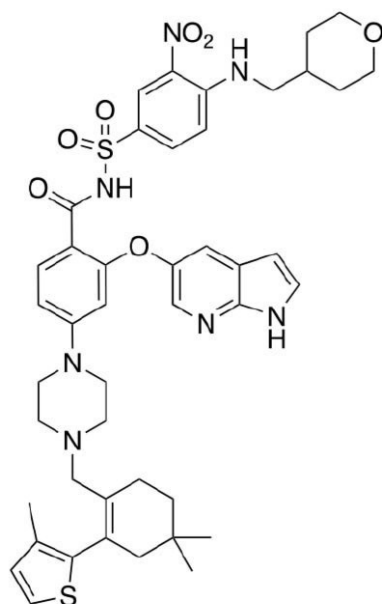
40

【0190】

実施例4：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(3-メチルチオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((

50

(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
【化34】



10

20

【0191】

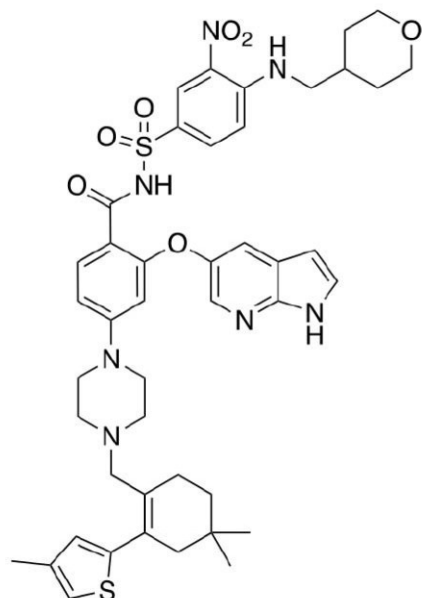
実施例1の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(3.7 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.52 - 7.46 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.28 - 6.24 (m, 1 H), 3.87 - 3.81 (m, 6 H), 3.62 - 3.51 (m, 2 H), 3.31 - 3.19 (m, 4 H), 2.23 - 2.13 (m, 2 H), 2.03 - 1.94 (m, 6 H), 1.92 (s, 3 H), 1.88 - 1.78 (m, 1 H), 1.63 - 1.54 (m, 2 H), 1.43 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.30 - 1.26 (m, 2 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 854.3 (M+H⁺)。 30

【0192】

実施例5: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-メチルチオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド 40

50

【化 3 5】



10

【0193】

20

実施例 1 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (4.5 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 - 8.45 (m, 1 H), 8.02 - 7.93 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.53 - 7.40 (m, 3 H), 7.01 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.36 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.25 - 6.15 (m, 1 H), 3.86 - 3.79 (m, 2 H), 3.31 - 3.19 (m, 4 H), 3.16 - 2.95 (m, 6 H), 2.35 - 2.23 (m, 4 H), 2.17 - 2.13 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.01 - 1.98 (m, 2 H), 1.91 - 1.79 (m, 1 H), 1.63 - 1.54 (m, 2 H), 1.33 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.29 - 1.24 (m, 2 H), 0.88 (s, 6 H); MS: 854.0 (M+H⁺)。

30

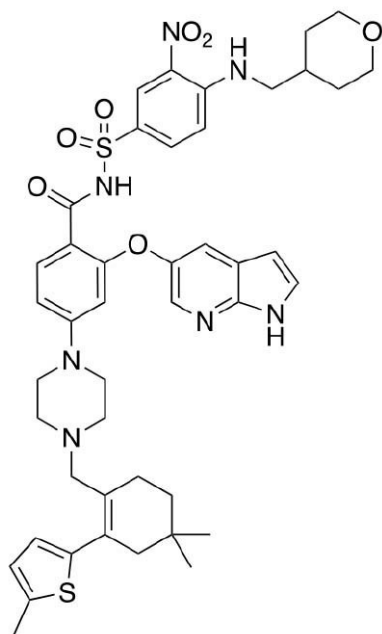
【0194】

実施例 6: 2 - ((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

50

【化 3 6】



10

20

【0195】

実施例 1 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (6.6 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 - 8.44 (m, 1 H), 8.00 - 7.94 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.41 (m, 3 H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.63 - 6.59 (m, 1 H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.26 - 6.16 (m, 1 H), 3.94 - 3.88 (m, 2 H), 3.25 - 3.21 (m, 4 H), 3.17 - 3.00 (m, 6 H), 2.42 - 2.27 (m, 7 H), 2.18 - 2.08 (m, 2 H), 1.99 - 1.96 (m, 2 H), 1.90 - 1.78 (m, 1 H), 1.62 - 1.51 (m, 2 H), 1.32 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.28 - 1.21 (m, 2 H), 0.86 (s, 6 H); MS: 854.2 (M+H⁺)。 30

30

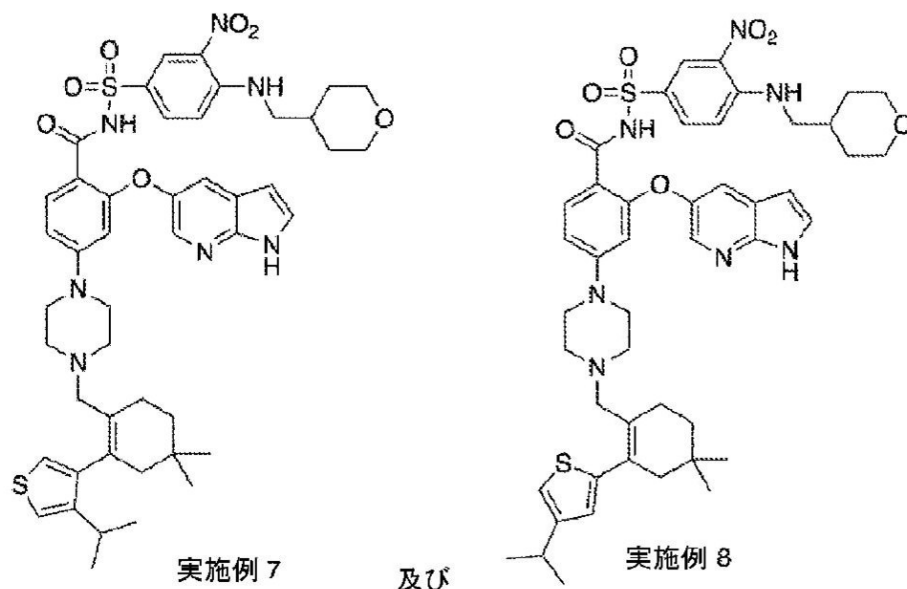
【0196】

実施例 7 及び 8: 2 - ((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド (実施例 7)、及び 2 - ((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド (実施例 8) 40

40

50

【化 3 7】



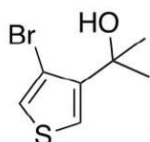
10

【0197】

ステップ A : 2 - (4 - ブロモチオフエン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

20

【化 3 8】



【0198】

N₂ 保護下で、0℃で、4 - ブロモチオフエン - 3 - カルボキシレート (4 g、18.1 mmol) の無水 THF (100 mL) 溶液に、MeMgBr (14 mL、3 M の 2 - Me THF 溶液、41.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして、H₂O (100 mL) と塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン (1 : 1) で溶出させ、無色油状の標記化合物 (3.3 g、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 1.51 (s, 6 H).

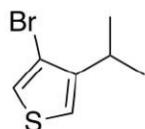
30

【0199】

ステップ B : 3 - ブロモ - 4 - イソプロピルチオフエン

40

【化 3 9】



【0200】

N₂ 保護下で、2 - (4 - ブロモチオフエン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (ステ

50

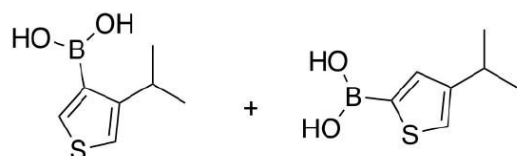
ップA、1.6 g、7.24 mmol)の無水DCM (70 mL) 溶液に、トリエチルシラン (2.52 g、21.71 mmol) と2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (4.13 g、36.2 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。発揮物を除去した後、得られた混合物をシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン (1 : 10) で溶出させ、無色油状の標記化合物 (1.05 g、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 2.98 - 2.86 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6 H).

【0201】

ステップC: (4-イソプロピルチオフェン-3-イル) ボロン酸と(4-イソプロピルチオフェン-2-イル) ボロン酸

10

【化40】



【0202】

20

N₂ 保護下で、-78℃で、3-ブロモ-4-イソプロピルチオフェン (ステップB、900 mg、4.39 mmol) の無水THF (30 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.6 mL、2.5 M のヘキサン溶液、6.59 mmol) を滴下し、混合物を-78℃で20分間攪拌した。ホウ酸トリイソプロピルエステル (1.65 g、8.78 mmol) を加え、反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、そして、室温まで昇温し、12時間攪拌した。該混合物を2M HClでクエンチし、酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、MeOHとDCM (1 : 20) で溶出させ、黄色油状の混合標記化合物 (570 mg、76%) を得た。MS: 171.1 (M + H⁺).

30

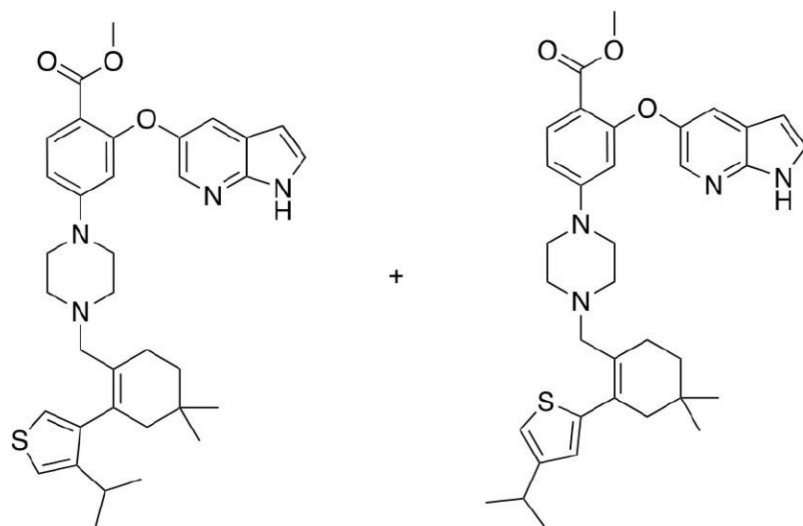
【0203】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル、及び2-((1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

40

50

【化 4 1】



10

【0204】

N₂ 保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、70 mg、0.13 mmol)のDME(1.5 mL)と2M Na₂CO₃(0.5 mL)溶液に、(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)ボロン酸と(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)ボロン酸との混合物(ステップC、32.3 mg、0.19 mmol)及びPdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(20.7 mg、0.02 mmol)を加え、マイクロ波の補助下で、反応混合物を100℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:1)で溶出させ、黄色油状の混合標記化合物(50 mg、66%)を得た。MS: 599.3 (M+H⁺)。

20

30

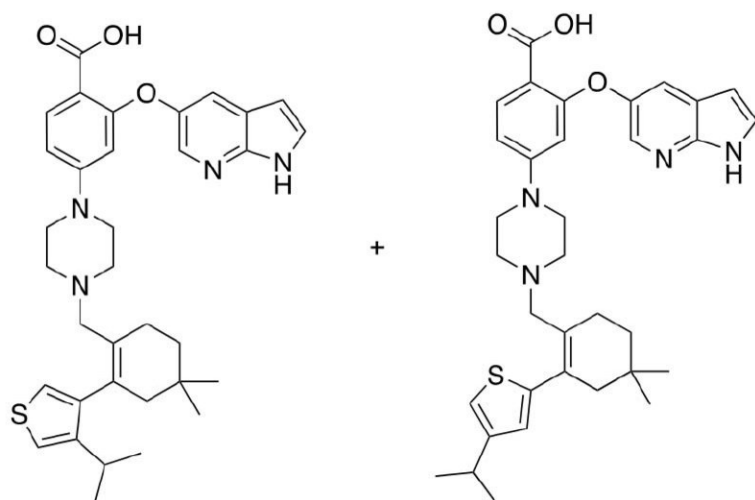
【0205】

ステップE: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸、及び2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

40

50

【化 4 2】



10

【0206】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチルと2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップD、76 mg、0.13 mmol)との混合物のMeOH(1 mL)、THF(1 mL)とH₂O(1 mL)との混合溶媒溶液に、NaOH(51 mg、1.3 mmol)を加え、反応混合物を50℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を1M HClで酸性化して、pHを4-5に調節し、そして、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(72 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 585.3 (M+H⁺)。

20

30

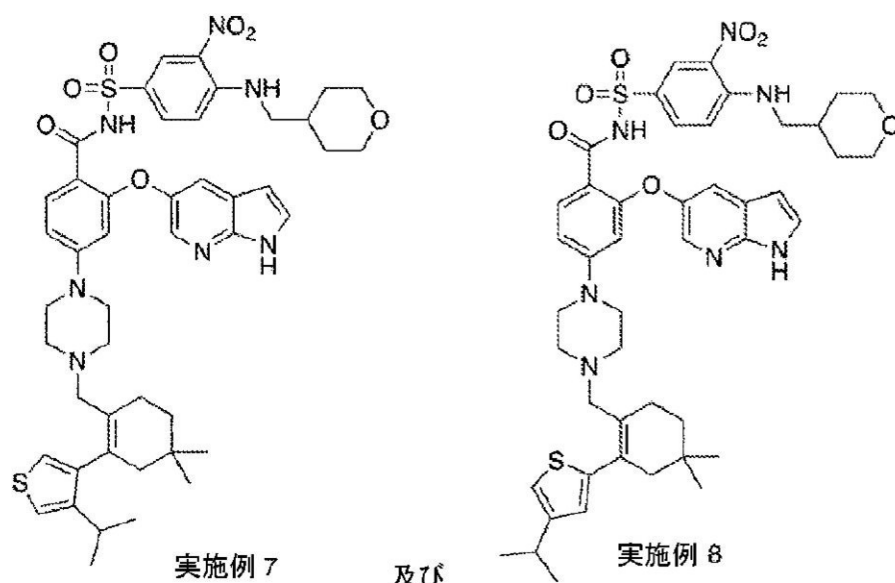
【0207】

ステップF: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例7)、及び2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例8)

40

50

【化 4 3】



10

【0208】

N₂ 保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸と2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップE、36 mg、0.06 mmol)との混合物の無水DCM(2 mL)溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(18.8 mg、0.15 mmol)、EDCI(17.7 mg、0.09 mmol)と3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(19.4 mg、0.06 mmol)を加え、反応混合物を40℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(実施例7:17 mg、2ステップ収率31%、実施例8:4 mg、2ステップ収率7%)を得た。

20

30

【0209】

実施例7: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1 H), 11.48 (s, 1 H), 8.61 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.56 - 7.46 (m, 3 H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.41 - 6.36 (m, 1 H), 6.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 3.88 - 3.81 (m, 2 H), 3.32 - 3.22 (m, 4 H), 3.12 - 3.00 (m, 4 H), 2.76 - 2.53 (m, 3 H), 2.35 - 2.20 (m, 4 H), 2.21 - 2.09 (m, 2 H), 2.02 - 1.97 (m, 1 H), 1.92 - 1.84 (m, 2 H), 1.65 - 1.57 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 6.4 Hz,

40

50

2 H), 1.31 - 1.24 (m, 2 H), 1.12 - 1.06 (m, 6 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 882.4 (M+H⁺).

【0210】

実施例 8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 11.50 (s, 1 H), 8.60 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 7.56 - 7.46 (m, 3 H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.70 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 3.88 - 3.81 (m, 2 H), 3.32 - 3.22 (m, 4 H), 3.13 - 3.05 (m, 4 H), 3.02 - 2.94 (m, 2 H), 2.89 - 2.77 (m, 1 H), 2.32 - 2.23 (m, 4 H), 2.21 - 2.12 (m, 2 H), 2.07 - 2.02 (m, 2 H), 1.95 - 1.81 (m, 1 H), 1.66 - 1.55 (m, 2 H), 1.35 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.31 - 1.24 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.90 (s, 6 H); MS: 882.4 (M+H⁺).

10

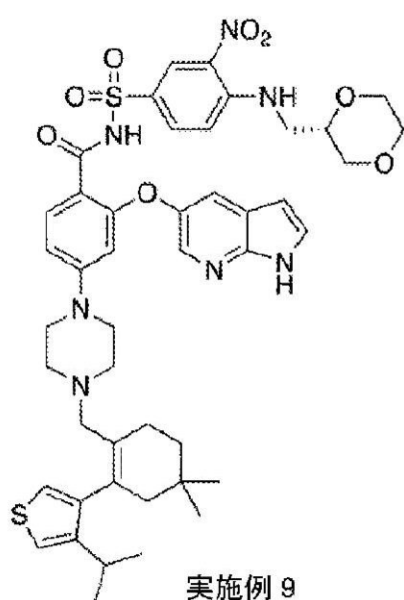
20

【0211】

実施例 9 及び 10: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド (実施例 9)、及び (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド (実施例 10)

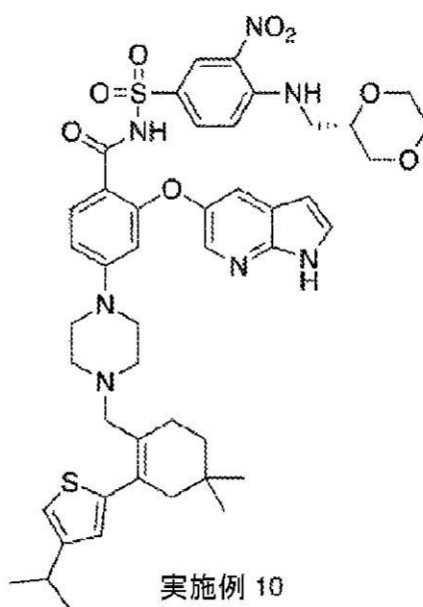
30

【化 4 4】



実施例 9

及び



実施例 10

40

50

【0212】

実施例7及び8の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（実施例9：3.6 mg、実施例10：9.6 mg）を得た。

【0213】

実施例9：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 8.60 - 8.49 (m, 2 H), 8.06 - 7.97 (m, 1 H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.52 - 7.46 (m, 3 H), 7.16 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.72 - 6.64 (m, 1 H), 6.40 - 6.34 (m, 1 H), 6.25 - 6.15 (m, 1 H), 3.84 - 3.75 (m, 3 H), 3.69 - 3.57 (m, 2 H), 3.54 - 3.44 (m, 2 H), 3.33 - 3.28 (m, 2 H), 3.12 - 3.00 (m, 4 H), 2.75 - 2.60 (m, 3 H), 2.36 - 2.20 (m, 2 H), 2.17 - 2.09 (m, 2 H), 2.06 - 1.94 (m, 4 H), 1.38 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.11 - 1.06 (m, 6 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 884.4 (M+H⁺)。 10

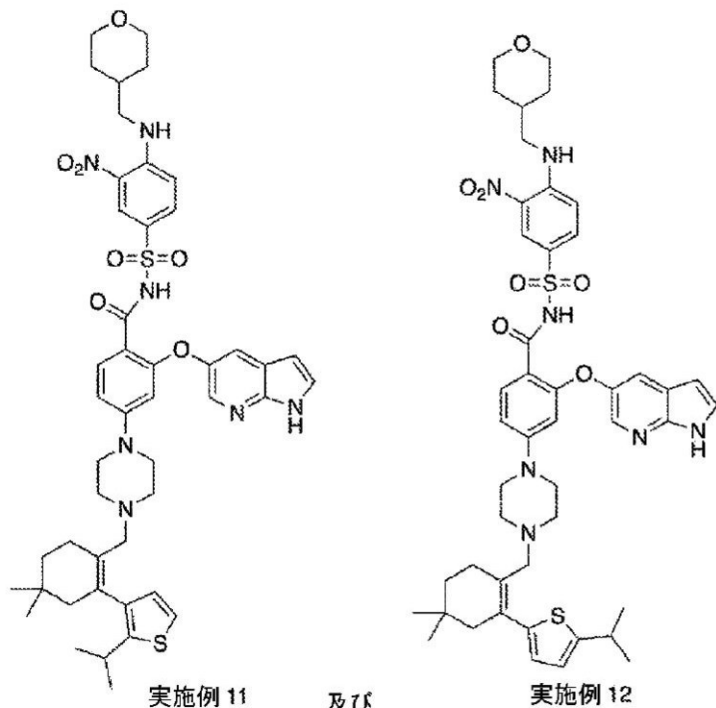
【0214】

実施例10：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 11.51 (s, 1 H), 8.62 - 8.50 (m, 2 H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 3 H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.70 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1 H), 6.39 - 6.34 (m, 1 H), 6.28 - 6.18 (m, 1 H), 3.86 - 3.74 (m, 3 H), 3.69 - 3.55 (m, 2 H), 3.54 - 3.43 (m, 2 H), 3.33 - 3.27 (m, 2 H), 3.14 - 3.04 (m, 4 H), 3.02 - 2.94 (m, 2 H), 2.88 - 2.79 (m, 1 H), 2.35 - 2.22 (m, 4 H), 2.21 - 2.12 (m, 2 H), 2.08 - 2.02 (m, 2 H), 1.35 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.90 (s, 6 H); MS: 884.4 (M+H⁺)。 20 30

【0215】

実施例11及び12：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(2-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例11)、及び2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例12) 40

【化 4 5】



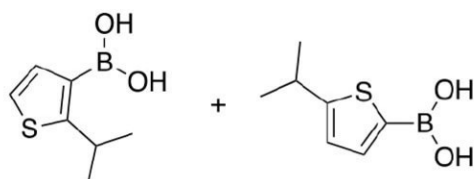
10

20

【0 2 1 6】

ステップ A：（2-イソプロピルチオフェン-3-イル）ボロン酸、及び（5-イソプロピルチオフェン-2-イル）ボロン酸

【化 4 6】



30

【0 2 1 7】

火力乾燥した 100 mL の丸底フラスコ中で、3-ブロモ-2-イソプロピルチオフェン（0.6 g、2.93 mmol）をアルゴンガス保護下で無水 THF（10 mL）に溶解して、溶液を得た。−78℃で、n-ブチルリチウム（1.4 mL、2.5 M の n-ヘキサン溶液、3.51 mmol）を反応混合物に加えた。−78℃で 30 分間攪拌した後、ホウ酸トリイソプロピルエステル（0.825 g、4.39 mmol）を加えた。反応混合物を −78℃で 2 時間攪拌し、そして、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 N HCl（10 mL）を加え、そして、酢酸エチルで抽出した（10 mL × 2）。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン（1：50）で溶出させ、浅黄色油状の混合標記化合物（0.4 g、80%）を得た。

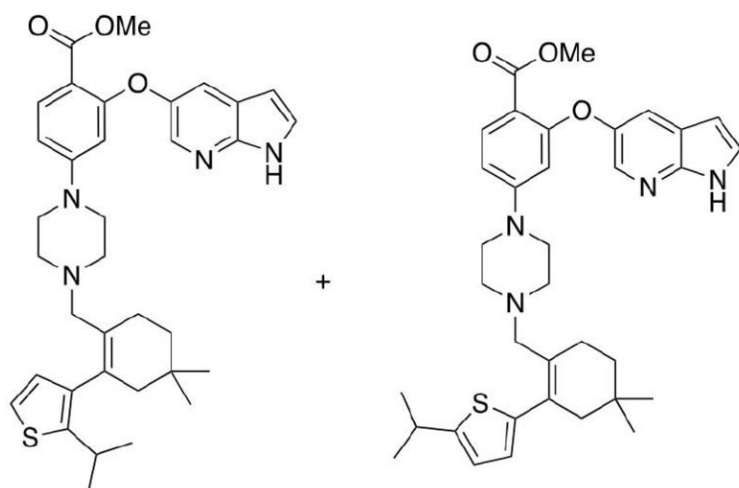
40

【0 2 1 8】

ステップ B：2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（2-イソプロピルチオフェン-3-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル、及び 2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（5-イソプロピルチオフェン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン

50

－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸メチル
【化４７】



10

【０２１９】

火力乾燥した１００ ｍＬ丸底フラスコ中で、２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－ブromo－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸メチル（５０ ｍｇ、０．０９ ｍｍol）、（２－イソプロピルチオフェン－３－イル）ボロン酸、及び（５－イソプロピルチオフェン－２－イル）ボロン酸の混合物（ステップＡ、４６．１ ｍｇ、０．２７ ｍｍol）、 K_2CO_3 （４４．９ ｍｇ、０．３２５ ｍmol）及び $Pd(PPh_3)_4$ （２０．８８ ｍｇ、０．０１８ ｍmol）を、アルゴンガス保護下で、１，４－ジオキサン（６ ｍＬ）と水（２ ｍＬ）との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、そして、反応混合物を室温で１０分間攪拌し、次に１００℃で５時間攪拌した。反応混合物に飽和 $NaHCO_3$ （１０ ｍＬ）を加え、そして、酢酸エチル（１０ ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン（１：４０）で溶出させ、浅黄色油状の混合標記化合物（４０ ｍｇ、７４％）を得た。MS：５９９．８（ $M+H^+$ ）。

20

30

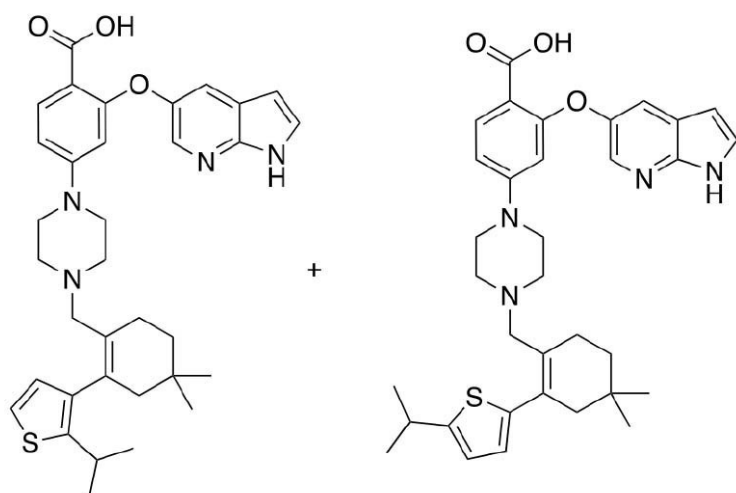
【０２２０】

ステップＣ：２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－（２－イソプロピルチオフェン－３－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸、及び２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－（５－イソプロピルチオフェン－２－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸

40

50

【化 4 8】



10

【0221】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(2-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチルと2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップB、70 mg、0.117 mmol)との混合物を、アルゴンガス保護下で、THF(2 mL)、水(1 mL)とMeOH(1 mL)との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、水酸化ナトリウム(80 mg、2.0 mmol)を加え、反応混合物を40℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に、1N HCl(2 mL)を加え、そして、酢酸エチル(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:50)で溶出させ、浅黄色油状の混合標記化合物(68 mg、99%)を得た。MS: 585.5 (M+H⁺)。

20

30

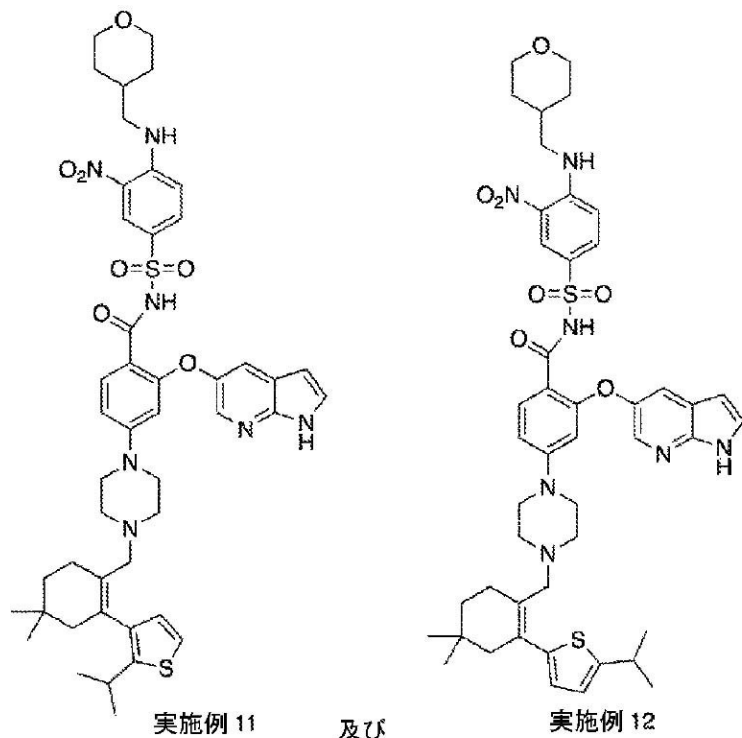
【0222】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(2-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例11)、及び2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例12)

40

50

【化 4 9】



10

20

【0223】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(2-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)-ピペラジン-1-イル)安息香酸と2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸との混合物(ステップC、50 mg、0.086 mmol)、3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(40.4 mg、0.128 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(31.3 mg、0.257 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水CH₂Cl₂(10 mL)に溶解し、溶液を得て、0℃で、3-((エチルアミノ)メチレン)アミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミノ塩酸塩(32.8 mg、0.171 mmol)を加え、反応混合物を0℃で1時間攪拌し、そして、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃(10 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(実施例11：4 mg、7%、実施例12：4 mg、7%)を得た。

30

40

【0224】

実施例 11： ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1 H), 8.63 (brs, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.48 (m, 3 H), 7.27 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.43 - 6.38 (m, 1 H), 6.22 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J

50

= 11.0, 3.2 Hz, 2 H), 3.35 - 3.24 (m, 4 H), 3.17 - 3.05 (m, 4 H), 3.03 - 2.94 (m, 1 H), 2.82 - 2.72 (m, 1 H), 2.67 - 2.59 (m, 1 H), 2.34 - 2.20 (m, 3 H), 2.19 - 2.11 (m, 2 H), 2.10 - 1.99 (m, 1 H), 1.99 - 1.86 (m, 2 H), 1.85 - 1.74 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 12.3 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 1.34 - 1.27 (m, 2 H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.95 (s, 6 H); MS: 883.2 (M+H⁺).

【0225】

実施例12: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1 H), 8.69 - 8.50 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.59 - 7.47 (m, 3 H), 7.24 (s, 1 H), 6.77 - 6.68 (m, 2 H), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.87 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 2 H), 3.35 - 3.24 (m, 4 H), 3.16 - 3.05 (m, 5 H), 3.02 (s, 2 H), 2.34 - 2.24 (m, 4 H), 2.24 - 2.16 (m, 2 H), 2.05 (s, 2 H), 1.96 - 1.83 (m, 1 H), 1.63 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.34 - 1.28 (m, 2 H), 1.24 (s, 6 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 883.2 (M+H⁺).

【0226】

実施例13及び14: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(2-イソプロピルチオフェン-3-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例13)、及び(S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-イソプロピルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例14)

10

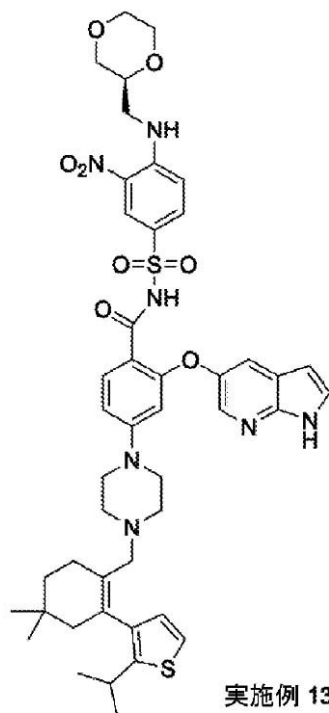
20

30

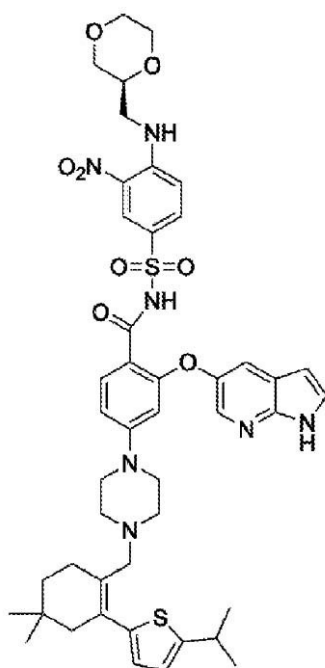
40

50

【化 5 0】



実施例 13 及び



実施例 14

10

20

【0227】

実施例 11 及び 12 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（実施例 13：1.4 mg、実施例 14：0.5 mg）を得た。

【0228】

実施例 13： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1 H), 8.57 - 8.38 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.31 - 7.14 (m, 2 H), 6.71 - 6.62 (m, 1 H), 6.62 - 6.53 (m, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.85 - 3.73 (m, 3 H), 3.70 - 3.57 (m, 2 H), 3.56 - 3.40 (m, 4 H), 3.10 - 2.97 (m, 7 H), 2.30 - 2.18 (m, 4 H), 2.17 - 2.08 (m, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 1.42 - 1.34 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 4.0 Hz, 6 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 885.2 ($M+H^+$)。

30

【0229】

実施例 14： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1 H), 8.53 - 8.37 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.71 - 6.65 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.84 - 3.73 (m, 3 H), 3.70 - 3.56 (m, 2 H), 3.52 - 3.42 (m, 4 H), 3.10 - 3.04 (m, 5 H), 3.00 (s, 2 H), 2.32 - 2.23 (m, 4 H), 2.22 - 2.12 (m, 2 H), 2.02 (s, 2 H), 1.40

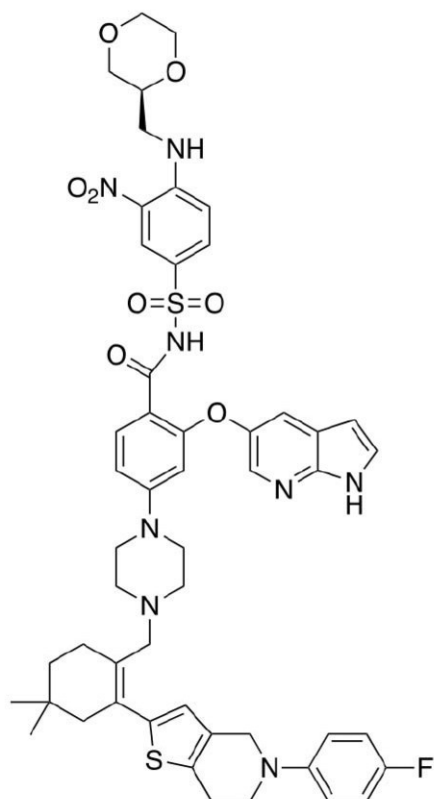
40

50

- 1.31 (m, 2 H), 1.23 - 1.19 (m, 6 H), 0.90 (s, 6 H); MS: 884.6 (M+H⁺).

【0230】

実施例15: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
【化51】



10

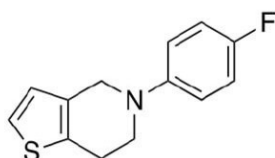
20

30

【0231】

ステップA: 5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン

【化52】



40

【0232】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン(1 g、7.18 mmol)と(4-フルオロフェニル)ボロン酸(2.010 g、14.37 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水CH₂Cl₂(5 mL)に溶解し、溶液を得て、室温で、酢酸銅水和物(1.43 g、7.18 mmol)とトリエチルアミン(2.18 g、21.55 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。発揮物を除去した後、残渣をシリカゲルカラムにローディ

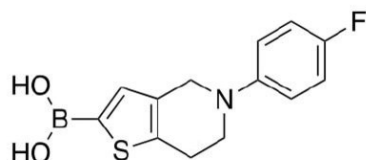
50

ングし、酢酸エチルとヘキサン（１：３）で溶出させ、浅黄色固体状の標記化合物（１．２ ｇ、７２％）を得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ ７．３２（d，J = ５．１ Hz，１ H），７．０９ - ６．９９（m，４ H），６．９０（d，J = ５．１ Hz，１ H），４．２２（s，２ H），３．５３（t，J = ５．７ Hz，２ H），２．８９（t，J = ５．６ Hz，２ H）；MS： ２３３．６（M+H⁺）。

【０２３３】

ステップＢ：（５－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ
〔３，２－c〕ピリジン－２－イル）ボロン酸

【化５３】



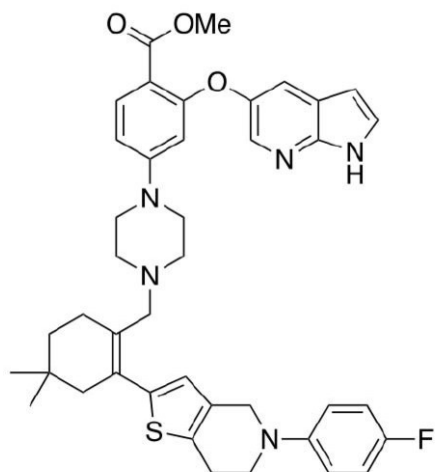
【０２３４】

火力乾燥した１００ mL 丸底フラスコ中で、－７８℃で、５－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ〔３，２－c〕ピリジン（ステップＡ、２５０ mg、１．１ mmol）を、アルゴンガス保護下で、無水THF（１０ mL）に溶解し、溶液を得て、－７８℃で、LDA（１．１ mL、２ MのTHF溶液、２．１４ mmol）を加え、混合物を－７８℃で１時間攪拌し、そして、３０分間内でホウ酸トリイソプロピルエステル（４４３ mg、２．３６ mmol）を滴下し、反応混合物を－７８℃で３０分間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、１時間攪拌した。MeOH（１０ mL）を加えてクエンチ反応を行った。発揮物を除去した後、残渣を精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS： ２７７．３（M+H⁺）。

【０２３５】

ステップＣ：２－（（１H-ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－（５－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ〔３，２－c〕ピリジン－２－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸メチル

【化５４】



【０２３６】

火力乾燥した１００ mL 丸底フラスコ中で、（５－（４－フルオロフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロチエノ〔３，２－c〕ピリジン－２－イル）ボロン酸（ステッ

ブB、粗製物)、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、297 mg、0.536 mmol)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(175 mg、0.214 mmol)及びNa₂CO₃(568 mg、5.36 mmol)を、アルゴンガス保護下で、1,4-ジオキサン(7.5 mL)と水(1.5 mL)との混合溶媒に溶解し、溶液を得た。室温で、Na₂CO₃(568 mg、5.36 mmol)を加え、反応混合物を100℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和NaHCO₃(10 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:50)で溶出させ、浅黄色固体状の標記化合物(300 mg、2ステップ収率40%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.44 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.08 - 6.96 (m, 4 H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.40 - 6.34 (m, 2 H), 4.13 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.21 - 3.10 (m, 4 H), 3.04 (s, 2 H), 2.88 - 2.78 (m, 2 H), 2.37 - 2.26 (m, 4 H), 2.26 - 2.13 (m, 2 H), 2.03 (s, 2 H), 1.36 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 706.0 (M+H⁺)。【0237】

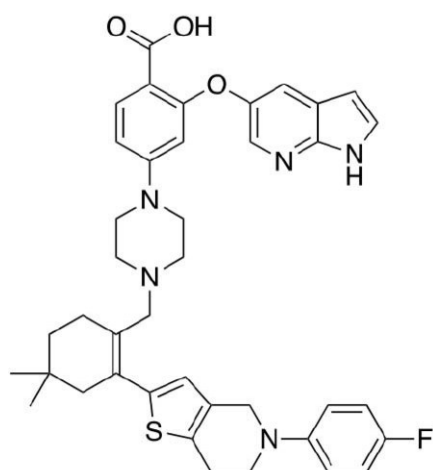
10

20

30

40

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸【化55】



【0238】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップC、300 mg、0.43 mmol)を、アルゴンガス保護下で、水(

50

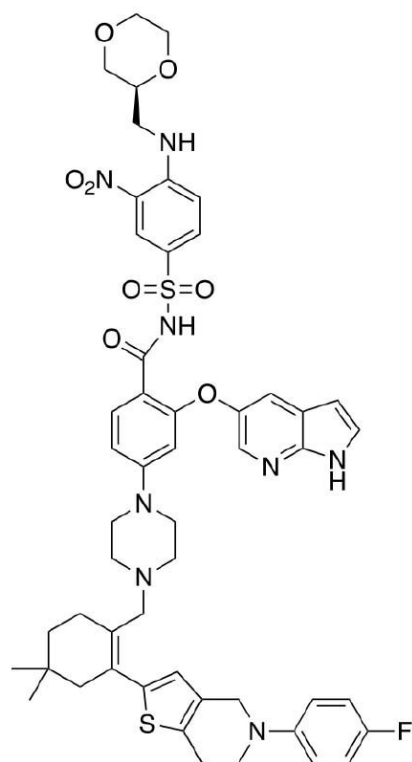
2 mL)、THF (4 mL) 及び MeOH (2 mL) の混合溶媒に溶解し、溶液を得た。室温で、水酸化ナトリウム (170 mg、4.25 mmol) を加え、反応混合物を 45℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物に、1 N HCl (4 mL) を加え、得られた混合物を減圧濃縮し、浅色固体状の粗製物を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 693.3 (M+H⁺)。

【0239】

ステップ E: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド (実施例 15)

10

【化 56】



20

30

【0240】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸 (ステップ D、60 mg、粗製物)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ (53.0 mg、0.43 mmol)、(S)-4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (27.5 mg、0.087 mmol) を、アルゴンガス保護下で、無水 CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、溶液を得て、室温で、3-((エチルイミノ)メチレン)アミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミノ塩酸塩 (49.9 mg、0.26 mmol) を加え、反応混合物を 40℃ で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和 NaHCO₃ (10 mL) を加え、そして、ジクロロメタン (10 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18 分取 HPLC によってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物 (15 mg、2 ステップ収率 18%) を得た

40

50

。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1 H), 8.56 - 8.39 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.37 (m, 2 H), 7.09 - 6.92 (m, 5 H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.84 - 3.74 (m, 4 H), 3.64 (t, J = 10.2 Hz, 2 H), 3.54 - 3.42 (m, 4 H), 3.40 - 3.32 (m, 1 H), 3.13 - 3.06 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 2.87 - 2.78 (m, 2 H), 2.36 - 2.26 (m, 4 H), 2.22 - 2.13 (m, 2 H), 2.03 (s, 2 H), 1.36 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 991.8 ($M+H^+$)。

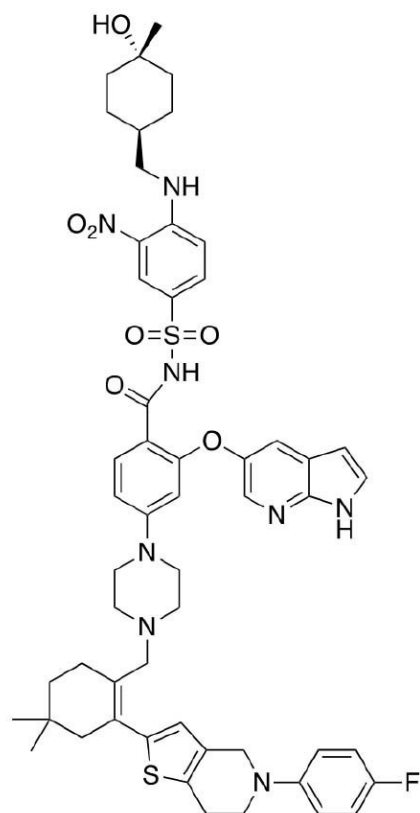
10

【0241】

実施例 16：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(5-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1*r*,4*r*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

20

【化57】



30

40

【0242】

実施例 15 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (5 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1 H), 8.59 - 8.40 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.57 - 7.43 (m, 3 H), 7.11 - 6.95 (m, 5 H), 6.69 (d, J

50

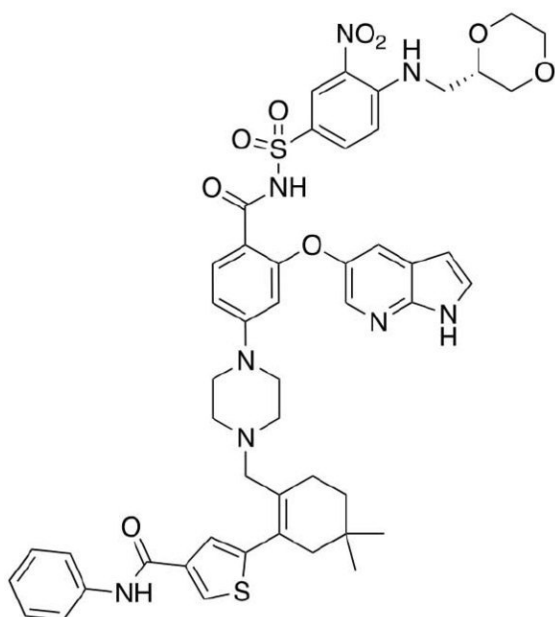
= 9.1 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.28 - 3.21 (m, 2 H), 3.14 - 3.08 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 2.89 - 2.75 (m, 2 H), 2.34 - 2.24 (m, 4 H), 2.23 - 2.14 (m, 2 H), 2.03 (s, 2 H), 1.73 - 1.59 (m, 3 H), 1.58 - 1.50 (m, 2 H), 1.39 - 1.29 (m, 4 H), 1.19 - 1.06 (m, 5 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 1018.2 (M+H⁺).

【0243】

10

実施例 17: (S)-5-(2-((4-(4-((4-((1,4-ジオキサソ-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)カルバモイル)-3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-N-フェニルチオフェン-3-カルボキサミド

【化58】



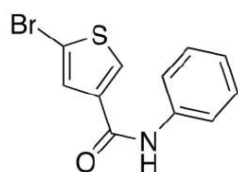
20

30

【0244】

ステップ A: 5-ブロモ-N-フェニルチオフェン-3-カルボキサミド

【化59】



40

【0245】

アルゴンガス保護下で、5-ブロモチオフェン-3-カルボン酸 (1.0 g、4.83 mmol) の無水 DCM (25 mL) 溶液に、アニリン (0.45 g、4.83 mmol)、EDCI (1.39 g、7.24 mmol) 及び DMAP (1.18 g、9.66 mmol) を加え、反応混合物を 40 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、

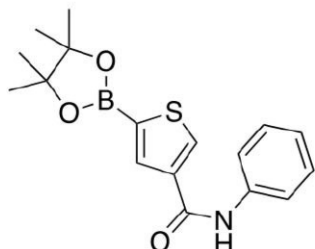
50

混合物を 1 N HCl と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、灰色固体状の標記化合物 (800 mg、粗製物) を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 283.9 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0246】

ステップ B: N-フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チオフエン-3-カルボキサミド

【化60】



10

【0247】

アルゴンガス保護下で、5-ブロモ-N-フェニルチオフエン-3-カルボキサミド (ステップ A、100 mg、粗製物) の無水ジオキサン (8 mL) 溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビス(1,3,2-ジオキサボロラン) (108 mg、0.425 mmol)、酢酸カリウム (104 mg、1.063 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (25.9 mg、0.035 mmol) を加え、反応混合物を 100°C に加熱し、6 時間反応させた。室温まで冷却した後、得られた混合物を珪藻土によって濾過し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状の標記化合物 (粗製物) を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 330.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

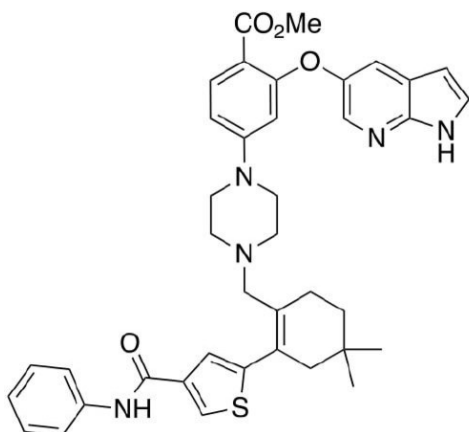
20

【0248】

ステップ C: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(フェニルカルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

30

【化61】



40

【0249】

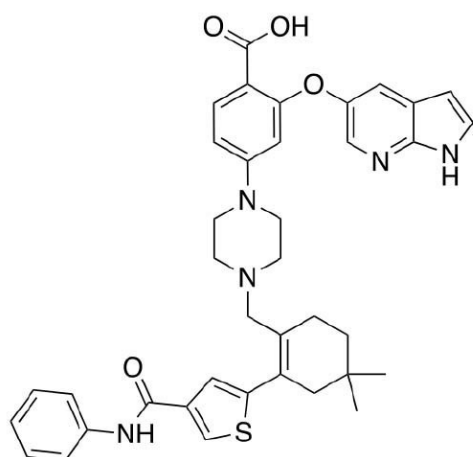
アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-ブロモ-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル (中間体 1、98 mg、0.178 mmol) のジオキサン (10 mL) と水 (2 mL) との混合溶媒溶液に、N-

50

フェニル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チオフェン-3-カルボキサミド(ステップB、117 mg、粗製物)、 Na_2CO_3 (113 mg、1.066 mmol)及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (26 mg、0.036 mmol)を加え、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム(ヘキサン:EA、1:1)によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物(80 mg、3ステップ収率33%)を得た。MS: 676.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0250】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸
【化62】



【0251】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(フェニルカルバモイル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップC、80 mg、0.12 mmol)のTHF(4 mL)とMeOH(4 mL)との混合溶媒溶液に、3N NaOH(4 mL)を加え、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、1N HClで混合物のpHを3-4に調節した。得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物(60 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 663.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0252】

ステップE: (S)-5-(2-((4-(4-(4-(4-(4-(1,4-ジオキサソラン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)カルバモイル)-3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-N-フェニルチオフェン-3-カルボキサミド(実施例17)

10

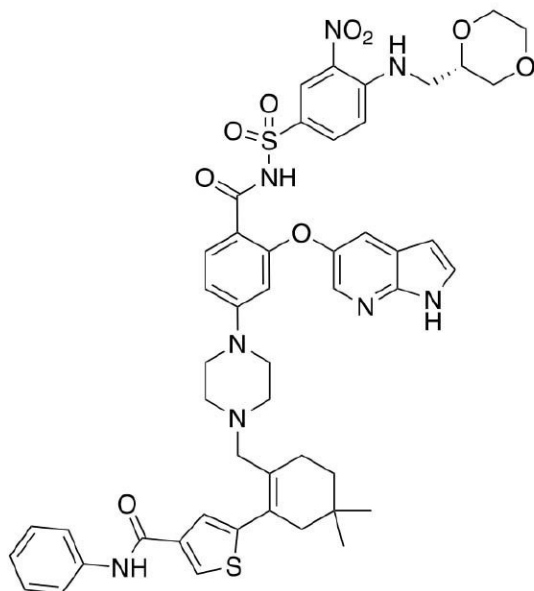
20

30

40

50

【化 6 3】



10

【0253】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(フェニルカルバモイル)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップD、60 mg、粗製物)の無水DMF(2 mL)とDCM(10 mL)との混合溶媒溶液に、(S)-4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(28.8 mg、0.091 mmol)、DMAP(27.7 mg、0.227 mmol)及びEDCI(26.1 mg、0.136 mmol)を加え、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物をDCMで希釈し、1N HClと塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(15 mg、2ステップ収率17%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 8.61 (br s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.57 - 7.48 (m, 3 H), 7.41 - 7.31 (m, 3 H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.88 - 3.76 (m, 3 H), 3.71 - 3.58 (m, 2 H), 3.56 - 3.45 (m, 3 H), 3.37 - 3.28 (m, 2 H), 3.21 - 3.09 (m, 4 H), 3.08 - 2.98 (m, 2 H), 2.37 - 2.27 (m, 4 H), 2.26 - 2.19 (m, 2 H), 2.17 - 2.08 (m, 2 H), 1.41 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.97 (s, 6 H); MS: 962.1 (M+H⁺).

20

30

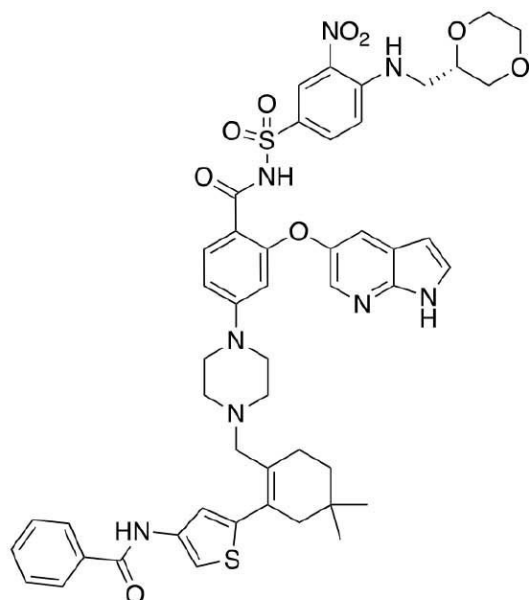
40

【0254】

実施例18: (S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

50

【化 6 4】



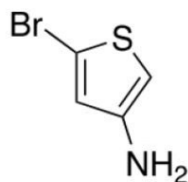
10

【 0 2 5 5】

20

ステップ A : 5 - ブロモチオフエン - 3 - アミノ

【化 6 5】



30

【 0 2 5 6】

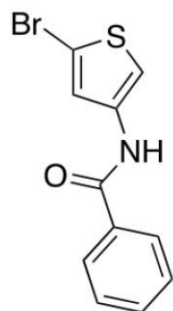
アルゴンガス保護下で、(5-ブロモチオフエン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(200 mg、0.719 mmol)のDCM(3 mL)溶液に、TFA(3 mL)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。発揮物を除去した後、得られた黄色油状物を、標記化合物(128 mg、TFA塩、粗製物)として、精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 179.7 (M+H⁺)。

【 0 2 5 7】

ステップ B : N - (5 - ブロモチオフエン - 3 - イル) ベンズアミド

【化 6 6】

40



【 0 2 5 8】

50

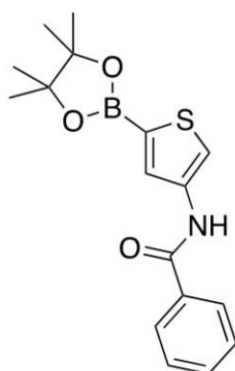
アルゴンガス保護下で、0℃で、5-ブロモチオフェン-3-アミノ（ステップA、128 mg、粗製物）の無水DCM（5 mL）溶液に、Et₃N（727 mg、7.19 mmol）と塩化ベンゾイル（101 mg、0.719 mmol）を加え、そして、反応混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム（DCM：MeOH、20：1）によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物（150 mg、2ステップ収率74%）を得た。MS： 283.9（M + H⁺）。

【0259】

ステップC：N-（5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）チオフェン-3-イル）ベンズアミド

10

【化67】



20

【0260】

アルゴンガス保護下で、N-（5-ブロモチオフェン-3-イル）ベンズアミド（ステップB、150 mg、0.532 mmol）の無水ジオキサン（10 mL）溶液に、4，4，4'，4'，5，5，5'，5'-オクタメチル-2，2'-ビス（1，3，2-ジオキサボロラン）（203 mg、0.797 mmol）、PdCl₂（dppf）（38.9 mg、0.053 mmol）及び酢酸カリウム（157 mg、1.595 mmol）を加え、そして、反応混合物を100℃で6時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を珪藻土によって濾過し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状の標記化合物（粗製物）を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS： 330.2（M + H⁺）。

30

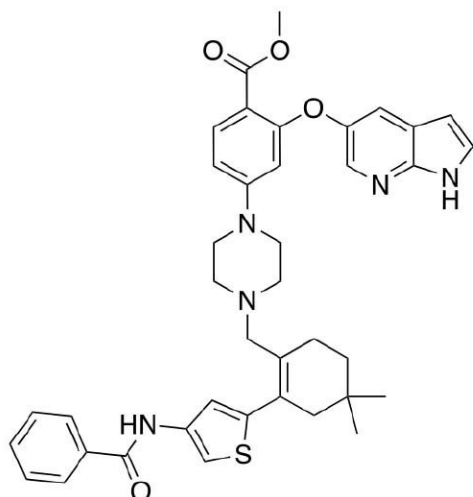
【0261】

ステップD：2-（（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-ベンゾイルアミノチオフェン-2-イル）-4，4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル

40

50

【化 6 8】



10

【0 2 6 2】

アルゴンガス保護下で、N-（5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジ
オキサボロラン-2-イル）チオフエン-3-イル）ベンズアミド（ステップC、175
mg、粗製物）のジオキサン（15 mL）と水（3 mL）との混合溶媒溶液に、2-
（（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-ブ
ロモ-4，4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-
イル）安息香酸メチル（中間体1、88 mg、0.159 mmol）、PdCl₂（
dppf）（38.9 mg、0.053 mmol）及びNa₂CO₃（169 mg
、1.595 mmol）を加え、そして、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。
室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム（ヘキサン：EA、1：1）に
よって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物（13 mg、2ステップ収率4%）を得た。
MS： 676.6 （M+H⁺）。

20

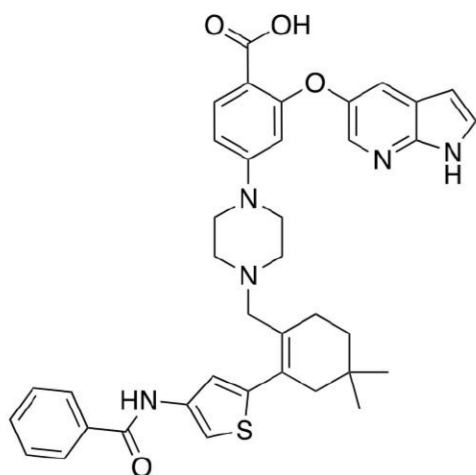
【0 2 6 3】

ステップE：2-（（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-
（4-（（2-（4-ベンゾイルアミノチオフエン-2-イル）-4，4-ジメチルシ
クロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸

30

【0 2 6 4】

【化 6 9】



40

2-（（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（
2-（4-ベンゾイルアミノチオフエン-2-イル）-4，4-ジメチルシクロヘキサ-

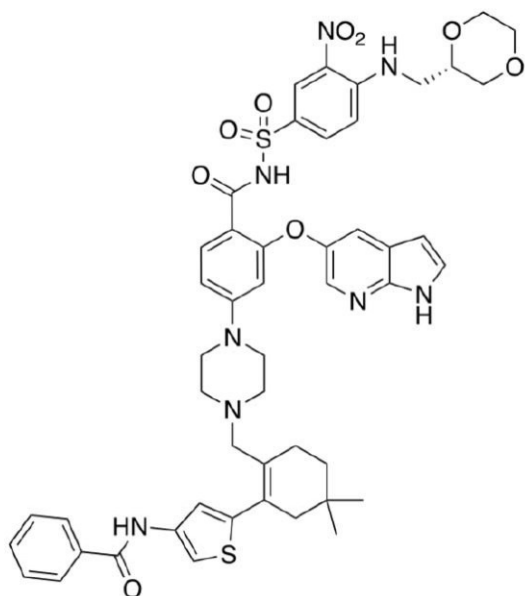
50

1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップD、13 mg、0.019 mmol)のMeOH(3 mL)とTHF(3 mL)との混合溶媒溶液に、3M NaOH(3 mL)を加え、そして、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物のpH調節を、1N HClによって3-4に調節した。得られた混合物をEAで二回抽出した、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物(10 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 662.5 (M+H⁺)。

【0265】

ステップF: (S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-ベンゾイルアミノチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例18)

【化70】



【0266】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-ベンゾイルアミノチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップE、10 mg、粗製物)の無水DMF(2 mL)と無水DCM(10 mL)との混合溶媒溶液に、(S)-4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(4.79 mg、0.015 mmol)、DMAP(4.61 mg、0.038 mmol)及びEDCI(4.34 mg、0.023 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物をDCMで希釈し、1N HClと塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(6 mg、2ステップ収率41%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 7H), 7.14 - 7.04 (m, 2

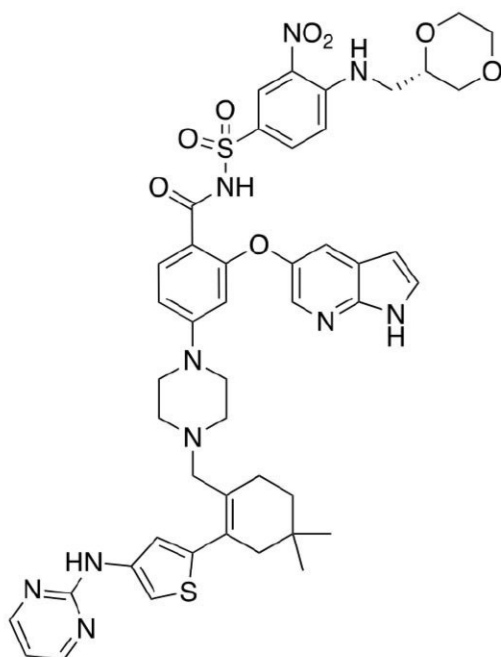
H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.86 - 3.78 (m, 3 H), 3.71 - 3.60 (m, 2 H), 3.56 - 3.49 (m, 2 H), 3.36 - 3.31 (m, 2 H), 3.19 - 3.11 (m, 4 H), 3.11 - 3.04 (m, 2 H), 2.41 - 2.28 (m, 4 H), 2.27 - 2.19 (m, 2 H), 2.11 - 2.06 (m, 2 H), 1.41 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 962.3 (M+H⁺).

【0267】

実施例19: (S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-(ピリミジン-2-イルアミノ)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

10

【化71】



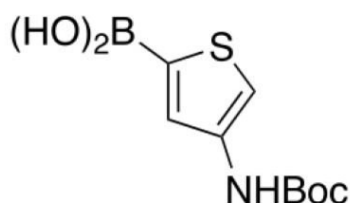
20

30

【0268】

ステップA: (4-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)チオフェン-2-イル)ボロン酸

【化72】



40

【0269】

アルゴンガス保護下で、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビス(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.1g、4.31 mmol)の無水ジオキサン(15 mL)溶液に、(5-ブロモチオフェン-3-イル)カルバミン酸

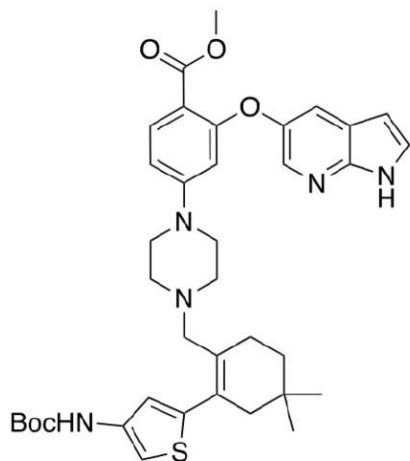
50

tert-ブチル (1 g、3.6 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.263 g、0.36 mmol) 及び酢酸カリウム (1.06 g、10.8 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を珪藻土によって濾過し、濾液を減圧濃縮し、浅黄色油状の標記化合物 (粗製物) を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 244.2 (M+H⁺)。

【0270】

ステップ B: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化73】



【0271】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル (中間体1、660 mg、1.192 mmol) のジオキサン (20 mL) と水 (4 mL) との混合溶媒溶液に、(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チオフェン-2-イル)ボロン酸 (ステップ A、580 mg、粗製物)、PdCl₂(dppf) (87 mg、0.119 mmol) 及び Na₂CO₃ (379 mg、3.58 mmol) を加え、そして、反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルシヨートカラム (DCM: MeOH、15: 1) によって残渣を濾過し、黄色油状の標記化合物 (1.2 g、粗製物) を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 672.9 (M+H⁺)。

【0272】

ステップ C: 4-(4-((2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)安息香酸メチル

10

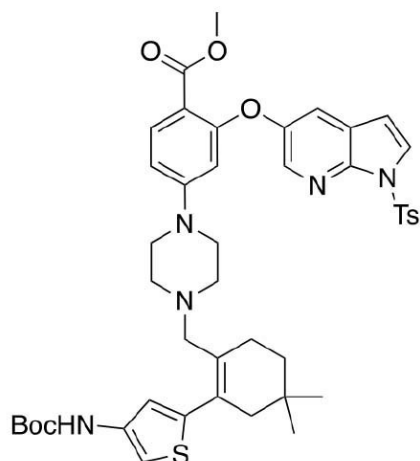
20

30

40

50

【化 7 4】



10

【0273】

アルゴンガス保護下で、0-10℃で、2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(tert-butoxycarbonyl)アミノ)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップB、1.2g、粗製物)の無水THF(30 mL)溶液に、NaH(90 mg、2.14 mmol)をゆっくりと加え、混合物を0-10℃で15分間攪拌した。そして、TsCl(0.34g、1.79 mmol)を加え、反応混合物を2時間攪拌した。得られた混合物を氷水に注ぎ、そして、EAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム(ヘキサン:EA、1:1)によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物(700 mg、3ステップ収率47%)を得た。MS: 827.1 (M+H⁺)。

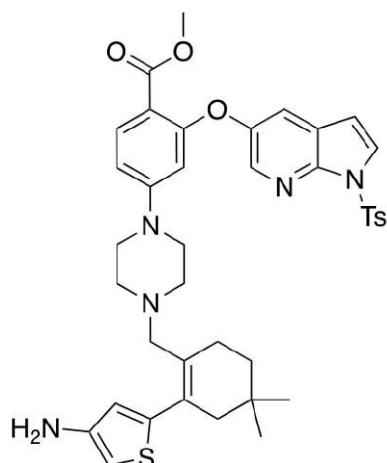
20

【0274】

ステップD: 4-(4-(2-(4-アミノチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)安息香酸メチル

30

【化 7 5】



40

【0275】

アルゴンガス保護下で、4-(4-(2-(4-(tert-butoxycarbonyl)アミノ)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ

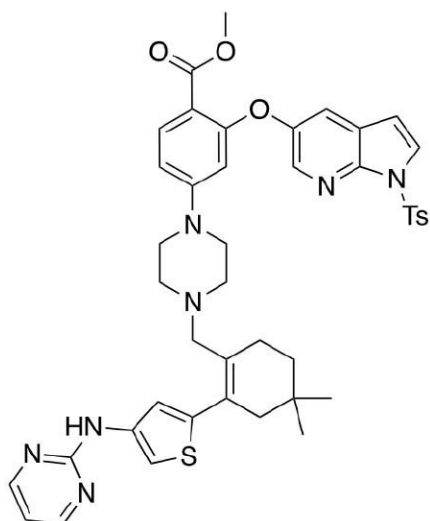
50

ジン-5-イル) オキシ) 安息香酸メチル (ステップC、700 mg、0.85 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、TFA (5 mL) を加え、そして、反応混合物を15-20℃で16時間撹拌した。揮発物を除去した後、得られた混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム (DCM: MeOH、20:1) によってそれを溶出させ、黄色油状の標記化合物 (400 mg、65%) を得た。MS: 726.5 (M + H⁺)。

【0276】

ステップE: 4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(ピリミジン-2-イルアミノ)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)安息香酸メチル

【化76】



【0277】

アルゴンガス保護下で、4-(4-(2-(4-アミノチオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-((1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)安息香酸メチル (ステップD、150 mg、0.21 mmol) の無水ジオキサン (10 mL) 溶液に、2-ブロモピリミジン (49.3 mg、0.31 mmol)、Cs₂CO₃ (202 mg、0.62 mmol)、Pd₂(dba)₃ (18.92 mg、0.021 mmol) 及びXantphos (11.96 mg、0.021 mmol) を加え、そして、反応混合物を100℃で6時間撹拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム (DCM: MeOH、20:1) によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物 (90 mg、54%) を得た。MS: 805.1 (M + H⁺)。

【0278】

ステップF: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(ピリミジン-2-イルアミノ)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

10

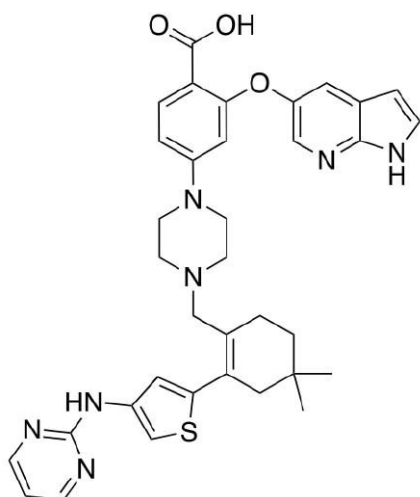
20

30

40

50

【化 7 7】



10

【0 2 7 9】

4 - (4 - ((4 , 4 - ジメチル - 2 - (4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) 安息香酸メチル (ステップ E 、 9 0 m g 、 0 . 1 1 2 m m o l) の T H F (5 m L) と M e O H (2 m L) との混合溶媒溶液に、 3 N N a O H (5 m L) を加え、そして、反応混合物を 5 0 ° C で 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を水で希釈し、 1 N H C l で p H を 4 - 5 に調節し、 D C M で二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物 (7 0 m g 、粗製物) を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。 M S : 6 3 6 . 5 (M + H ⁺) 。

20

【0 2 8 0】

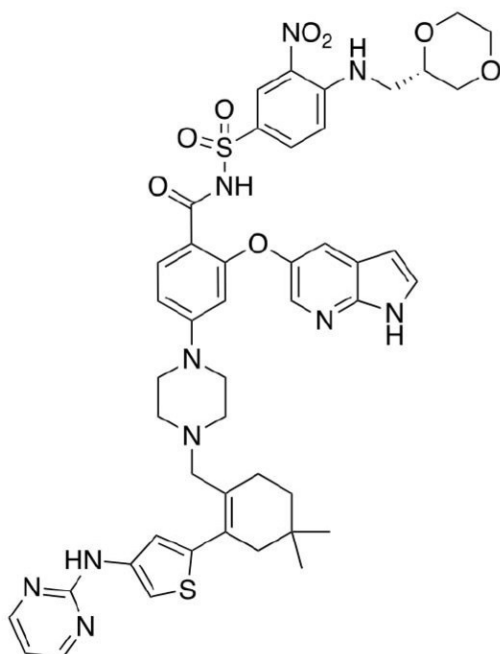
ステップ G : (S) - N - ((4 - (((1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) - 2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - (4 - ((4 , 4 - ジメチル - 2 - (4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド (実施例 1 9)

30

40

50

【化 7 8】



10

20

【 0 2 8 1 】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-(ピリミジン-2-イルアミノ)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップF、70 mg、粗製物)の無水DMF(2 mL)とDCM(10 mL)との混合溶媒溶液に、(S)-4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(34.9 mg、0.11 mmol)、DMAP(33.6 mg、0.28 mmol)及びEDCI(31.7 mg、0.17 mmol)に加え、そして、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物をDCMで希釈し、1N HClと塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(20 mg、2ステップ収率19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 8.60 - 8.51 (m, 2 H), 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.57 - 7.46 (m, 4 H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 6.80 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 3.86 - 3.74 (m, 3 H), 3.70 - 3.57 (m, 2 H), 3.55 - 3.45 (m, 2 H), 3.44 - 3.37 (m, 2 H), 3.16 - 3.08 (m, 4 H), 3.07 - 3.01 (m, 2 H), 2.39 - 2.29 (m, 4 H), 2.25 - 2.17 (m, 2 H), 2.09 - 2.04 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 936.2 (M+H⁺)。

30

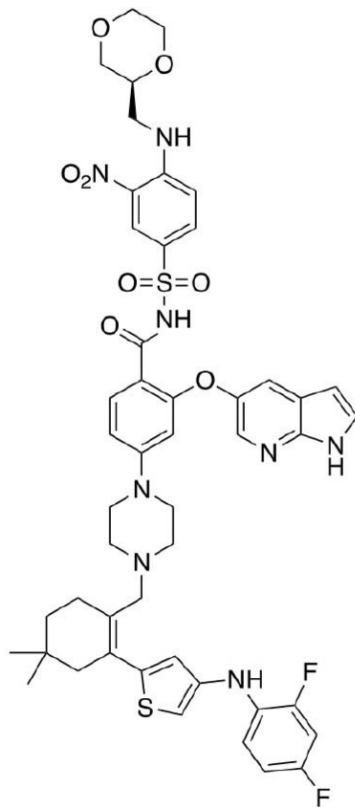
40

【 0 2 8 2 】

実施例 20: (S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリ

50

ジン-5-イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミノ) チオフェン-2-イル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ベンズアミド
【化 7 9】



10

20

【0283】

実施例 19 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (2 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 11.59 (s , 1 H) , 8.55 - 8.41 (m , 2 H) , 7.99 (s , 1 H) , 7.88 (s , 1 H) , 7.74 (d , J = 10.5 Hz , 1 H) , 7.53 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 7.46 (s , 1 H) , 7.29 - 7.12 (m , 2 H) , 6.93 - 6.87 (m , 1 H) , 6.73 (s , 1 H) , 6.71 - 6.62 (m , 3 H) , 6.60 (s , 1 H) , 6.34 (s , 1 H) , 6.24 (s , 1 H) , 3.84 - 3.75 (m , 3 H) , 3.69 - 3.57 (m , 2 H) , 3.53 - 3.32 (m , 4 H) , 3.11 - 3.05 (m , 4 H) , 3.03 (s , 2 H) , 2.36 - 2.24 (m , 4 H) , 2.22 - 2.12 (m , 2 H) , 2.05 (s , 2 H) , 1.40 - 1.31 (m , 2 H) , 0.91 (s , 6 H) ; MS : 970 . 1 (M + H⁺) 。

30

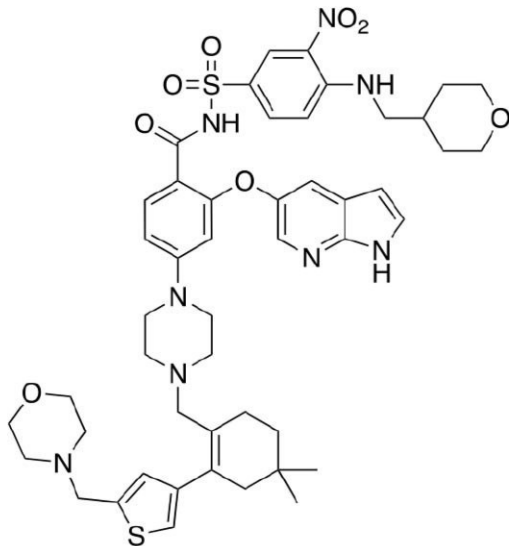
40

【0284】

実施例 21 : 2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 4 - (4 - ((4 , 4 - ジメチル-2- (5 - (モルホリノメチル) チオフェン-3-イル) シクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) - N - ((3 - ニトロ-4 - ((テトラヒドロ-2 H - ピラン-4-イル) メチル) アミノ) フェニル) スルホニル) ベンズアミド

50

【化 8 0】



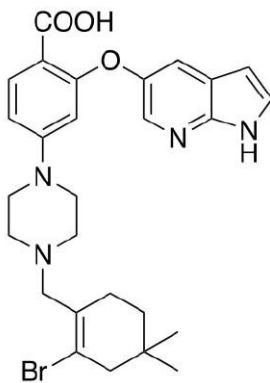
10

【0 2 8 5】

ステップA：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

20

【化 8 1】



30

【0 2 8 6】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、150 mg、0.27 mmol)のMeOH(1 mL)、THF(1 mL)及びH₂O(1 mL)の混合溶媒溶液に、水酸化ナトリウム(108 mg、2.71 mmol)を加え、そして、反応混合物を50℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を1M HClで酸性化して、pHを4-5に調節し、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、標記化合物(131 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 539.2 (M+H⁺)。

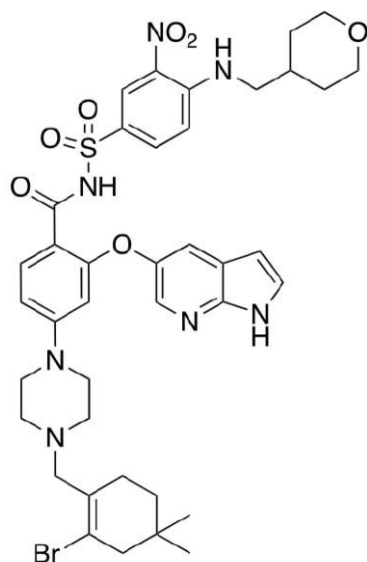
40

【0 2 8 7】

ステップB：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

50

【化 8 2】



10

【0288】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップA、131 mg、粗製物)の無水DMF(3 mL)溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(74.2 mg、0.61 mmol)、EDCI(69.8 mg、0.36 mmol)と3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(77.0 mg、0.24 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:20)で溶出させ、黄色固体状の標記化合物(126 mg、2ステップ収率62%)を得た。MS: 836.2 (M+H⁺)。

20

30

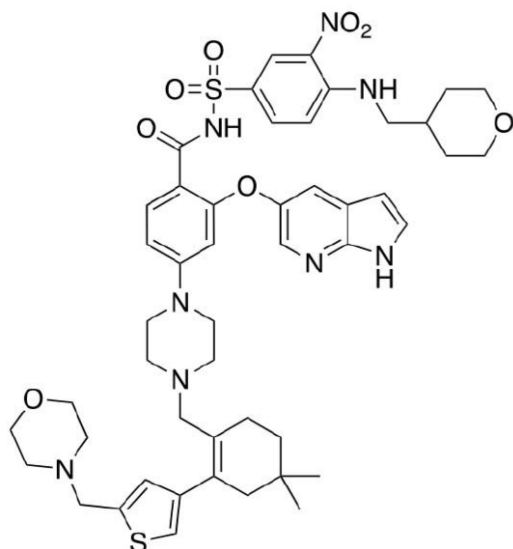
【0289】

ステップC: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(5-(モルホリノメチル)チオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例21)

40

50

【化 8 3】



10

【0290】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(ステップB、42 mg、0.05 mmol)のDME(1.5 mL)と2M Na₂CO₃(0.5 mL)との混合溶媒溶液に、(5-(モルホリノメチル)チオフェン-3-イル)ボロン酸(11.4 mg、0.05 mmol)及びPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(8.2 mg、10 μmol)を加え、そして、マイクロ波の補助下で、反応混合物を100℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(7.9 mg、17%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68(s, 1H), 8.59(t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.54(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.47(m, 3H), 7.09(d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.68(dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.38(dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.21(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.91-3.79(m, 2H), 3.62(s, 2H), 3.57-3.49(m, 4H), 3.30-3.23(m, 4H), 3.13-3.03(m, 4H), 2.94-2.79(m, 2H), 2.41-2.33(m, 4H), 2.29-2.18(m, 4H), 2.15-2.09(m, 2H), 1.99-1.96(m, 2H), 1.93-1.81(m, 1H), 1.66-1.55(m, 2H), 1.35(t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.31-1.25(m, 2H), 0.90(s, 6H); MS: 939.4 (M+H⁺)。

20

30

40

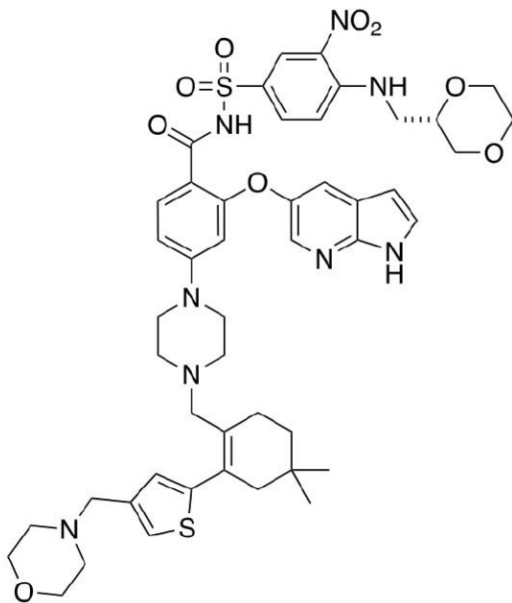
【0291】

実施例22: (S)-N-((4-((1,4-ジオキササン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(モルホリノ

50

メチル) チオフェン-2-イル) シクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ベンズアミド

【化 8 4】



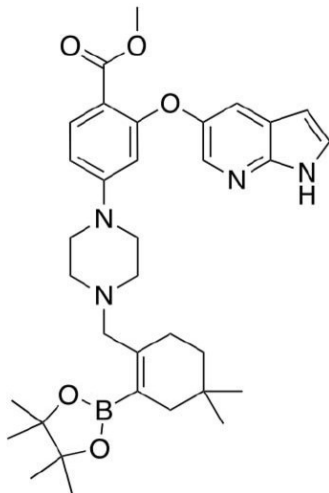
10

20

【0292】

ステップA：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化 8 5】



30

40

【0293】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル (中間体1、0.4 g、0.72 mmol) の無水1,4-ジオキサン (7 mL) 溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビス(1,3,2-ジオキサボロラン) (0.28 g、1.08 mmol)、酢酸カリウム (0.21 g、2.17 mmol) 及びPdCl₂(dppf) (0.053 g、0.072 mmol) を加え、そして、反応混合物に対してN₂でガ

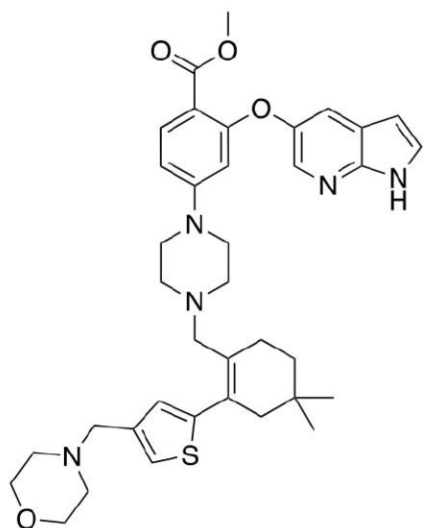
50

ス供給を三回行い、 100°C で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、 DCM と MeOH (30:1)で溶出させ、黄色油状の標記化合物 (0.33 g、76%)を得た。MS: 601.4 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0294】

ステップB: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(モルホリノメチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

10



20

【0295】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル (ステップA、130 mg、0.22 mmol) の1,4-ジオキサソラン (2.4 mL) と水 (0.4 mL) との混合溶媒溶液に、4-(5-ブロモチオフェン-3-イル)メチル)モルホリン (85 mg、0.33 mmol)、 K_2CO_3 (90 mg、0.66 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15.8 mg、0.022 mmol) を加え、そして、反応混合物に対して N_2 でガス供給を三回行い、マイクロ波の補助下で、 100°C で45分間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、 DCM と MeOH (30:1)で溶出させ、黄色油状の標記化合物 (45 mg、32%)を得た。MS: 656.3 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

40

【0296】

ステップC: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(モルホリノメチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

【0297】

50

CC1(C)C=C(CCN2CCOCC2)C(C1)CN3CCN(CC3)C4=CC=C(C(=C4)C(=O)O)OC5=CC6=C(NC=CC6)N=CN5

ステップD：(S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(モルホリノメチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例22)

50

CN1CC[C@H](C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C

10

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-(モルホリノメチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップC、40 mg、粗製物)の無水DCM(1.5 mL)と無水DMF(1.5 mL)との混合溶媒溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(19.0 mg、0.16 mmol)、EDCI(17.9 mg、0.09 mmol)及び(S)-4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(19.8 mg、0.06 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体を得て、C18分取HPLCによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(6.6 mg、2ステップ収率11%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1 H), 8.59 - 8.48 (m, 2 H), 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.78 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.54 - 7.46 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.41 - 6.33 (m, 1 H), 6.26 - 6.19 (m, 1 H), 3.85 - 3.74 (m, 3 H), 3.69 - 3.61 (m, 2 H), 3.59 - 3.42 (m, 10 H), 3.13 - 3.05 (m, 4 H), 3.01 - 2.94 (m, 2 H), 2.39 - 2.32 (m, 4 H), 2.30 - 2.23 (m, 4 H), 2.22 - 2.15 (m, 2 H), 2.07 - 2.02 (m, 2 H), 1.40 - 1.32 (m, 2 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 941.4 (M+H⁺)。

20

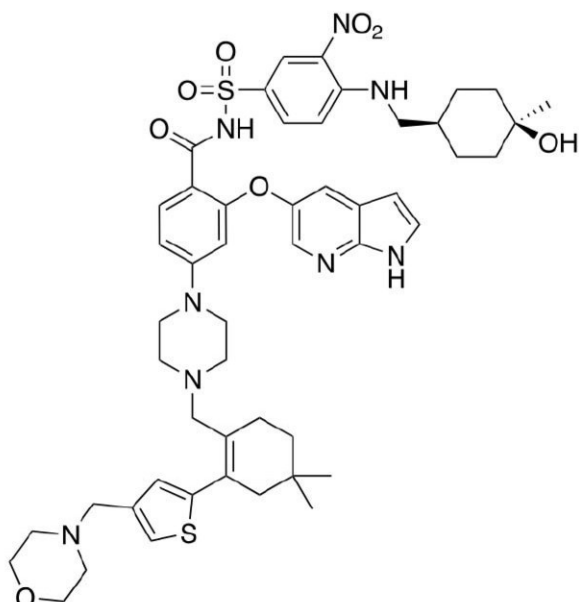
30

40

実施例 23: 2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - (4 - ((4 , 4 - ジメチル - 2 - (4 - (モルホリノメチル) チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - (((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド

50

【化 8 9】



10

20

30

【 0 3 0 1 】

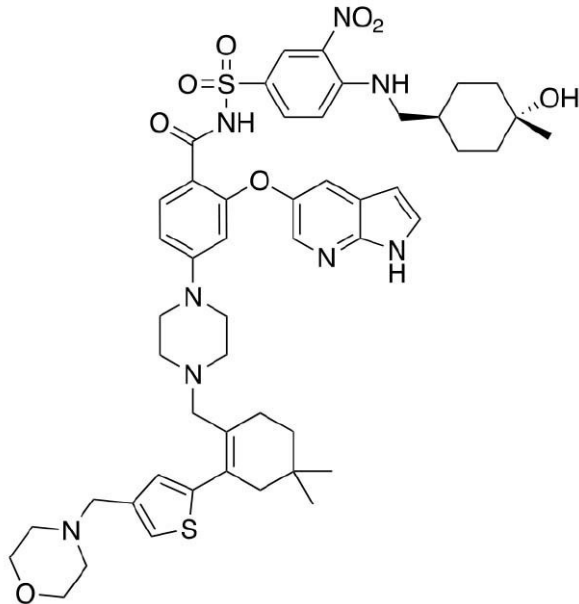
実施例 22 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (7.5 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1 H), 8.56 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.47 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.69 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1 H), 6.39 - 6.34 (m, 1 H), 6.22 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 3.53 - 3.50 (m, 4 H), 3.43 - 3.42 (m, 2 H), 3.25 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.10 - 3.07 (m, 4 H), 2.98 - 2.95 (m, 2 H), 2.36 - 2.32 (m, 4 H), 2.27 - 2.24 (m, 4 H), 2.20 - 2.16 (m, 2 H), 2.06 - 2.04 (m, 2 H), 1.56 - 1.46 (m, 5 H), 1.39 - 1.33 (m, 4 H), 1.27 - 1.24 (m, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 967.4 (M+H⁺)。

【 0 3 0 2 】

実施例 24: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-(4-(4-ジメチル-2-(4-(モルホリノメチル)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

【化 9 0】



10

【0303】

20

実施例 22 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (15.7 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 8.55 - 8.52 (m, 2 H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.53 - 7.47 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.69 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1 H), 6.39 - 6.36 (m, 1 H), 6.22 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.53 - 3.50 (m, 4 H), 3.45 - 3.41 (m, 2 H), 3.29 - 3.25 (m, 2 H), 3.13 - 3.05 (m, 4 H), 2.97 - 2.95 (m, 2 H), 2.39 - 2.30 (m, 4 H), 2.28 - 2.22 (m, 4 H), 2.20 - 2.14 (m, 2 H), 2.05 - 2.03 (m, 2 H), 1.70 - 1.62 (m, 3 H), 1.52 - 1.51 (m, 2 H), 1.36 - 1.29 (m, 4 H), 1.15 - 1.13 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 967.3 (M+H⁺)。

30

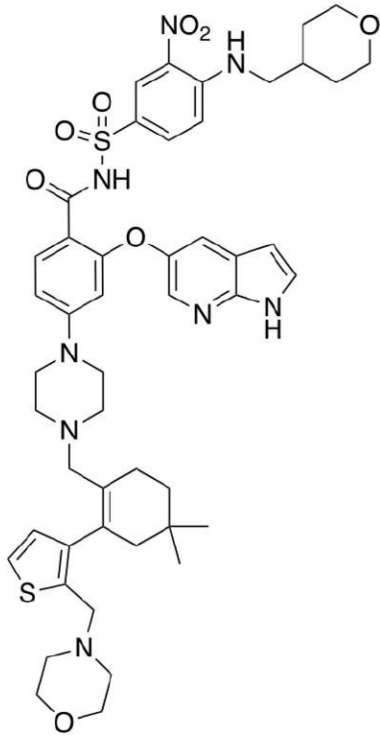
【0304】

実施例 25: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(2-(モルホリノメチル)チオフェン-3-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

50

【化 9 1】



10

20

【0305】

実施例 22 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (6 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.57 - 7.46 (m, 3 H), 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.02 (m, 1 H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.92 - 3.82 (m, 2 H), 3.63 - 3.50 (m, 4 H), 3.36 - 3.23 (m, 8 H), 3.14 - 3.01 (m, 4 H), 2.41 - 2.29 (m, 4 H), 2.28 - 2.04 (m, 5 H), 1.97 - 1.78 (m, 2 H), 1.69 - 1.58 (m, 2 H), 1.46 - 1.37 (m, 2 H), 1.34 - 1.21 (m, 4 H), 0.95 (s, 6 H); MS: 940.8 (M+H⁺)。 30

30

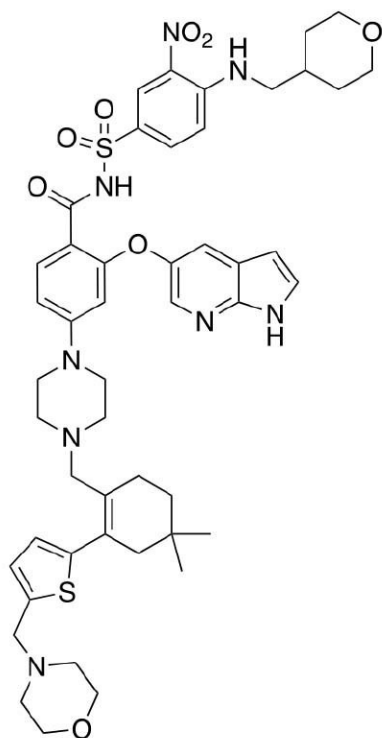
【0306】

実施例 26: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((4,4-ジメチル-2-(5-(モルホリノメチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド 40

40

50

【化 9 2】



10

20

【0307】

実施例 22 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (6 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1 H), 8.64 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.48 (m, 3 H), 7.12 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.87 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.71 - 3.62 (m, 2 H), 3.60 - 3.50 (m, 4 H), 3.32 - 3.24 (m, 2 H), 3.17 - 3.06 (m, 4 H), 3.07 - 2.98 (m, 2 H), 2.47 - 2.36 (m, 4 H), 2.34 - 2.25 (m, 4 H), 2.24 - 2.15 (m, 2 H), 2.10 - 2.02 (m, 2 H), 1.97 - 1.84 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 1.32 - 1.19 (m, 4 H), 0.90 (s, 6 H); MS: 940.7 (M+H⁺).

30

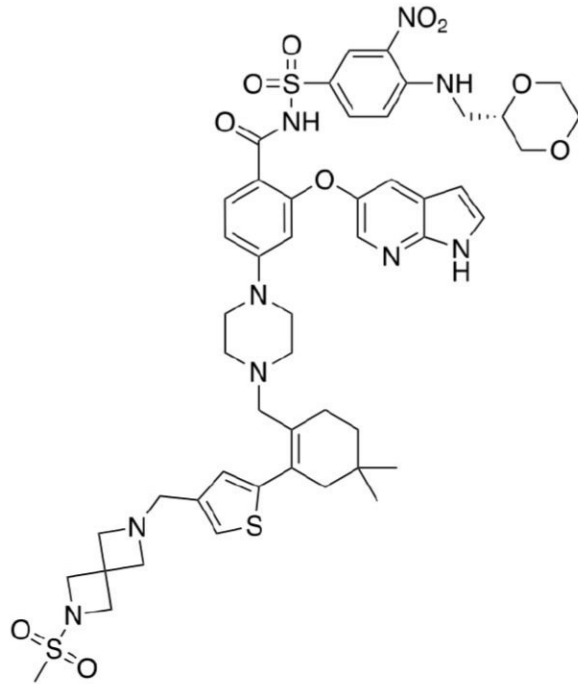
40

【0308】

実施例 27: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(6-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

50

【化 9 3】



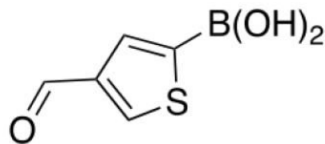
10

20

【0309】

ステップA：（4-ホルミルチオフエン-2-イル）ボロン酸

【化 9 4】



30

【0310】

アルゴンガス保護下で、5-ブロモチオフエン-3-アセタール（2 g、10.47 mmol）の無水ジオキサン（25 mL）溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビス（1,3,2-ジオキサボロラン）（3.99 g、15.70 mmol）、酢酸カリウム（3.08 g、31.4 mmol）及びPdCl₂（dppf）（766 mg、1.047 mmol）を加え、そして、反応混合物を70℃で16時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を珪藻土によって濾過し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状の標記化合物（粗製物）を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS： 156.9（M+H⁺）。

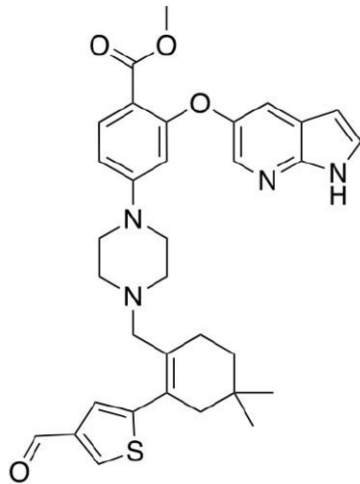
40

【0311】

ステップB：2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-ホルミルチオフエン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル

50

【化 9 5】



10

【0312】

アルゴンガス保護下で、(4-ホルミルチオフェン-2-イル) ボロン酸 (ステップ A、500 mg、粗製物) のジオキサン (40 mL) と水 (8 mL) との混合溶媒溶液に、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) オキシ)-4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) 安息香酸メチル (中間体 1、887 mg、1.6 mmol)、PdCl₂(dppf) (235 mg、0.32 mmol) 及び Na₂CO₃ (1.02 g、9.62 mmol) を加え、そして、反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル、1：1) によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物 (600 mg、2 ステップ収率 32%) を得た。MS： 585.9 (M+H⁺)。

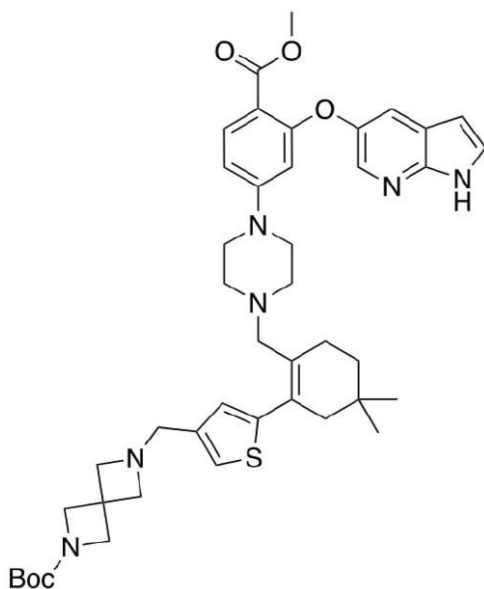
20

【0313】

ステップ C：6-((5-(2-((4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) オキシ)-4-(メトキシカルボニル) フェニル) ピペラジン-1-イル) メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル) チオフェン-3-イル) メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル

30

【化 9 6】



40

50

【0314】

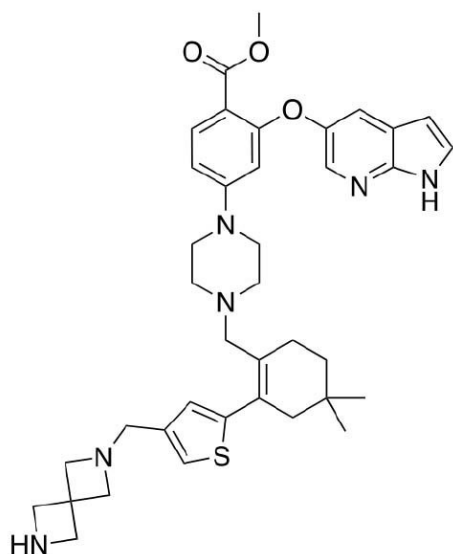
アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-ホルミルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップB、40 mg、0.07 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2 mL)溶液に、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(27.1 mg、0.14 mmol)及びNaBH(OAc)₃(29.0 mg、0.14 mmol)を加え、そして、反応混合物を室温で12時間攪拌した。得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:30)で精製し、黄色油状の標記化合物(41 mg、78%)を得た。MS: 767.4 (M+H⁺)。

10

【0315】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-((2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化97】



20

30

【0316】

6-((5-(2-((4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)チオフェン-3-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(ステップC、41 mg、0.05 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、TFA(0.5 mL)を加え、そして、反応混合物を室温で1時間攪拌した。発揮物を除去した後、黄色油状の標記化合物(35 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 667.3 (M+H⁺)。

40

【0317】

ステップE: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-((6-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

50

COC(=O)c1ccc(Oc2cnc3c[nH]c3c2)cc1N1CCN(CC1)CC2=C(C(C)(C)C)C=C(C2)c3cc(CN4CC5CC(C4)S(=O)(=O)N5)cc3

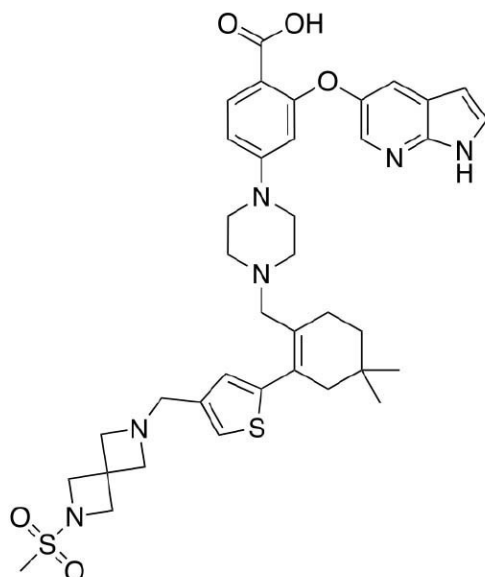
10

20

30

40

【化 9 9】



10

【0320】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(6-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップE、29 mg、0.03 mmol)のMeOH(2 mL)、THF(2 mL)及びH₂O(2 mL)の混合溶媒溶液に、水酸化ナトリウム(12.5 mg、0.3 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で8時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を1N HClで酸性化して、pHを4-5に調節し、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物(粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 731.3 (M+H⁺)。

20

30

【0321】

ステップG: (S)-N-((4-(4-(4-(1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(6-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例27)

40

50

CC1(C)C=C(CN2C3CC4C(C3)CC(C4)N2S(=O)(=O)C56CC7CC8CC(C7)CC8N56)C3=CC=C(C=C3)C=C4C(=C5C=CC(=C5)N4)OC6=CC(=CC(=C6)C(=O)NC(=O)N7C(=CC(=CC=C7)[N+](=O)[O-])NC8COCCO8)C9=CC=C(C=C9)N

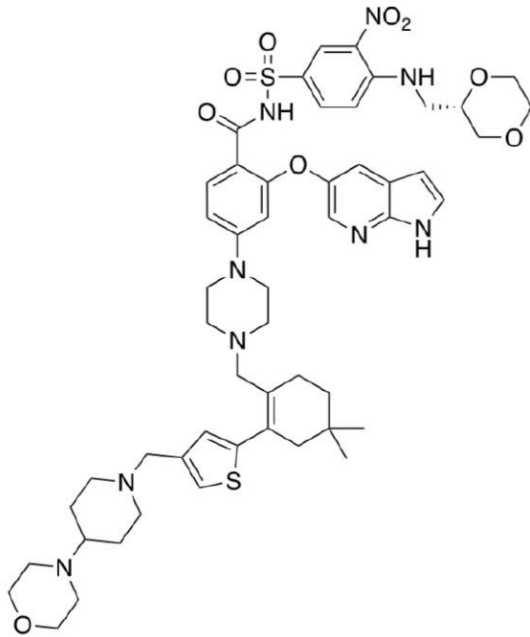
20

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-((6-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップF、29 mg、粗製物)の無水DCM(1.5 mL)と無水DMF(1.5 mL)との混合溶媒溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(12.1 mg、0.10 mmol)、EDCI(11.4 mg、0.06 mmol)及び(S)-4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(12.6 mg、0.04 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で12時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(2.6 mg、2ステップ収率6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59(s, 1 H), 8.46 - 8.44(m, 2 H), 7.96(d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.69(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.45(t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.36(m, 1 H), 7.30 - 7.19(m, 1 H), 6.93(d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.75(s, 1 H), 6.67(dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 2 H), 6.33 - 6.32(m, 1 H), 6.25(d, J = 1.5 Hz, 1 H), 3.95(s, 2 H), 3.83 - 3.75(m, 3 H), 3.70 - 3.55(m, 6 H), 3.54 - 3.43(m, 8 H), 3.10 - 3.06(m, 4 H), 2.98 - 2.99(m, 2 H), 2.94(s, 3 H), 2.28 - 2.26(m, 4 H), 2.18(t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.04 - 2.02(m, 2 H), 1.35(t, J = 7.7 Hz, 2 H), 0.91(s, 6 H); MS: 1030.4 (M+H⁺)。

40

50

実施例 28：(S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)メチル)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
【化 101】



10

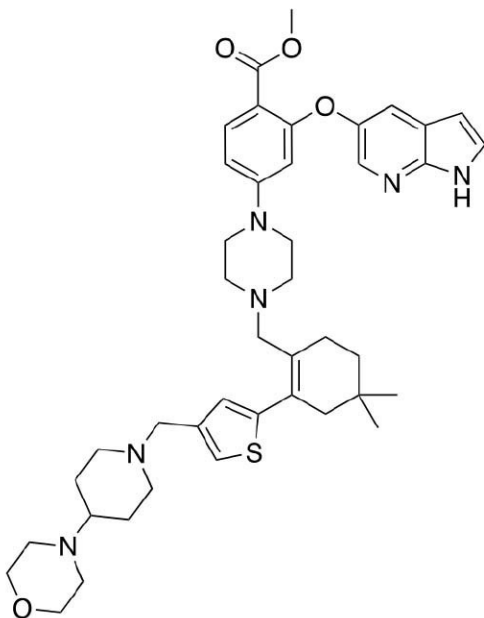
20

【0324】

ステップ A：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)メチル)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

30

【化 102】



40

【0325】

50

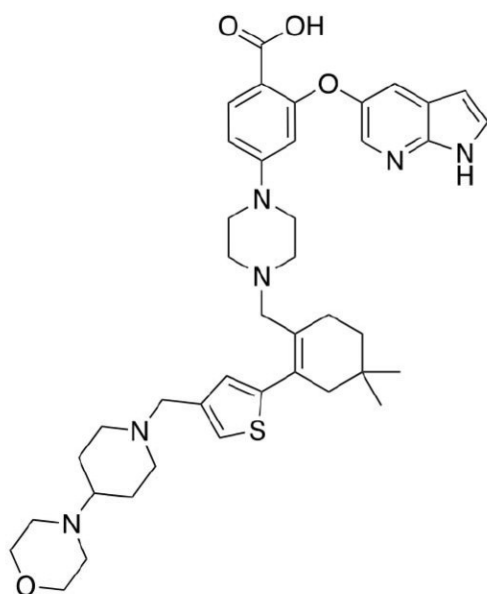
アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-ホルミルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(実施例27のステップB、35 mg、0.06 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2 mL)溶液に、4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン(20.4 mg、0.12 mmol)及びNaBH(OAc)₃(25.4 mg、0.12 mmol)を加え、そして、反応混合物を室温で12時間撹拌した。得られた混合物をDCMで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:40)で溶出させ、黄色固体状の標記化合物(31 mg、2ステップ収率70%)を得た。MS: 739.4 (M+H⁺)。

10

【0326】

ステップB: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-ホルミルチオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

【化103】



20

30

【0327】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-(2-(4-ホルミルチオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップA、31 mg、0.04 mmol)のMeOH(2 mL)、THF(2 mL)及びH₂O(2 mL)の混合溶媒溶液に、水酸化ナトリウム(13.4 mg、0.33 mmol)を加え、そして、反応混合物を45℃で8時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を1N HClで酸性化して、pHを4-5に調節し、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(30 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 725.4 (M+H⁺)。

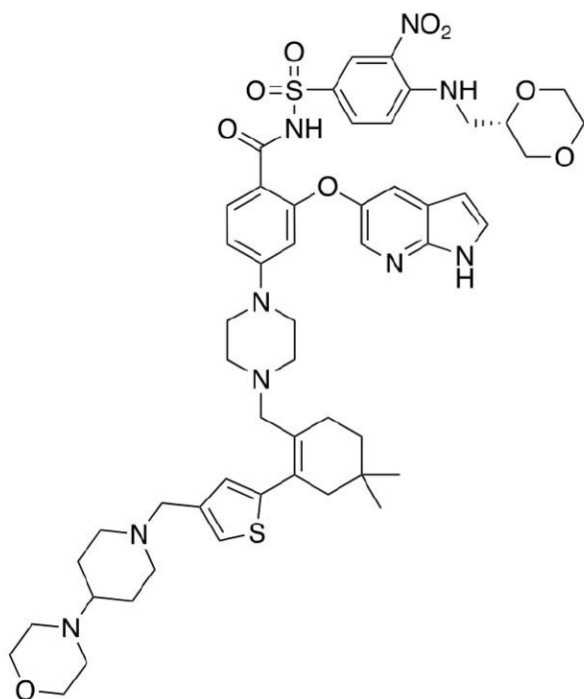
40

【0328】

ステップC: (S)-N-((4-(4-(4-(1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-(2-(4-ホルミルチオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

50

20



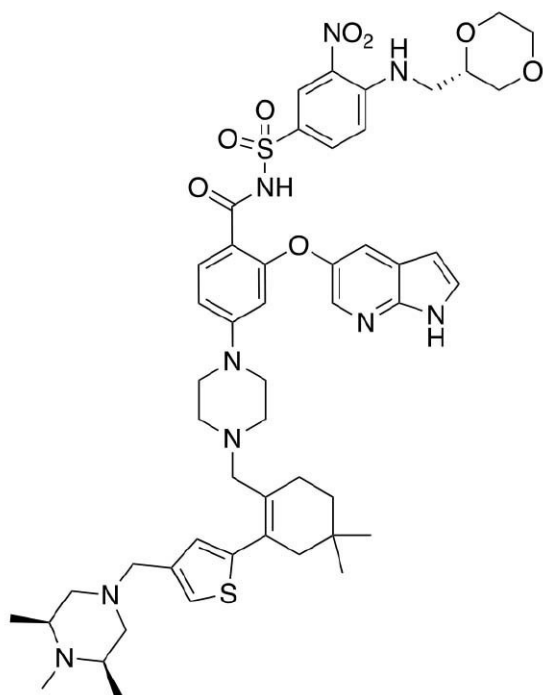
40

50

, 0.91 (s, 6 H); MS: 1024.4 (M+H⁺).

【0330】

実施例29: N-((4-(((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-(((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
【化105】



10

20

【0331】

実施例28の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(8 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.41 (brs, 1 H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.32 (s, 2 H), 3.87 - 3.76 (m, 3 H), 3.71 - 3.61 (m, 2 H), 3.55 - 3.46 (m, 4 H), 3.33 - 3.24 (m, 4 H), 3.19 - 3.08 (m, 4 H), 3.00 - 2.91 (m, 2 H), 2.88 - 2.75 (m, 3 H), 2.50 - 2.42 (m, 2 H), 2.33 - 2.25 (m, 4 H), 2.24 - 2.17 (m, 2 H), 2.10 - 2.05 (m, 2 H), 2.04 - 1.93 (m, 2 H), 1.44 - 1.35 (m, 2 H), 1.08 (d, J = 5.8 Hz, 6 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 983.1 (M+H⁺).

30

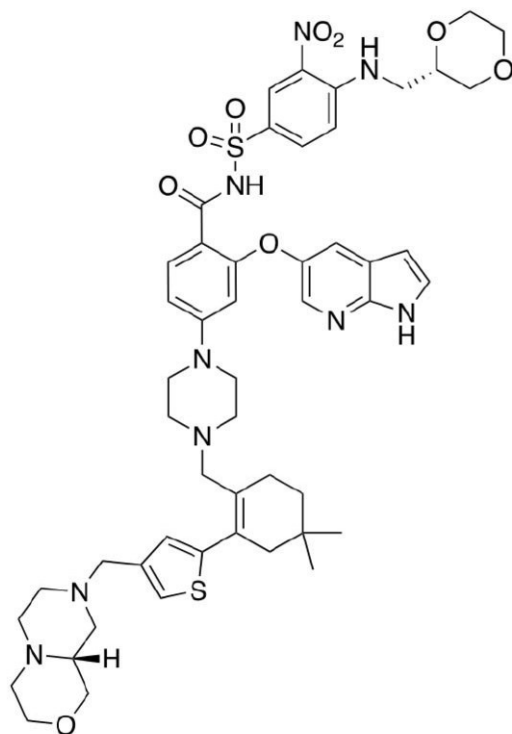
40

【0332】

実施例30: N-((4-(((S)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(((R)-ヘキサヒドロピラジ

50

20

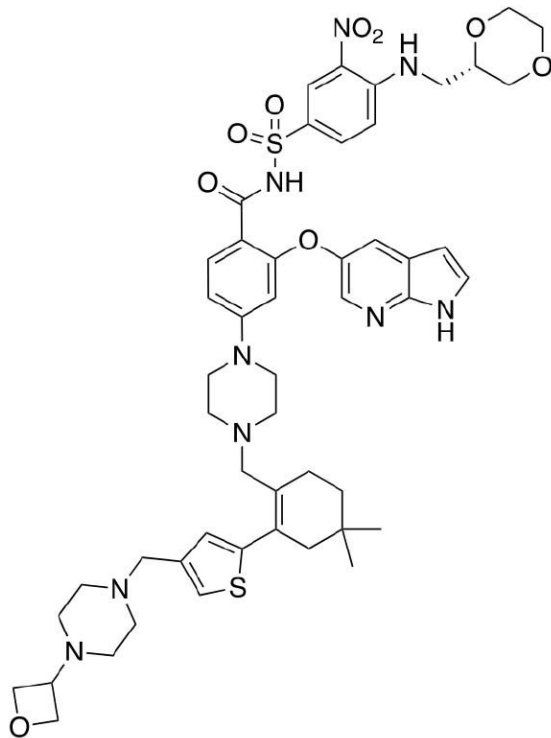


30

40

50

【化 1 0 7】



10

20

【0 3 3 5】

実施例 28 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (10 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 8.54 (s, 2 H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 10.1 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.48 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.86 - 3.78 (m, 3 H), 3.72 - 3.43 (m, 16 H), 3.38 - 3.23 (m, 15 H), 3.14 - 3.07 (m, 4 H), 3.03 - 2.94 (m, 2 H), 2.49 - 2.13 (m, 12 H), 2.11 - 2.04 (m, 2 H), 1.42 - 1.33 (m, 2 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 997.3 (M+H⁺)。

30

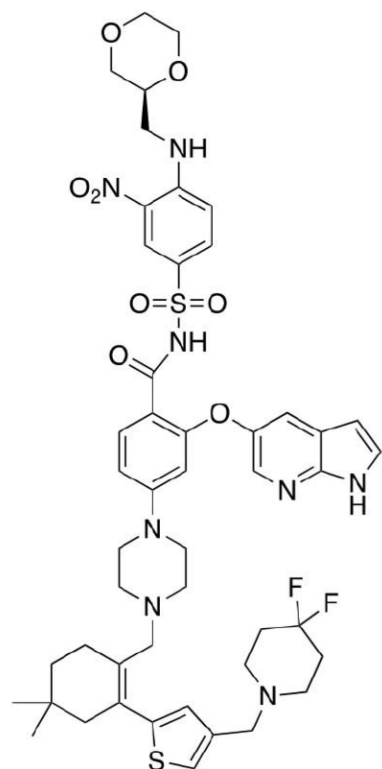
【0 3 3 6】

実施例 32: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

40

50

【化 1 0 8】



10

20

【0 3 3 7】

実施例 28 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (13 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H), 8.60 - 8.40 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.46 (m, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.07 - 6.94 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.73 - 6.64 (m, 1 H), 6.35 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 3.85 - 3.75 (m, 3 H), 3.69 - 3.56 (m, 2 H), 3.52 - 3.43 (m, 4 H), 3.41 - 3.30 (m, 2 H), 3.13 - 3.02 (m, 4 H), 2.97 (s, 2 H), 2.47 - 2.39 (m, 4 H), 2.30 - 2.22 (m, 4 H), 2.21 - 2.13 (m, 2 H), 2.05 (s, 2 H), 1.97 - 1.81 (m, 4 H), 1.35 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 975.7 (M+H⁺)。 30

30

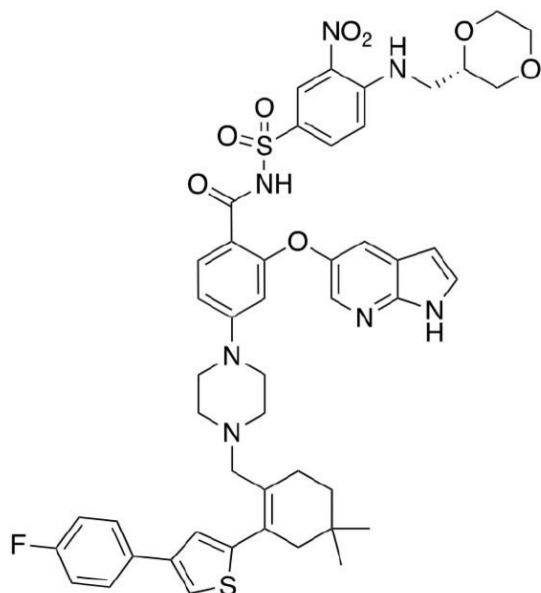
40

【0 3 3 8】

実施例 33: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

50

【化 1 0 9】



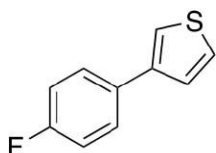
10

【 0 3 3 9 】

20

ステップ A : 3 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン

【化 1 1 0】



【 0 3 4 0 】

アルゴンガス保護下で、3-ブロモチオフェン（1 g、6.13 mmol）のジオキサン（20 mL）と水（4 mL）との混合溶媒溶液に、（4-フルオロフェニル）ボロン酸（1.03 g、7.36 mmol）、PdCl₂（dppf）（0.449 g、0.613 mmol）及びNa₂CO₃（1.95 g、18.4 mmol）を加え、そして、反応混合物を100℃で3時間撹拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム（ヘキサン：EA、20：1）によって残渣を精製し、浅黄色固体状の標記化合物（700 mg、64%）を得た。

30

【 0 3 4 1 】

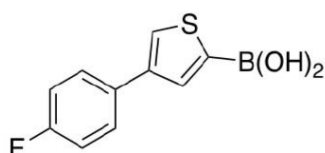
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 - 7.86 (m, 1 H), 7.83 - 7.76 (m, 2 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.61 - 7.54 (m, 1 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H).

40

【 0 3 4 2 】

ステップ B: (4-(4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

【化 1 1 1】



50

【0343】

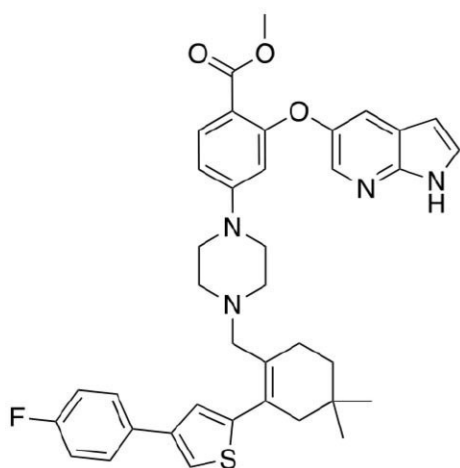
アルゴンガス保護下で、0℃で、3-(4-フルオロフェニル)チオフエン(ステップA、500 mg、2.81 mmol)の無水THF(10 mL)溶液に、LDA(2.8 mL、2MのTHF溶液、5.61 mmol)を加え、混合物を0.5時間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピルエステル(1.06 g、5.61 mmol)をゆっくりと加え、そして、反応混合物を徐々に室温まで昇温させ、1時間撹拌した。反応をNH₄Cl水溶液でクエンチし、EAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ濃縮し、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム(ヘキサン：EA、3：1)によってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(400 mg、64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 2 H), 8.06 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 7.76 - 7.69 (m, 2 H), 7.33 - 7.25 (m, 2 H).

10

【0344】

ステップC：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化112】



20

30

【0345】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-ブロモ-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、100 mg、0.181 mmol)のジオキサン(10 mL)と水(2 mL)との混合溶媒溶液に、(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)ボロン酸(ステップB、80 mg、0.361 mmol)、PdCl₂(dppf)(132 mg、0.181 mmol)及びNa₂CO₃(19.15 mg、0.181 mmol)を加え、そして、反応混合物を100℃で16時間撹拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム(DCM：MeOH、25：1)によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物(60 mg、51%)を得た。MS：651.5 (M+H⁺).

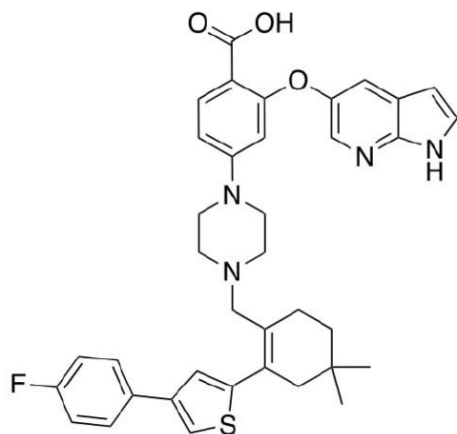
40

【0346】

ステップD：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

50

【化 1 1 3】



10

【0 3 4 7】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップC、60 mg、0.092 mmol)のMeOH(3 mL)とTHF(3 mL)との混合溶媒溶液に、3N NaOH(3 mL)を加え、そして、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、1N HClで混合物のpHを3-4に調節し、EAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物(50 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 637.5 (M+H⁺)。

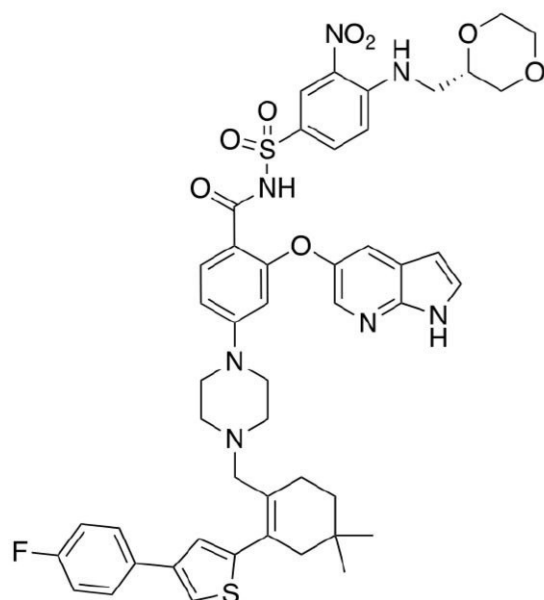
20

【0 3 4 8】

ステップE: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例33)

30

【化 1 1 4】



40

【0 3 4 9】

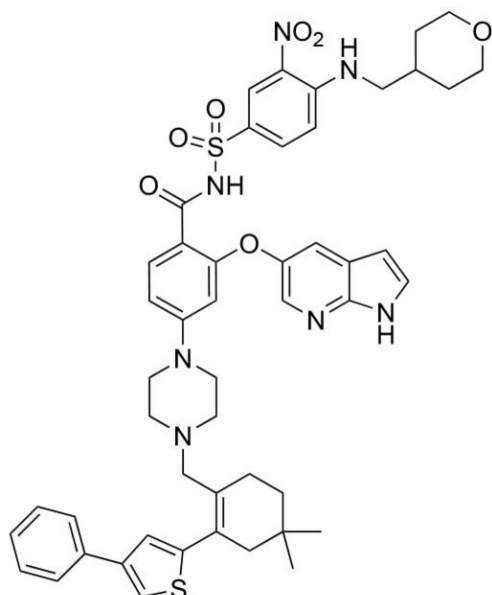
50

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップD、50 mg、粗製物)の無水DMF(2 mL)とDCM(10 mL)との混合溶媒溶液に、(S)-4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(24.92 mg、0.079 mmol)、DMAP(23.98 mg、0.196 mmol)及びEDCI(22.58 mg、0.118 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で16時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物をDCMで希釈し、1N HClと塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(14 mg、2ステップ収率19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1 H), 8.63 - 8.58 (m, 1 H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.78 - 7.67 (m, 3 H), 7.58 - 7.45 (m, 3 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.90 - 3.75 (m, 3 H), 3.73 - 3.58 (m, 2 H), 3.61 - 3.48 (m, 2 H), 3.38 - 3.28 (m, 2 H), 3.19 - 3.10 (m, 4 H), 3.10 - 2.99 (m, 2 H), 2.39 - 2.26 (m, 4 H), 2.27 - 2.18 (m, 2 H), 2.17 - 2.09 (m, 2 H), 1.40 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.98 (s, 6 H); MS: 937.1 (M+H⁺)。 10

【0350】

実施例34: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-フェニルチオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド 30

【化115】



40

50

【0351】

実施例33の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（7 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 11.69（s，1 H），8.60（br s，1 H），8.54（s，1 H），8.04（s，1 H），7.78（s，2 H），7.69（d，J = 7.7 Hz，2 H），7.58 - 7.45（m，3 H），7.43 - 7.24（m，4 H），7.14 - 7.02（m，1 H），6.72（d，J = 7.7 Hz，1 H），6.39（s，1 H），6.26（s，1 H），3.87（d，J = 8.5 Hz，2 H），3.32 - 3.26（m，2 H），3.18 - 3.08（m，4 H），3.07 - 3.00（m，2 H），2.39 - 2.28（m，4 H），2.27 - 2.19（m，2 H），2.14（s，2 H），1.96 - 1.81（m，1 H），1.70 - 1.58（m，2 H），1.45 - 1.36（m，2 H），1.31 - 1.24（m，4 H），0.96（s，6 H）；MS：917.2（M+H⁺）。

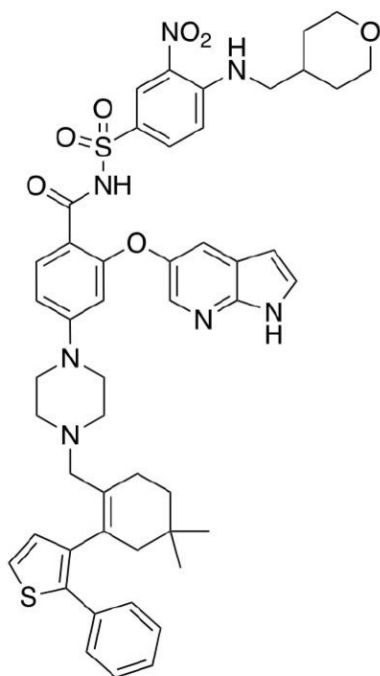
10

【0352】

実施例35：2-（（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（4，4-ジメチル-2-（2-フェニルチオフェン-3-イル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）-N-（（3-ニトロ-4-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）アミノ）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

20

【化116】



30

40

【0353】

実施例33の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（7 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 11.75（s，1 H），8.66（t，J = 5.8 Hz，1 H），8.59（d，J = 2.1 Hz，1 H），8.09（d，J = 2.5 Hz，1 H），7.83（d，J = 9.4 Hz，1 H），7.62 - 7.49（m，4 H），7.40 - 7.30（m，4 H），7.28 - 7.18（m，2 H），7.15（d，J = 9.4 Hz，1 H），6.70（dd，J = 9.1，2.0 Hz，1 H），6.44（dd

50

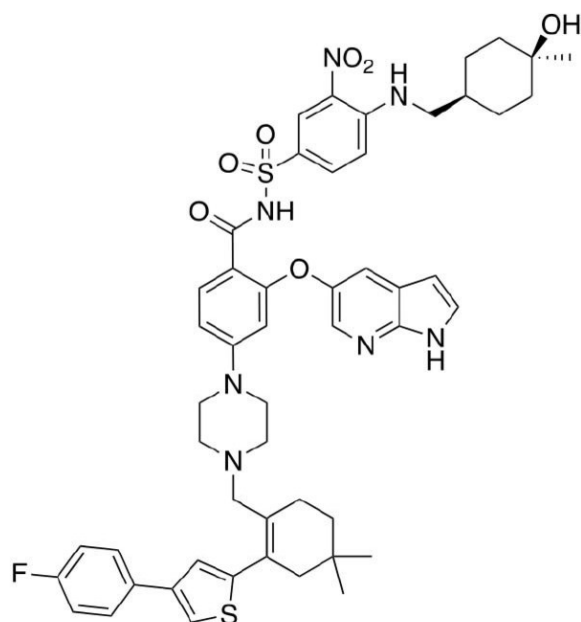
, $J = 3.2, 1.9 \text{ Hz}$, 1 H), $6.20 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $3.88 \text{ (dd, } J = 11.2, 3.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $3.37 - 3.23 \text{ (m, } 7 \text{ H)}$, $3.14 - 3.00 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.32 - 2.06 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.01 - 1.84 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.65 \text{ (d, } J = 11.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.41 - 1.18 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$, $0.95 - 0.66 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$; $\text{MS: } 917.2 \text{ (M+H}^+)$ 。

【0354】

実施例36：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1s, 4s)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

10

【化117】



20

30

【0355】

実施例33の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(10 mg)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) δ $11.72 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $8.63 \text{ (brs, } 1 \text{ H)}$, $8.57 \text{ (d, } J = 1.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $8.07 \text{ (d, } J = 2.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.80 \text{ (d, } J = 9.1 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.77 - 7.70 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $7.57 - 7.49 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $7.32 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $7.24 \text{ (t, } J = 8.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $7.09 \text{ (d, } J = 9.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $6.73 \text{ (d, } J = 8.9 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $6.41 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $6.25 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $4.00 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $3.31 - 3.25 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $3.19 - 3.01 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$, $2.39 - 2.28 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.27 - 2.19 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.18 - 2.11 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.64 - 1.20 \text{ (m, } 11 \text{ H)}$, $1.11 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $0.96 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$; $\text{MS: } 963.3 \text{ (M+H}^+)$ 。

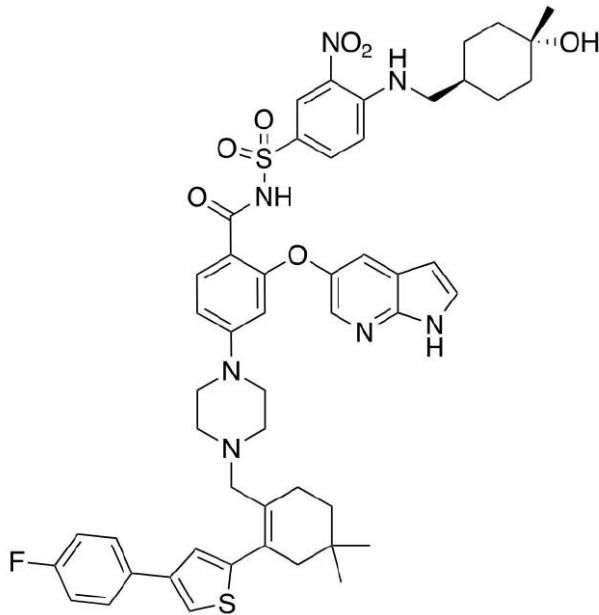
40

【0356】

実施例37：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(4-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((

50

4-((1r, 4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド
【化118】



10

20

【0357】

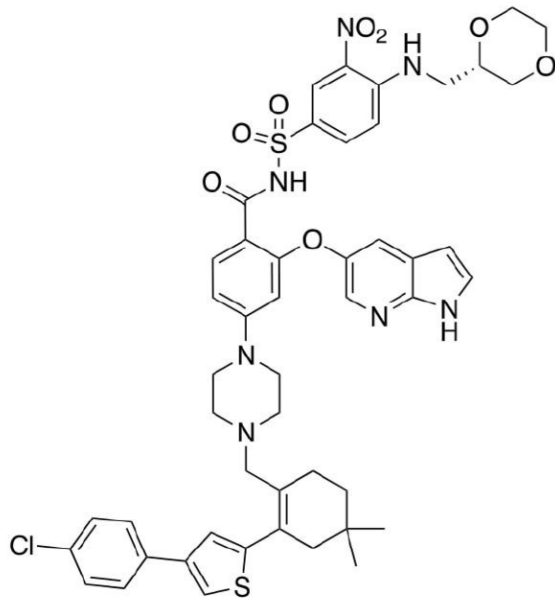
実施例33の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(10 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.82 - 7.68 (m, 4 H), 7.56 - 7.44 (m, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 7.28 - 7.18 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 3.31 - 3.25 (m, 2 H), 3.16 - 3.02 (m, 6 H), 2.38 - 2.28 (m, 4 H), 2.26 - 2.19 (m, 2 H), 2.17 - 2.09 (m, 2 H), 1.80 - 1.15 (m, 11 H), 1.12 (s, 3 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 963.4 (M+H⁺)。 30

【0358】

実施例38: (S)-N-((4-((1, 4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド 40

50

【化 1 1 9】



10

【0359】

20

実施例 33 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (26 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.68 (s, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 - 7.64 (m, 4 H), 7.59 - 7.41 (m, 5 H), 7.34 (s, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.92 - 3.76 (m, 3 H), 3.73 - 3.58 (m, 2 H), 3.59 - 3.41 (m, 4 H), 3.18 - 3.01 (m, 6 H), 2.39 - 2.19 (m, 6 H), 2.17 - 2.07 (m, 2 H), 1.49 - 1.35 (m, 2 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 953.5 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

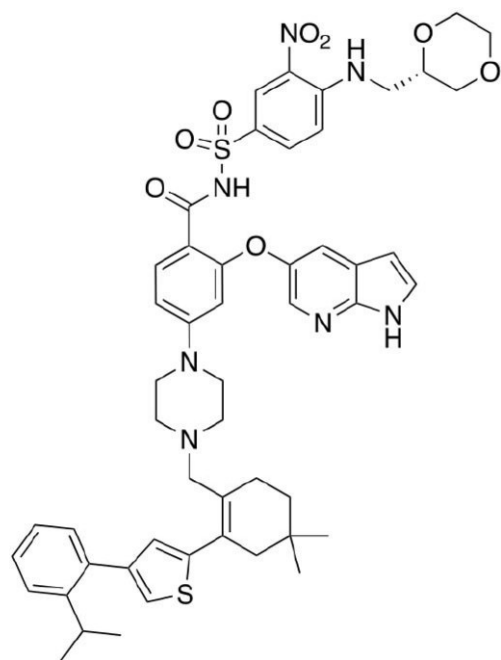
【0360】

実施例 39: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2-イソプロピルフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

40

50

【化 1 2 0】



10

20

【0 3 6 1】

実施例 33 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (35 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1 H), 8.64 - 8.52 (m, 2 H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.58 - 7.49 (m, 3 H), 7.40 - 7.26 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.71 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.89 - 3.75 (m, 3 H), 3.72 - 3.59 (m, 2 H), 3.58 - 3.48 (m, 2 H), 3.46 - 3.40 (m, 2 H), 3.16 - 3.03 (m, 7 H), 2.36 - 2.18 (m, 6 H), 2.16 - 2.08 (m, 2 H), 1.48 - 1.34 (m, 2 H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 961.2 (M+H⁺)。

30

【0 3 6 2】

実施例 40: (S)-N-((4-((1,4-dioxan-2-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophen-2-yl)-4,4-dimethyl-2-(4-(4-(1,4-dioxan-2-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonylphenyl)phenyl)benzamide

40

50

COc1ccc2c(c1)c(c3cc4c(c2)ncn4C5=CC=C(C=C5)C6=CC(=CC=C6)C(F)(F)F)sc3C7=CC(=CC=C7)C8=CC(=CC=C8)N(CCN8)C9=CC=C(C=C9)C(=O)N(S(=O)(=O)c1ccc(cc1)[N+](=O)[O-])NC[C@H](OCCOCCO)C1=CC=CC=C1

20

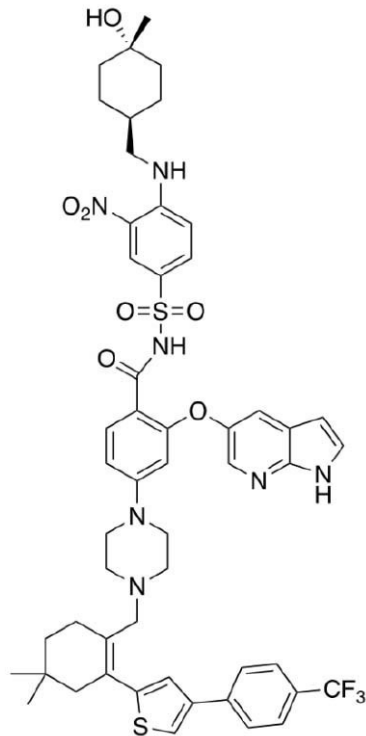
実施例 33 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (11 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H), 8.62 - 8.46 (m, 2 H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.54 - 7.45 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 3.85 - 3.74 (m, 3 H), 3.69 - 3.57 (m, 2 H), 3.53 - 3.44 (m, 2 H), 3.42 - 3.32 (m, 2 H), 3.16 - 3.07 (m, 4 H), 3.04 (s, 2 H), 2.36 - 2.25 (m, 4 H), 2.26 - 2.17 (m, 2 H), 2.12 (s, 2 H), 1.39 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 987.1 (M+H⁺)。

30

実施例 41: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-
-((4-((4,4-ジメチル-2-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チ
オフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イ
ル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル
)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

【化 1 2 2】



10

20

【0 3 6 5】

実施例 33 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (9 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1 H), 8.53 (s, 2 H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.55 - 7.44 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.40 - 6.33 (m, 1 H), 6.23 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.29 - 3.24 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.11 (s, 4 H), 3.04 (s, 2 H), 2.30 (s, 4 H), 2.22 (s, 2 H), 2.12 (s, 2 H), 1.74 - 1.59 (m, 3 H), 1.58 - 1.49 (m, 2 H), 1.39 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.32 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 2 H), 1.18 - 1.10 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 1013.3 (M+H⁺)。

30

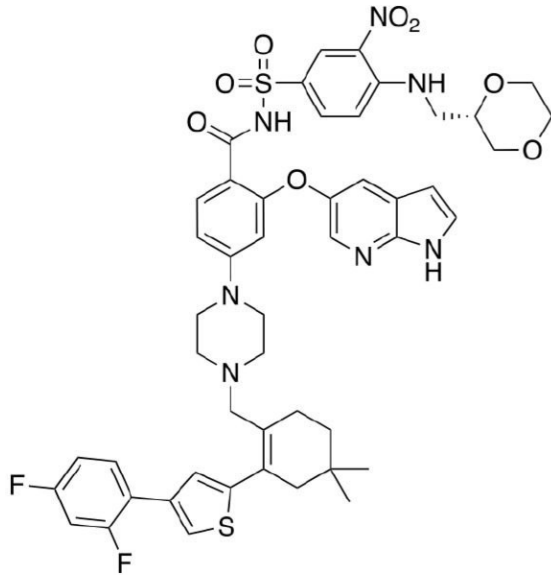
40

【0 3 6 6】

実施例 42: (S)-N-((4-((1,4-ジオキササン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

50

【化 1 2 3】



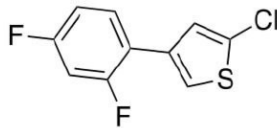
10

【0 3 6 7】

ステップA：2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフエン

20

【化 1 2 4】



【0 3 6 8】

アルゴンガス保護下で、4-ブロモ-2-クロロチオフエン（800 mg、4.0 mmol）のDME（12 mL）と2M Na_2CO_3 （4 mL）との混合溶媒溶液に、（2,4-ジフルオロフェニル）ボロン酸（960 mg、6 mmol）及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （331 mg、0.4 mmol）を加え、そして、反応混合物を100℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、浅黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン（1：10）で溶出させ、無色油状の標記化合物（850 mg、91%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ 7.63 - 7.55（m, 1 H），7.48 - 7.44（m, 1 H），7.29 - 7.26（m, 1 H），7.06 - 6.95（m, 2 H）。

30

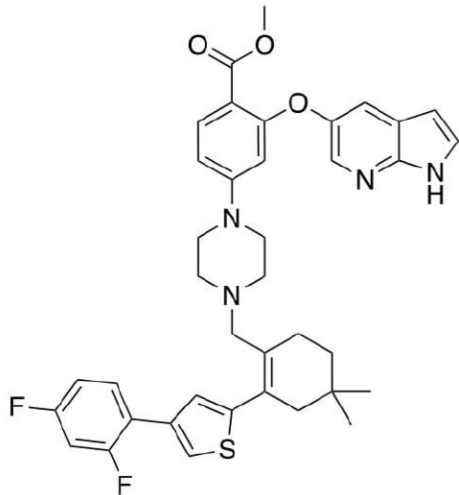
【0 3 6 9】

ステップB：2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（2,4-ジフルオロフェニル）チオフエン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル

40

50

【化 1 2 5】



10

【0 3 7 0】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(実施例22のステップA、270 mg、0.45 mmol)の1,4-ジオキサン(24 mL)とH₂O(4 mL)との混合溶媒溶液に、2-クロロ-4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフエン(ステップA、156 mg、0.67 mmol)、K₂CO₃(186 mg、1.35 mmol)及びPdCl₂(dppf)(32.9 mg、0.045 mmol)を加え、そして、マイクロ波の補助下で、反応混合物を100℃で45分間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、DCMとMeOH(40:1)で溶出させ、黄色油状の標記化合物(100 mg、33%)を得た。MS: 669.3 (M+H⁺)。

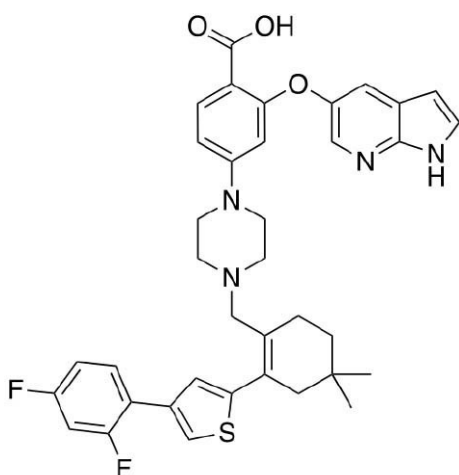
20

30

【0 3 7 1】

ステップC: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

【化 1 2 6】



40

50

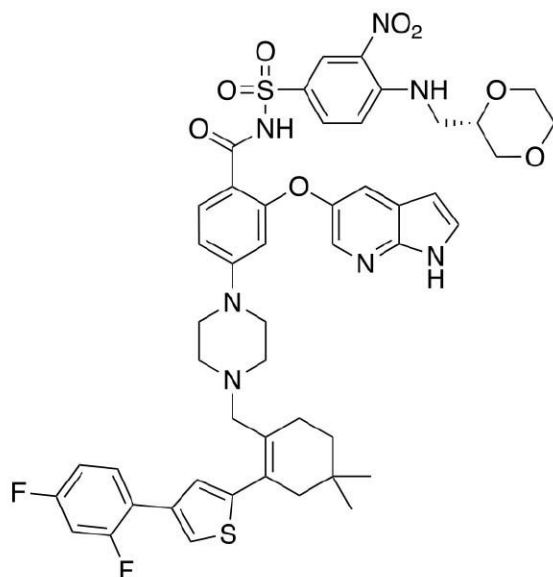
【0372】

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップB、100 mg、0.15 mmol)のMeOH(2 mL)、THF(2 mL)及びH₂O(2 mL)の混合溶媒溶液に、水酸化ナトリウム(47.8 mg、1.19 mmol)を加え、そして、反応混合物を45℃で8時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を1N HClで酸性化して、pHを4-5に調節し、酢酸エチルで二回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(65 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 655.3 (M+H⁺)。 10

【0373】

ステップD: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(実施例42)

【化127】



【0374】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップC、65 mg、粗製物)の無水DCM(2.5 mL)と無水DMF(0.5 mL)との混合溶媒溶液に、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(30.3 mg、0.25 mmol)、EDCI(28.5 mg、0.15 mmol)及び(S)-4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(31.5 mg、0.10 mmol)を加え、そして、反応混合物を40℃で12時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(10.5 mg、2ステップ収率11%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1 H), 8.44 40 50

10

20

30

CC1(C)CCC(C1)C(CN2C=CC=C(C=C2)c3cc(F)cc(F)c3)CN4CCN(CC4)C(=O)c5ccc(OC6=CC7=C(NC(=O)S(=O)(=O)C8=CC=C(C=C8)[N+](=O)[O-])NC9CCCC[C@H]9O)cc67

40

50

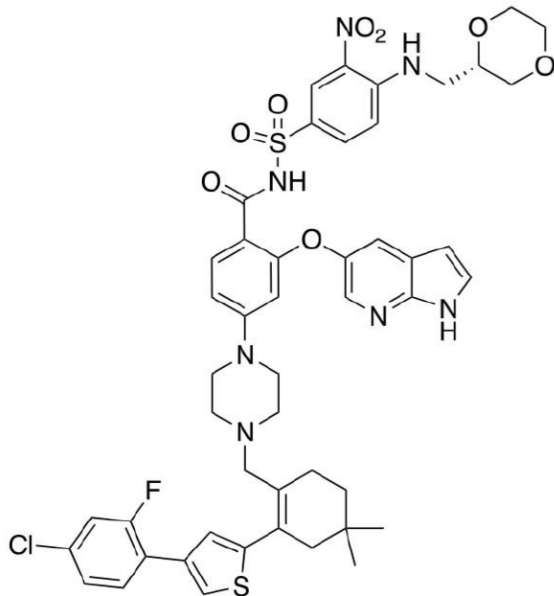
- 1.52 (m, 2 H), 1.39 - 1.29 (m, 4 H), 1.16 - 1.13 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 980.4 (M+H⁺).

【0377】

実施例44：(S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

【化129】

10



20

【0378】

実施例42の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(6 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 8.61 - 8.52 (m, 2 H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.85 - 7.78 (m, 2 H), 7.78 - 7.73 (m, 1 H), 7.55 - 7.48 (m, 4 H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.87 - 3.77 (m, 3 H), 3.72 - 3.60 (m, 2 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 3.46 - 3.41 (m, 2 H), 3.17 - 3.01 (m, 6 H), 2.38 - 2.20 (m, 6 H), 2.18 - 2.09 (m, 2 H), 1.45 - 1.38 (m, 2 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 971.6 (M+H⁺).

30

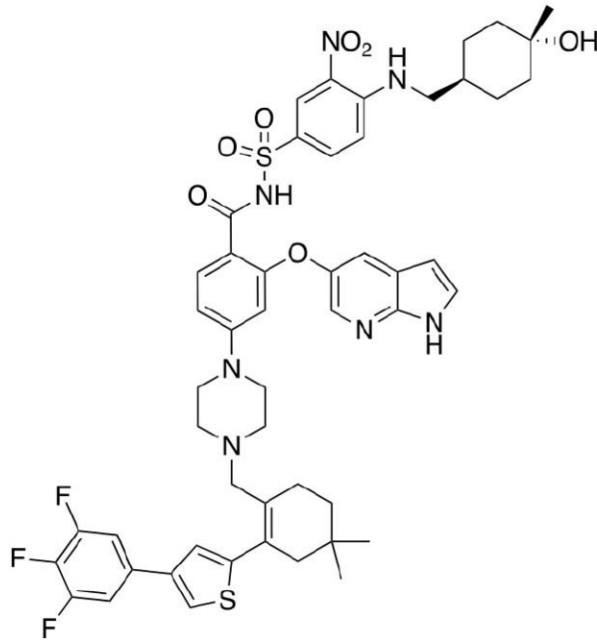
40

【0379】

実施例45：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((4,4-ジメチル-2-(4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

50

【化 1 3 0】



10

20

【0380】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (5.5 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 8.61 - 8.51 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 2 H), 7.57 - 7.48 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.31 - 3.24 (m, 2 H), 3.18 - 2.97 (m, 6 H), 2.38 - 2.18 (m, 6 H), 2.16 - 2.07 (m, 2 H), 1.75 - 1.51 (m, 5 H), 1.43 - 1.21 (m, 6 H), 1.12 (s, 3 H), 0.95 (s, 6 H); MS: 999.2 (M+H⁺)。

30

【0381】

実施例 46: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-ジメチル-2-(4-(2,3,4-トリフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

50

CC1(C)C=C(CN2CCN(CC2)C3=CC=C(OC4=CC5=C(C=C4)C(=O)NS(=O)(=O)C6=CC(=CC=C6)[N+](=O)[O-])C5)C=C(C3)C7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F

20

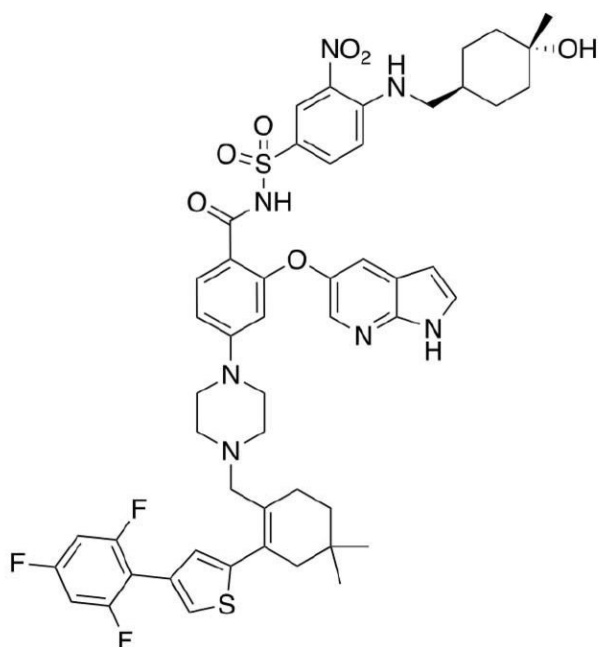
実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (13 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 8.62 - 8.52 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.85 - 7.78 (m, 2 H), 7.60 - 7.49 (m, 4 H), 7.43 - 7.33 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.32 - 3.27 (m, 2 H), 3.21 - 3.02 (m, 6 H), 2.40 - 2.19 (m, 6 H), 2.18 - 2.10 (m, 2 H), 1.78 - 1.54 (m, 5 H), 1.44 - 1.28 (m, 6 H), 1.13 (s, 3 H), 0.97 (s, 6 H); MS: 999.3 (M+H⁺)。

30

実施例 47: 2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - (4 - ((4 , 4 - ジメチル - 2 - (4 - (2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - (((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド

40

【化 1 3 2】



10

20

【 0 3 8 4 】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (25 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 - 7.47 (m, 3 H), 7.29 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.15 - 7.04 (m, 2 H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.31 - 3.23 (m, 2 H), 3.19 - 2.99 (m, 6 H), 2.41 - 2.18 (m, 6 H), 2.16 - 2.08 (m, 2 H), 1.75 - 1.53 (m, 5 H), 1.43 - 1.25 (m, 6 H), 1.13 (s, 3 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 999.3 (M+H⁺)。

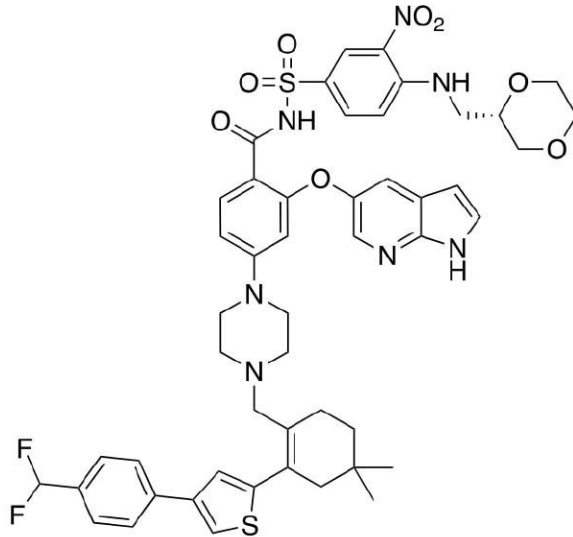
30

【 0 3 8 5 】

実施例 48: (S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

40

【化 1 3 3】



10

【0386】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (18.8 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H), 8.63 - 8.49 (m, 2 H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.82 - 7.78 (m, 3 H), 7.58 - 7.56 (m, 2 H), 7.51 - 7.47 (m, 3 H), 7.36 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.18 - 6.87 (m, 2 H), 6.70 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.82 - 3.75 (m, 3 H), 3.67 - 3.59 (m, 2 H), 3.53 - 3.44 (m, 2 H), 3.42 - 3.34 (m, 2 H), 3.15 - 3.09 (m, 4 H), 3.05 - 3.03 (m, 2 H), 2.33 - 2.27 (m, 4 H), 2.25 - 2.18 (m, 2 H), 2.13 - 2.11 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 968.3 (M+H⁺)。

20

30

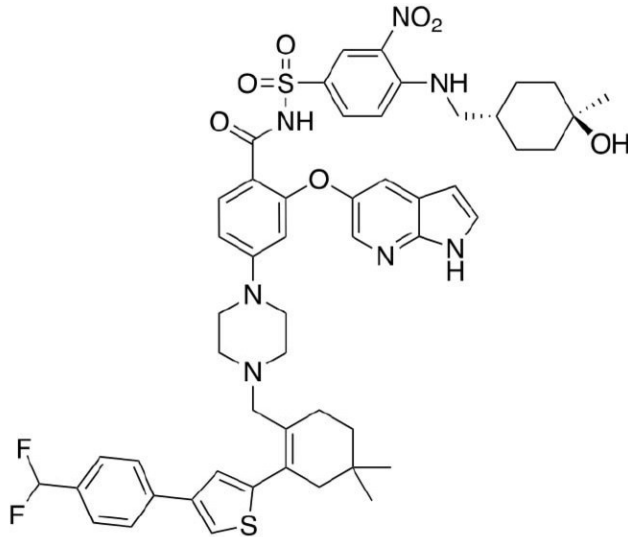
【0387】

実施例 49: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

50

【化 1 3 4】



10

【0388】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (9.3 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1 H), 8.59 - 8.49 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.87 - 7.85 (m, 1 H), 7.82 - 7.76 (m, 3 H), 7.58 - 7.56 (m, 2 H), 7.54 - 7.44 (m, 3 H), 7.37 - 7.35 (m, 1 H), 7.16 - 6.88 (m, 2 H), 6.69 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.28 - 3.26 (m, 2 H), 3.15 - 3.07 (m, 4 H), 3.04 - 3.02 (m, 2 H), 2.32 - 2.27 (m, 4 H), 2.22 - 2.18 (m, 2 H), 2.12 - 2.10 (m, 2 H), 1.70 - 1.62 (m, 3 H), 1.56 - 1.53 (m, 2 H), 1.40 - 1.30 (m, 4 H), 1.17 - 1.14 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 994.4 (M+H⁺)。

20

30

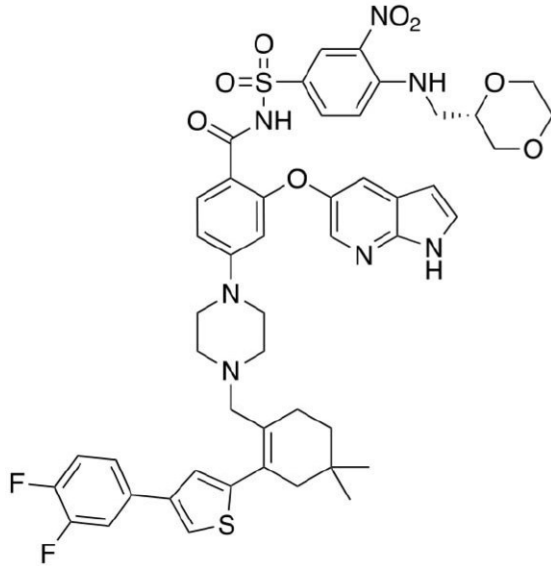
【0389】

実施例 50: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

40

50

【化 1 3 5】



10

【0390】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (23.6 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H), 8.56 - 8.54 (m, 2 H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.86 - 7.71 (m, 3 H), 7.57 - 7.38 (m, 5 H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.80 - 3.75 (m, 3 H), 3.67 - 3.58 (m, 2 H), 3.55 - 3.45 (m, 4 H), 3.15 - 3.07 (m, 4 H), 3.04 - 3.02 (m, 2 H), 2.33 - 2.29 (m, 4 H), 2.24 - 2.17 (m, 2 H), 2.11 - 2.09 (m, 2 H), 1.37 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 954.3 (M+H⁺)。

20

30

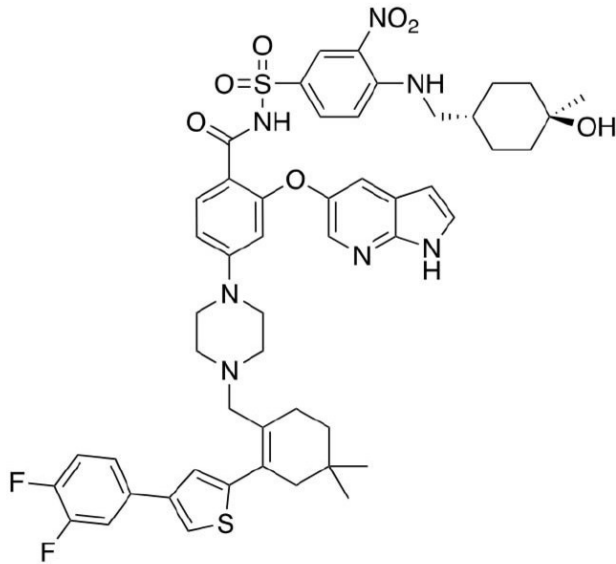
【0391】

実施例 51: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

50

【化 1 3 6】



10

【0 3 9 2】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (18 m g) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1 H), 8.54 - 8.52 (m, 2 H), 8.03 - 8.02 (m, 1 H), 7.83 - 7.72 (m, 3 H), 7.54 - 7.38 (m, 5 H), 7.32 - 7.31 (m, 1 H), 7.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 6.77 - 6.59 (m, 1 H), 6.38 - 6.32 (m, 1 H), 6.22 - 6.20 (m, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.29 - 3.25 (m, 2 H), 3.12 - 3.08 (m, 4 H), 3.05 - 3.03 (m, 2 H), 2.31 - 2.28 (m, 4 H), 2.22 - 2.19 (m, 2 H), 2.11 - 2.09 (m, 2 H), 1.70 - 1.66 (m, 3 H), 1.53 - 1.49 (m, 2 H), 1.41 - 1.29 (m, 4 H), 1.16 - 1.13 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 980.4 ($M+H^+$)。

20

30

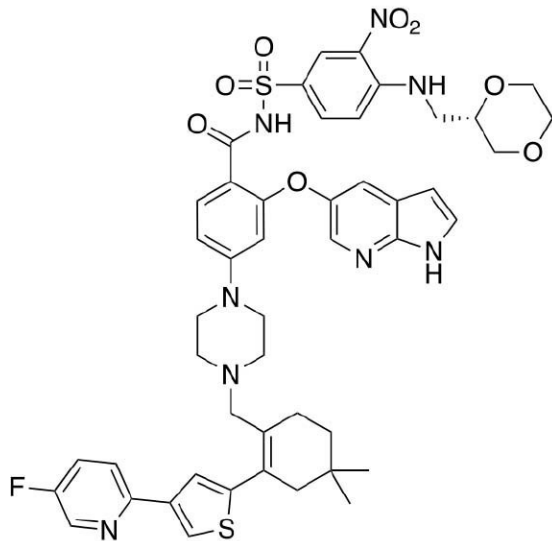
【0 3 9 3】

実施例 52: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

40

50

【化 1 3 7】



10

【0 3 9 4】

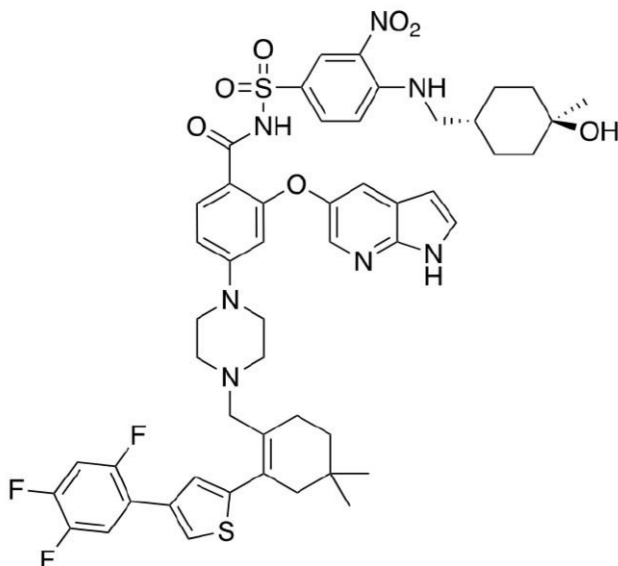
実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（1.5 mg）を得た。MS： 937.3 ($M+H^+$)。

20

【0 3 9 5】

実施例 53：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化 1 3 8】



30

40

【0 3 9 6】

実施例 42 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（12.6 mg）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 8.54 - 8.52 (m, 2 H), 8.05 - 8.02 (m, 1 H), 7.88 - 7.81 (m, 1 H), 7.81 - 7

50

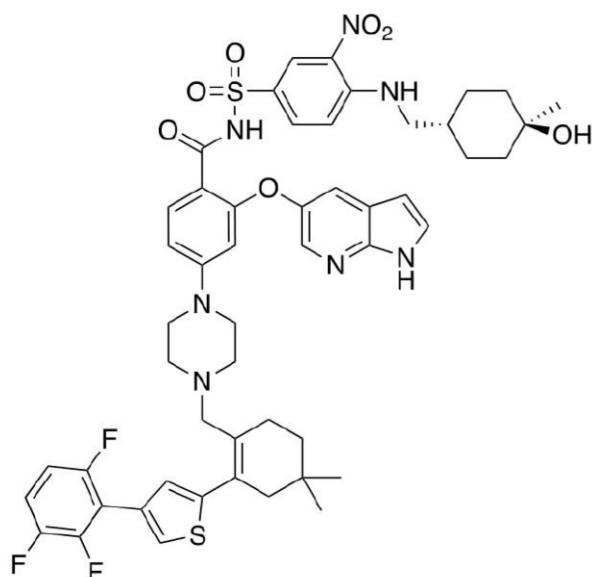
. 74 (m, 2 H), 7.63 - 7.56 (m, 1 H), 7.51 - 7.47 (m, 3 H), 7.28 - 7.24 (m, 1 H), 7.06 - 7.04 (m, 1 H), 6.71 - 6.68 (m, 1 H), 6.39 - 6.35 (m, 1 H), 6.23 - 6.19 (m, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.29 - 3.26 (m, 2 H), 3.10 - 3.08 (m, 4 H), 3.03 - 3.01 (m, 2 H), 2.34 - 2.26 (m, 4 H), 2.24 - 2.19 (m, 2 H), 2.11 - 2.09 (m, 2 H), 1.75 - 1.63 (m, 3 H), 1.56 - 1.52 (m, 2 H), 1.39 - 1.30 (m, 4 H), 1.16 - 1.13 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 998.4 (M+H⁺).

10

【0397】

実施例54：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((4,4-ジメチル-2-(4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化139】



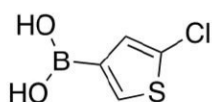
20

30

【0398】

ステップA：(5-クロロチオフェン-3-イル)ボロン酸

【化140】



40

【0399】

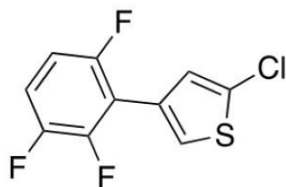
チオフェン-3-イルボロン酸 (500 mg、3.91 mmol) の CH₃CN (10 mL) 溶液に、NCS (522 mg、3.91 mmol) を一度に加え、そして、反応混合物を 60℃ で 12 時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、残渣をシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン (0.1% AcOH を含む) (1:50) で溶出させ、浅黄色油状の標記化合物 (270 mg、43%)

50

を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.65 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H).

【0400】

ステップB：2-クロロ-4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)チオフエン
【化141】



10

【0401】

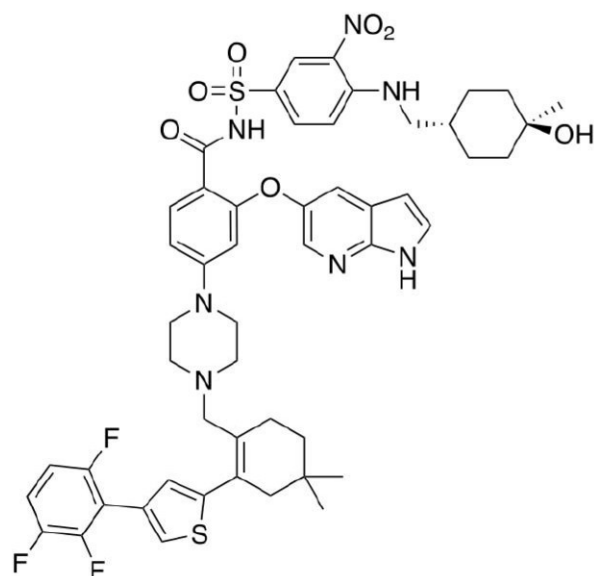
アルゴンガス保護下で、(5-クロロチオフエン-3-イル)ボロン酸(ステップA、270 mg、1.66 mmol)のDME(9 mL)と2M Na_2CO_3 (3 mL)との混合溶媒溶液に、2-ブromo-1,3,4-トリフルオロフェニル(421 mg、1.99 mmol)及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13.06 mg、0.166 mmol)を加え、そして、反応混合物を100℃で0.5時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:10)で溶出させ、黄色油状の標記化合物(270 mg、65%)を得た。MS: 249.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

20

【0402】

ステップC：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4-(2,3,6-トリフルオロフェニル)チオフエン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例54)

【化142】



40

【0403】

ステップBから得られた化合物を原料とし、実施例42の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(12 mg)を得た。 ^1H NMR (400 MHz

50

z, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1 H), 8.54 - 8.53 (m, 2 H), 8.03 - 8.02 (m, 1 H), 7.83 - 7.71 (m, 2 H), 7.51 - 7.40 (m, 4 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 7.11 - 7.09 (m, 1 H), 7.06 - 7.04 (m, 1 H), 6.99 - 6.72 (m, 1 H), 6.44 - 6.32 (m, 1 H), 6.24 - 6.20 (m, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.28 - 3.27 (m, 2 H), 3.13 - 3.06 (m, 4 H), 3.04 - 3.02 (m, 2 H), 2.35 - 2.25 (m, 4 H), 2.25 - 2.18 (m, 2 H), 2.13 - 2.11 (m, 2 H), 1.73 - 1.63 (m, 3 H), 1.56 - 1.53 (m, 2 H), 1.41 - 1.28 (m, 4 H), 1.17 - 1.14 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 998.3 (M+H⁺).

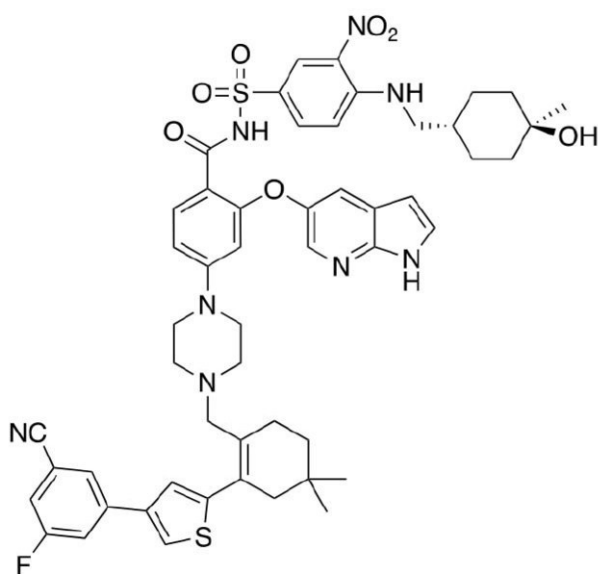
10

【0404】

実施例55：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

20

【化143】

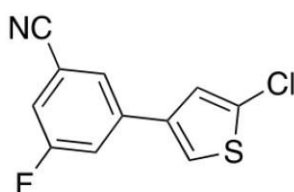


30

【0405】

ステップA：3-(5-クロロチオフェン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル
【化144】

40



【0406】

アルゴンガス保護下で、4-ブromo-2-クロロチオフェン (300 mg、1.52 mmol) のDME (9 mL) と2M Na₂CO₃ (3 mL) との混合溶媒溶液に

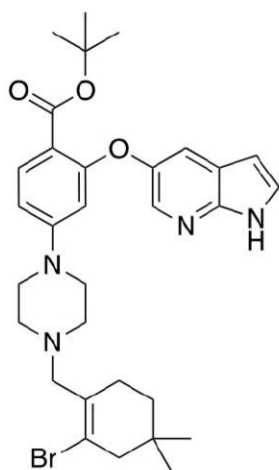
50

、（３－シアノ－５－フルオロフェニル）ボロン酸（３７６ ｍｇ、２．２８ ｍｍｏｌ）及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （１２４ ｍｇ、０．１５ ｍｍｏｌ）を加え、そして、反応混合物を１００℃で０．５時間撹拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン（１：１０）で溶出させ、白色固体状の標題化合物（３３０ ｍｇ、９１％）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz， CD_3OD ） δ ７．８４（t， $J = 1.3$ Hz，１ H），７．７４ - ７．６９（m，２ H），７．４７ - ７．４２（m，２ H）。

【０４０７】

ステップＢ：２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－ブromo－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート

【化１４５】



【０４０８】

アルゴンガス保護下で、２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－ブromo－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸（４００ ｍｇ、０．７４ ｍｍｏｌ）の無水THF（６ mL）溶液に、ｔ－ブチルピバリミデート（０．１２ g、０．７４ ｍｍｏｌ）及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ （０．８５ g、５．９３ ｍｍｏｌ）を加え、そして、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。得られた混合物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン（１：１）で溶出させ、白色固体状の標題化合物（３１０ ｍｇ、７０％）を得た。MS： ５９５．２（ $\text{M} + \text{H}^+$ ）。

【０４０９】

ステップＣ：２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート

10

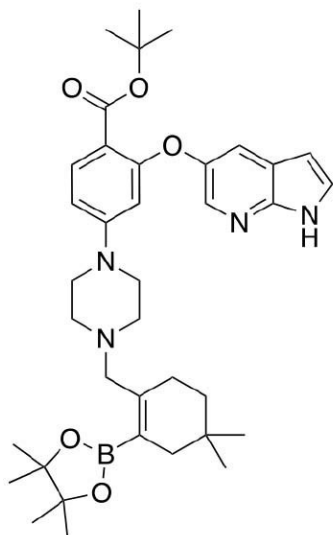
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

【0 4 1 0】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾエート(ステップB、0.31 g、0.52 mmol)の1,4-ジオキササン(15 mL)溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ニ(1,3,2-ジオキサボロラン)(200 mg、0.78 mmol)、酢酸カリウム(150 mg、1.56 mmol)及びPdCl₂(dppf)(38 mg、0.052 mmol)を加え、そして、反応混合物を100℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、DCMとMeOH(40:1)で溶出させ、黄色油状の標記化合物(320 mg、96%)を得た。MS: 643.2 (M+H⁺)

20

30

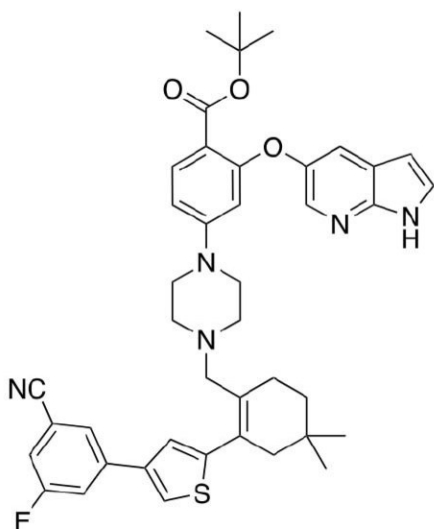
【0 4 1 1】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾエート

40

50

【化 1 4 7】



10

【0 4 1 2】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4,4-ジメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾエート(ステップC、270 mg、0.42 mmol)のDME(12 mL)とH₂O(3 mL)との混合溶媒溶液に、3-(5-クロロチオフェン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル(ステップA、100 mg、0.42 mmol)、Na₂CO₃(134 mg、0.13 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(34.3 mg、0.042 mmol)を加え、そして、反応混合物を120℃で45分間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、DCMとMeOH(30:1)で溶出させ、得黄色油状の標記化合物(100 mg、33%)を得た。MS: 718.3 (M+H⁺)。 20

30

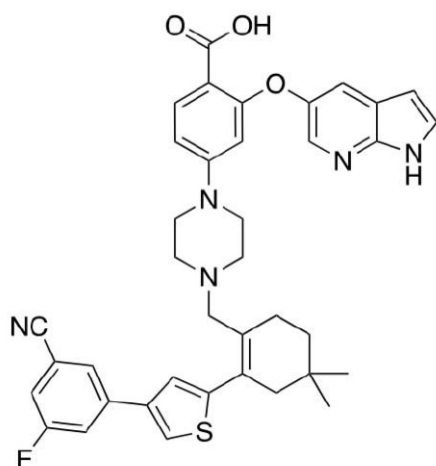
【0 4 1 3】

ステップE: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

40

50

【化 1 4 8】



10

【0 4 1 4】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾエート(ステップD、100 mg、0.14 mmol)のDCM(5 mL)に溶解した溶液に、TFA(0.5 mL)を加え、そして、反応混合物を室温で2時間撹拌した。得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(60 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 662.3 (M+H⁺)。

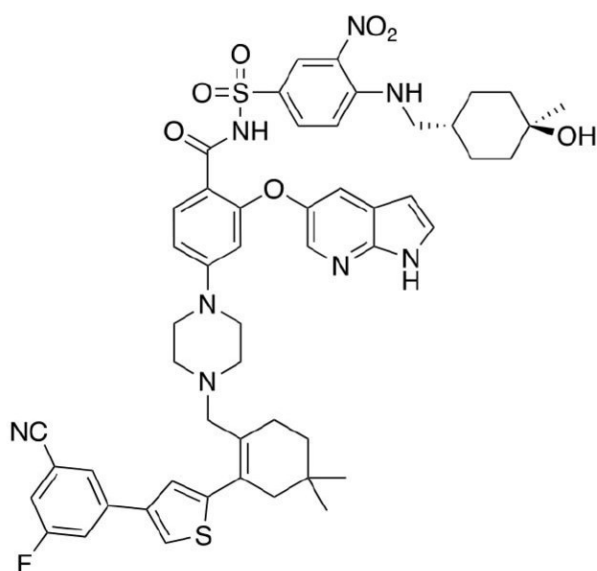
20

【0 4 1 5】

ステップF: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(2-(4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例55)

30

【化 1 4 9】



40

50

【0416】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップE、60 mg、粗製物)のDCM(5 mL)とDMF(1 mL)との混合溶媒溶液に、3-((エチルイミノ)メチレン)アミノ)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミノ塩酸塩(26.1 mg、0.14 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(22.5 mg、0.18 mmol)及び4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(31.1 mg、0.091 mmol)を加え、そして、反応混合物を35℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(19.9 mg、2ステップ収率22%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1 H), 8.53 - 8.50 (m, 2 H), 8.12 - 8.09 (m, 1 H), 8.07 - 8.05 (m, 1 H), 8.03 - 8.01 (m, 1 H), 7.98 - 7.96 (m, 1 H), 7.78 - 7.68 (m, 2 H), 7.52 - 7.47 (m, 4 H), 7.04 - 7.02 (m, 1 H), 6.72 - 6.66 (m, 1 H), 6.39 - 6.34 (m, 1 H), 6.24 - 6.20 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.28 - 3.25 (m, 2 H), 3.17 - 3.13 (m, 4 H), 3.04 - 3.02 (m, 2 H), 2.33 - 2.26 (m, 4 H), 2.25 - 2.18 (m, 2 H), 2.12 - 2.10 (m, 2 H), 1.71 - 1.67 (m, 3 H), 1.56 - 1.53 (m, 2 H), 1.39 - 1.29 (m, 4 H), 1.16 - 1.13 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 987.4 (M+H⁺)。

10

20

【0417】

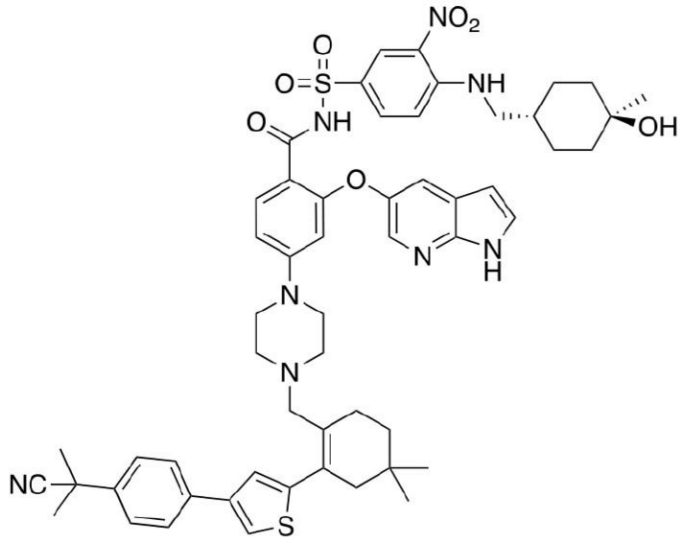
実施例56: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

30

40

50

【化 1 5 0】



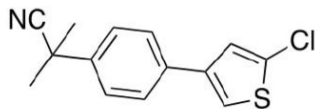
10

【 0 4 1 8】

ステップ A : 2 - (4 - (5 - クロロチオフエン - 3 - イル) フェニル) - 2 - メチル
プロパンニトリル

20

【化 1 5 1】



【 0 4 1 9】

アルゴンガス保護下で、2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル (500 mg、2.23 mmol) の DCE (9 mL) と 2 M Na_2CO_3 (3 mL) との混合溶媒溶液に、(5 - クロロチオフエン - 3 - イル) ボロン酸 (実施例 5 4 のステップ A、540 mg、3.35 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.82 g、2.23 mmol) を加え、そして、マイクロ波の補助下で、反応混合物を 100 °C で 0.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、 H_2O と塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン (1 : 10) で溶出させ、黄色固体状の標記化合物 (130 mg、22 %) を得た。MS : 262.1 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

30

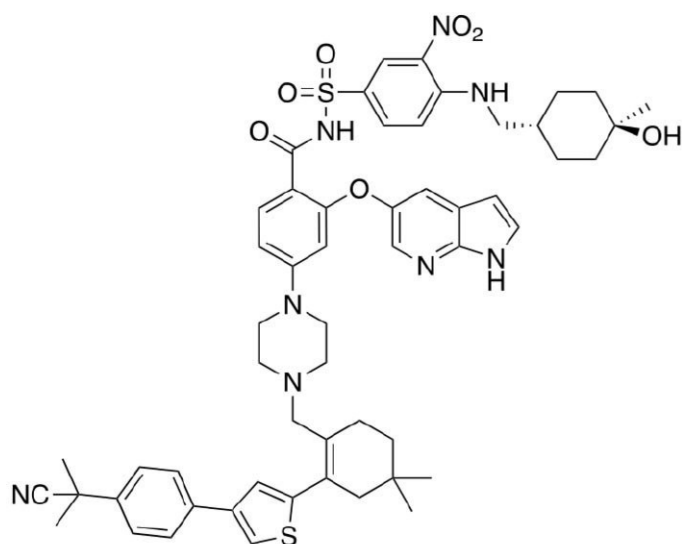
【 0 4 2 0】

ステップ B : 2 - ((1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - (4 - (4 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) フェニル) チオフエン - 2 - イル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - (((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド (実施例 5 6)

40

50

【化 1 5 2】



10

【0 4 2 1】

ステップAから得られた化合物を原料とし、実施例55の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（18 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 11.65（s, 1 H）, 8.55 - 8.51（m, 2 H）, 8.03（d, J = 2.6 Hz, 1 H）, 7.79 - 7.77（m, 2 H）, 7.72 - 7.70（m, 2 H）, 7.52 - 7.48（m, 5 H）, 7.30（d, J = 1.3 Hz, 1 H）, 7.06（d, J = 9.2 Hz, 1 H）, 6.70（dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1 H）, 6.38 - 6.37（m, 1 H）, 6.22（d, J = 2.0 Hz, 1 H）, 4.22（s, 1 H）, 3.28 - 3.27（m, 2 H）, 3.13 - 3.09（m, 4 H）, 3.04 - 3.02（m, 2 H）, 2.33 - 2.31（m, 4 H）, 2.21 - 2.19（m, 2 H）, 2.13 - 2.11（m, 2 H）, 1.69（s, 6 H）, 1.67 - 1.63（m, 3 H）, 1.56 - 1.53（m, 2 H）, 1.41 - 1.28（m, 4 H）, 1.17 - 1.14（m, 2 H）, 1.10（s, 3 H）, 0.94（s, 6 H）; MS: 1011.4（M+H⁺）。

20

30

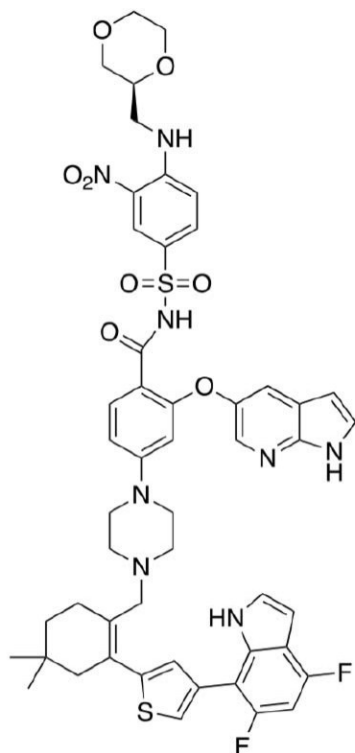
【0 4 2 2】

実施例57：（S）-N-（（4-（（（1,4-ジオキサン-2-イル）メチル）アミノ）-3-ニトロフェニル）スルホニル）-2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（4,6-ジフルオロ-1H-インドール-7-イル）チオフェン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）ベンズアミド

40

50

【化 1 5 3】



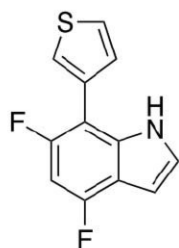
10

20

【0 4 2 3】

ステップ A : 4, 6-ジフルオロ-7-(チオフェン-3-イル)-1H-インドール

【化 1 5 4】



30

【0 4 2 4】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、7-ブロモ-4, 6-ジフルオロ-1H-インドール (100 mg、0.431 mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸 (83 mg、0.646 mmol)、 Na_2CO_3 (228 mg、2.155 mmol) を、アルゴンガス保護下で、1, 4-ジオキサン (5 mL) と水 (1 mL) との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、室温で、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35.2 mg、0.043 mmol) を反応混合物に加え、反応混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO_3 (10 mL) を加え、そして、ジクロロメタン (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン (1 : 30) で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物 (75 mg、74%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.30 (s, 1 H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.77 - 7.73 (m, 1 H), 7.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.94 (t, $J = 10.$

40

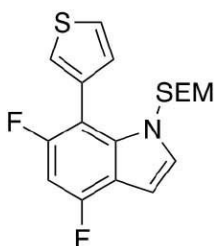
50

7 Hz, 1 H), 6.57 - 6.54 (m, 1 H); MS: 236.1 (M + H⁺).

【0425】

ステップB: 4,6-ジフルオロ-7-(チオフェン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール

【化155】



10

【0426】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、4,6-ジフルオロ-7-(チオフェン-3-イル)-1H-インドール(ステップA、500 mg、2.125 mmol)とDIEA(824 mg、6.38 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水CH₂Cl₂(5 mL)に溶解し、溶液を得て、室温で、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(709 mg、4.25 mmol)を加え、反応混合物を22℃で12時間攪拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃(10 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:5)で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物(600 mg、77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 4.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.71 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.15 - 3.06 (m, 2 H), 0.79 - 0.72 (m, 2 H), 0.02 (s, 9 H).

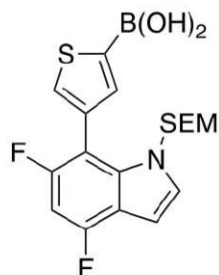
20

30

【0427】

ステップC: (4-(4,6-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

【化156】



40

【0428】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、-78℃で、4,6-ジフルオロ-7-(チオフェン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール(ステップB、300 mg、0.821 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水THF(10 mL)に溶解し、溶液を得た。-78℃で、LDA(82

50

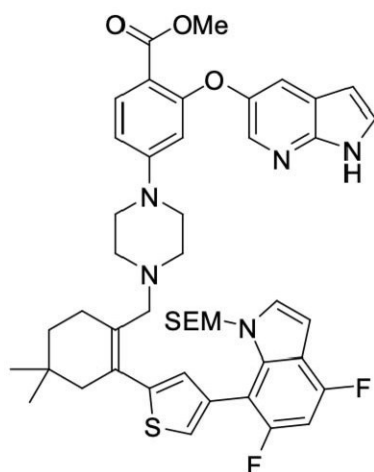
0 mL、2 MのTHF溶液、1.64 mmol)を反応混合物に加え、そして、混合物を -78°C で1時間攪拌し、その後に、ホウ酸トリイソプロピルエステル(309 mg、1.64 mmol)を滴下し、反応混合物を -78°C で0.5時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。MeOH(10 mL)を加えて反応をクエンチし、得られた混合物を NH_4Cl 水溶液とEAにより分液し、水層をEAで二回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:30)で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物(336 mg、定量)を得た。

【0429】

ステップD：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4,6-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

10

【化157】



20

【0430】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4,6-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、150 mg、0.271 mmol)、(4-(4,6-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)ボロン酸(ステップC、333 mg、0.813 mmol)及び Na_2CO_3 (144 mg、1.355 mmol)を、アルゴンガス保護下で、1,4-ジオキサン(7.5 mL)と水(1.5 mL)との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、室温で、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (44.3 mg、0.054 mmol)を加え、反応混合物を 100°C で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和 NaHCO_3 (10 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(10 mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、MeOHとDCM(1:50)で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物(100 mg、44%)を得た。MS: 839.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

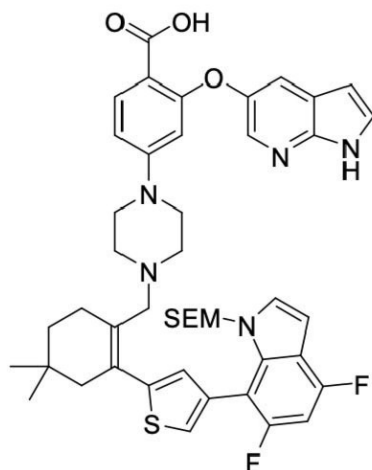
40

【0431】

ステップE：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4,6-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸

50

【化 1 5 8】



10

【0 4 3 2】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4,6-ジフルオロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップD、55 mg、0.066 mmol)を、アルゴンガス保護下で、水(2 mL)、THF(4 mL)及びMeOH(2 mL)の混合溶媒に溶解し、溶液を得て、室温で、水酸化ナトリウム(26.2 mg、0.656 mmol)を加え、反応混合物を40℃で16時間攪拌した。1N HCl(1 mL)を加えてpH値を4-5に調節し、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を標記化合物(粗製物)として、精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 825.1 (M+H⁺)。

20

【0 4 3 3】

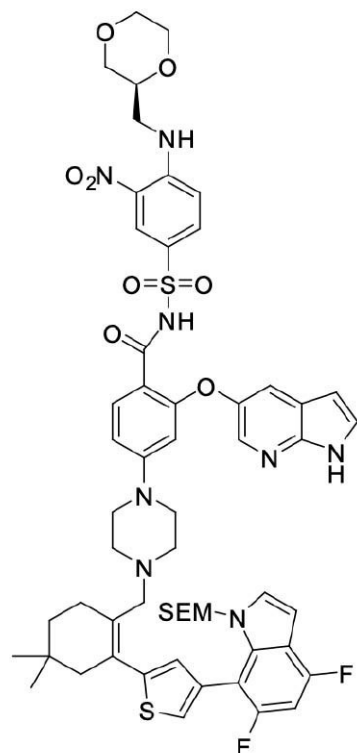
ステップF: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4,6-ジフルオロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

30

40

50

【化 1 5 9】



10

20

【0 4 3 4】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、(S)-4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (32.3 mg、0.1 mmol)、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4,6-ジフルオロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-イル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)-ピペラジン-1-イル)安息香酸 (ステップ E、42 mg、粗製物)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ (18.7 mg、0.15 mmol) を、アルゴンガス保護下で、無水 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、溶液を得て、室温で、EDCI (19.5 mg、0.1 mmol) を加え、反応混合物を 40 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO_3 (10 mL) を加え、そして、ジクロロメタン (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン (1:40) で溶出させ、黄色固体状の標記化合物 (12 mg、2 ステップ収率 21%) を得た。MS: 1124.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

30

【0 4 3 5】

ステップ G: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4,6-ジフルオロ-1H-インドール-7-イル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド (実施例 57)

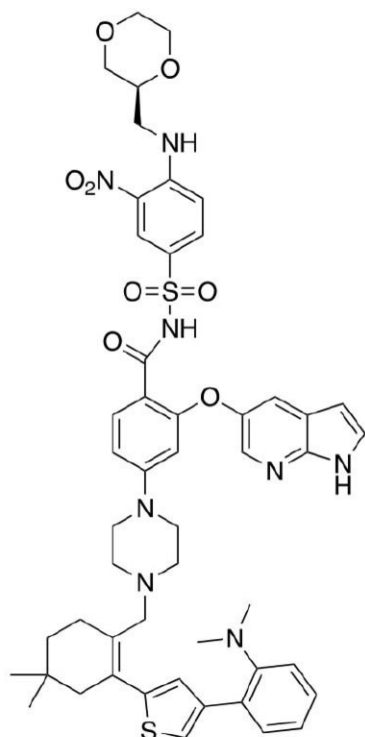
40

50

【0437】

実施例58：(S)-N-(4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

【化161】



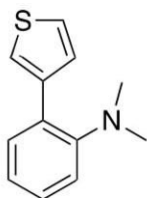
10

20

【0438】

ステップA：N,N-ジメチル-2-(チオフェン-3-イル)アニリン

【化162】



30

【0439】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、2-ブロモ-N,N-ジメチルアニリン(0.5 g、2.5 mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸(0.48 g、3.75 mmol)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(204 mg、0.25 mmol)を、アルゴンガス保護下で、1,4-ジオキサン(15 mL)と水(3 mL)との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、室温で、Na₂CO₃(795 mg、7.50 mmol)を少量ずつ加え、反応混合物を100℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和NaHCO₃(20 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(20 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、浅黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン(1:50)で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物(0.4 g、79%)を得

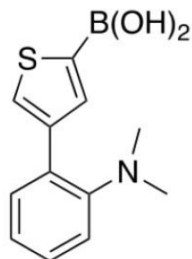
40

50

た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 7.37 - 7.31 (m, 2 H), 7.29 - 7.23 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.59 (s, 6 H).
【0440】

ステップB: (4-(2-(ジメチルアミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

【化163】



10

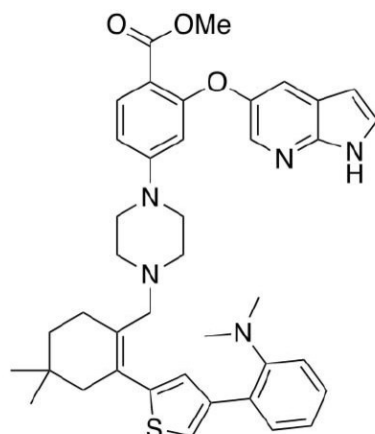
【0441】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、 -78°C で、N,N-ジメチル-2-(チオフェン-3-イル)アニリン(ステップA、0.32 g、1.574 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水THF(10 mL)に溶解し、溶液を得て、 -78°C で、LDA(1.2 mL、2 MのTHF溶液、2.36 mmol)を加え、混合物を -78°C で1時間攪拌し、そして、ホウ酸トリイソプロピルエステル(0.474 g、2.52 mmol、1.6)を加え、反応混合物を -78°C で0.5時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、1時間攪拌した。MeOH(10 mL)を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAと NH_4Cl 水溶液により分液した。水層をEAで二回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、浅黄色油状物を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 248.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。20

【0442】

ステップC: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)-フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化164】



40

【0443】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピ

50

リジン-5-イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - ブロモ - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) 安息香酸メチル (100 mg、0.181 mmol)、(4 - (2 - (ジメチルアミノ) フェニル) チオフェン-2-イル) ボロン酸 (ステップB、179 mg、粗製物) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (14.75 mg、0.018 mmol) を、アルゴンガス保護下で、1,4-ジオキサン (7.5 mL) と水 (1.5 mL) との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、 Na_2CO_3 (96 mg、0.9 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和 NaHCO_3 (10 mL) を加え、そして、ジクロロメタン (10 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、メタノールとジクロロメタン (1 : 50) で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物 (110 mg、2ステップ収率90%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1 H), 7.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.15 (m, 3 H), 7.03 - 6.91 (m, 2 H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1 H), 6.41 - 6.34 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.23 - 3.12 (m, 4 H), 3.07 (s, 2 H), 2.46 (s, 6 H), 2.32 (s, 4 H), 2.25 - 2.18 (m, 2 H), 2.09 (s, 2 H), 1.38 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 677.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

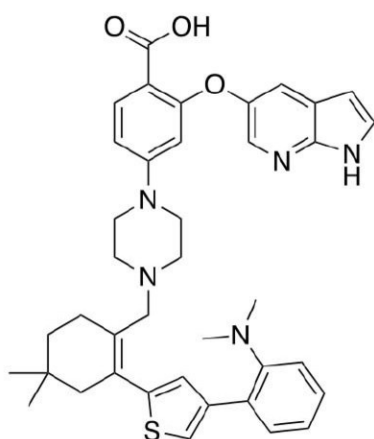
10

20

【0444】

ステップD: 2 - ((1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) -フェニル) チオフェン-2-イル) - 4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) 安息香酸

【化165】



30

40

【0445】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、2 - ((1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-5-イル) オキシ) - 4 - (4 - ((2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) フェニル) チオフェン-2-イル) - 4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) 安息香酸メチル (ステップC、110 mg、0.163 mmol) を、アルゴンガス保護下で、水 (2 mL)、THF (4 mL) 及び MeOH (2 mL) の混合溶媒に溶解し、溶液を得て、水酸化ナトリウム (52.1 mg、1.302 mmol) を加え、反応混合物を 40 °C で 16 時間攪拌した。室温まで

50

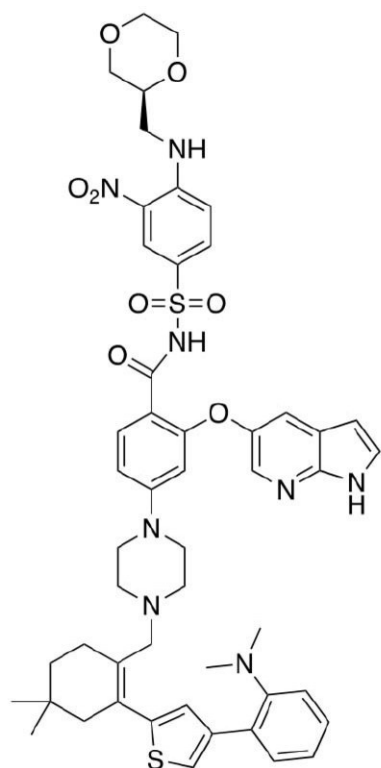
冷却し水で希釈した後、1 N HClを加えてpHを4-5に調節し、得られた混合物をEAで二回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それを精製せずにそのまま使用した。MS: 662.8 (M+H⁺)。

【0446】

ステップE: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド (実施例58)

【化166】

10



20

30

【0447】

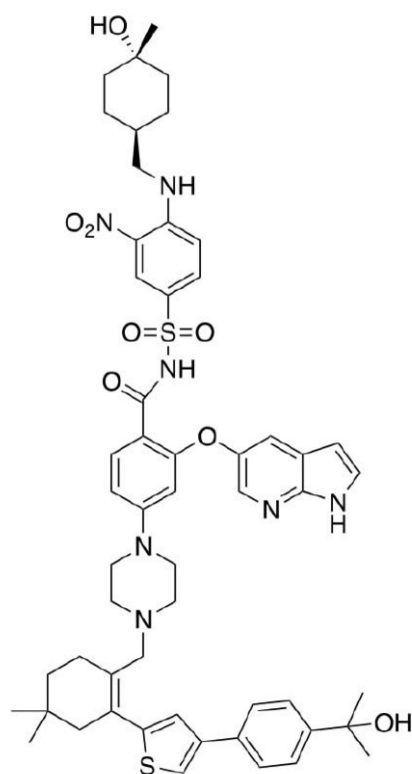
火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップD、100 mg、粗製物)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミノ(55.4 mg、0.45 mmol)、(S)-4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(96 mg、0.3 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水CH₂Cl₂(10 mL)に溶解し、溶液を得て、EDCI(57.9 mg、0.3 mmol)を加え、反応混合物を40℃で12時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和NaHCO₃(10 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(36 mg、2ステップ収率25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1 H), 11.52 (brs, 1 H), 8.66 - 8.41 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 4 H), 7.26 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.

40

50

1.9 (m, 1 H), 7.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.01 (m, 1 H), 7.00 - 6.89 (m, 2 H), 6.69 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1 H), 6.40 - 6.32 (m, 1 H), 6.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.75 (m, 2 H), 3.70 - 3.56 (m, 2 H), 3.54 - 3.44 (m, 2 H), 3.42 - 3.27 (m, 3 H), 3.11 (brs, 4 H), 3.06 (s, 2 H), 2.45 (s, 6 H), 2.37 - 2.25 (m, 4 H), 2.25 - 2.15 (m, 2 H), 2.08 (s, 2 H), 1.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 961.8 ($M+H^+$).
【0448】

実施例 59：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-N-((4-(((1*r*, 4*r*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-4-(4-(2-(4-(4-(2-ヒドロキシピロリン-2-イル)フェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
【化167】



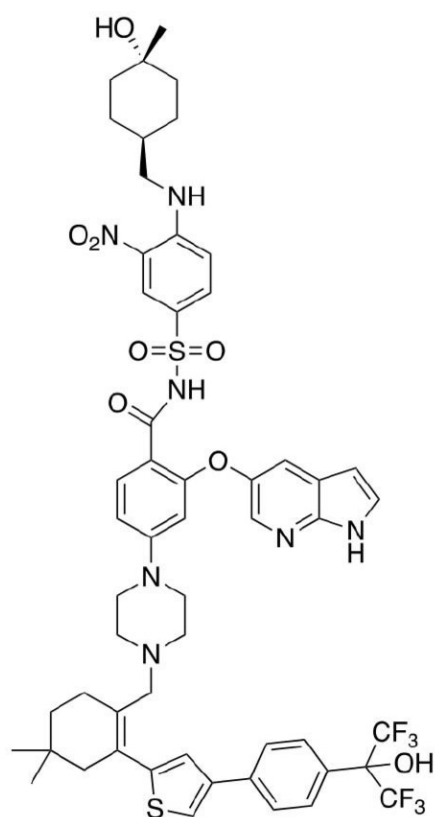
【0449】
実施例 58 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (50 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, 1 H), 11.48 (brs, 1 H), 8.63 - 8.47 (m, 2 H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.53 - 7.47 (m, 3 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.70 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1 H), 6.37 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1 H), 6.23 (

d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.16 - 3.08 (m, 4 H), 3.04 (s, 2 H), 2.37 - 2.26 (m, 4 H), 2.25 - 2.15 (m, 2 H), 2.11 (s, 2 H), 1.75 - 1.59 (m, 3 H), 1.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 1.42 (s, 6 H), 1.40 - 1.28 (m, 4 H), 1.17 - 1.05 (m, 5 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 1003.7 ($M+H^+$)。

【0450】

実施例60：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-テトラフルオロ-2-ヒドロキシピロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化168】



【0451】

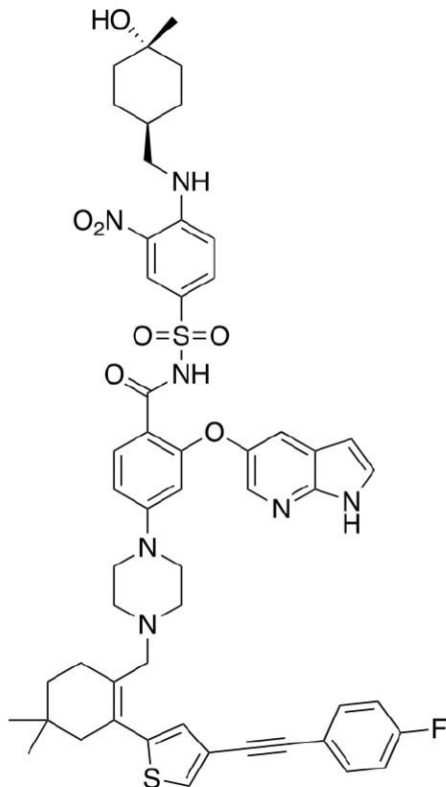
実施例58の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(70 mg)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.56 - 8.42 (m, 2 H), 8.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.43 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1 H), 6.36 (dd, $J = 3.$

2, 1.8 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.28 - 3.23 (m, 2 H), 3.14 - 3.07 (m, 4 H), 3.04 (s, 2 H), 2.33 - 2.26 (m, 4 H), 2.25 - 2.18 (m, 2 H), 2.12 (s, 2 H), 1.74 - 1.59 (m, 3 H), 1.58 - 1.50 (m, 2 H), 1.43 - 1.29 (m, 4 H), 1.19 - 1.05 (m, 5 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 1111.5 (M + H⁺).

【0452】

実施例 61: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-((4-フルオロフェニル)エチニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化169】



【0453】

実施例 58 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (2 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H), 8.59 - 8.44 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.60 - 7.45 (m, 4 H), 7.25 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.14 - 3.04 (m, 4 H), 3.03 - 2.94 (m, 2 H), 2.31 - 2.24 (m, 4 H), 2.23 - 2.15 (m, 2 H), 2.06 (s, 2 H), 2.04 - 1.94 (m, 2 H), 1.73 - 1.59 (m, 2 H), 1.5

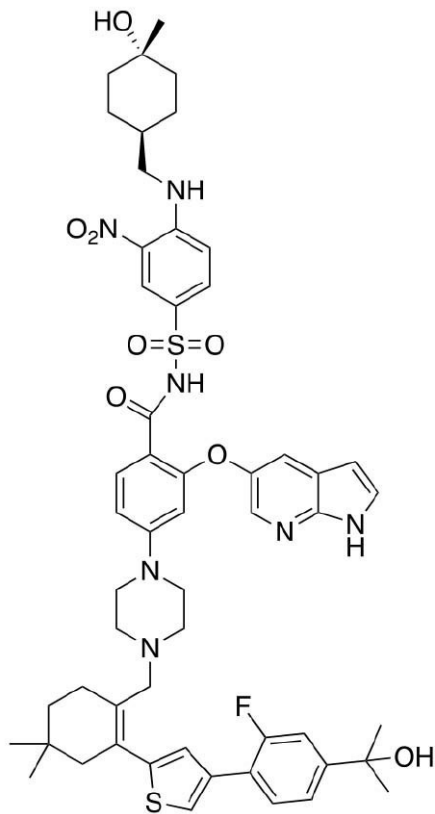
7 - 1.50 (m, 2 H), 1.49 - 1.41 (m, 1 H), 1.40 - 1.29 (m, 4 H), 1.19 - 1.03 (m, 5 H), 0.92 (s, 6 H); MS: 987.4 (M+H⁺).

【0454】

実施例62：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

10

【化170】



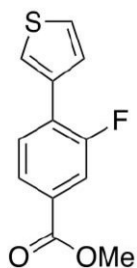
20

30

【0455】

ステップA：3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル)安息香酸メチル

【化171】



40

【0456】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチル(5 g、21.46 mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸(3.43 g、26

50

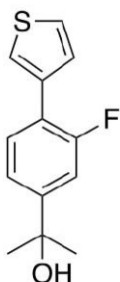
． 8 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.752 g、2.146 mmol) を、アルゴンガス保護下で、1,4-ジオキサン (120 mL) と水 (30 mL) との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、室温で、 Na_2CO_3 (5.69 g、53.6 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を 100°C で 16 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO_3 (100 mL) を加え、そして、酢酸エチル (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、浅黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン (1:50) で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物 (4 g、79%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (dt, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J = 11.8, 1.6$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz, 1 H), 7.57 (dt, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1 H), 3.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 3 H)。

10

【0457】

ステップ B: 2-(3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化172】



20

【0458】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、 0°C で、3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル)安息香酸メチル (ステップ A、1.1 g、4.66 mmol) を、アルゴンガス保護下で、無水 THF (30 mL) に溶解し、溶液を得た。 0°C で、 MeMgBr (4.7 mL、3 M の 2-Me THF 溶液、14 mmol) を滴下し、反応混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、3 時間攪拌した。 MeOH (10 mL) をゆっくりと加えて反応をクエンチし、得られた混合物を EA と NH_4Cl 水溶液により分液した。水層を EA で二回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン (1:20) で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物 (0.8 g、73%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 - 7.81 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 2 H), 7.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 2 H), 5.18 (s, 1 H), 1.47 (s, 6 H); MS: 219.4 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$)。

30

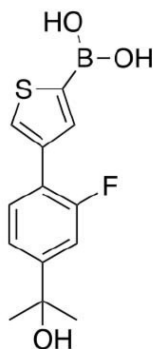
40

【0459】

ステップ C: (4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

50

【化 1 7 3】



10

【0 4 6 0】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、0℃で、2-(3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(ステップB、0.75 g、3.17 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水THF(30 mL)に溶解し、溶液を得て、0℃で、LDA(4.8 mL、2 MのTHF溶液、9.52 mmol)を滴下し、該混合物を0℃で1時間攪拌し、そして、0.5時間内で、ホウ酸トリイソプロピルエステル(1.791 g、9.52 mmol)を滴下し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、そして、室温まで昇温し、12時間攪拌した。MeOH(10 mL)を加えて反応をクエンチし、得られた混合物を減圧濃縮し、浅黄色油状の粗製物を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 262.9 (M-H₂O+H⁺)。

20

【0 4 6 1】

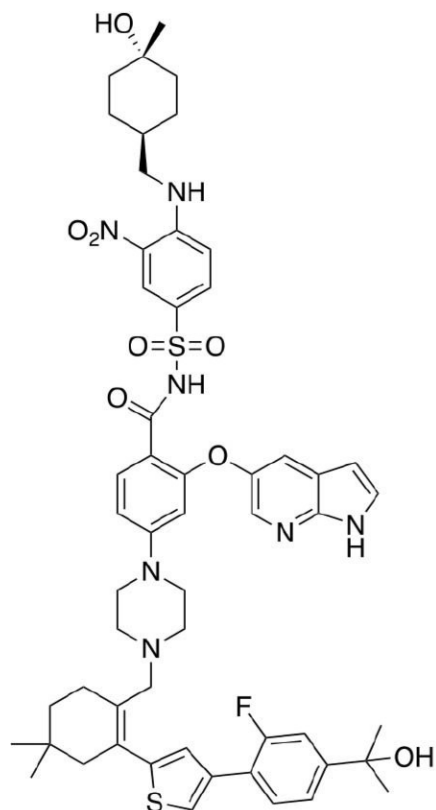
ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例62)

30

40

50

【化 1 7 4】



10

20

【0 4 6 2】

ステップCから得られた化合物を原料とし、実施例58の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(100 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1 H), 8.59 - 8.50 (m, 2 H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 - 7.45 (m, 3 H), 7.33 - 7.26 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.29 - 3.24 (m, 2 H), 3.16 - 3.07 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 2.34 - 2.25 (m, 4 H), 2.25 - 2.17 (m, 2 H), 2.11 (s, 2 H), 1.75 - 1.60 (m, 3 H), 1.59 - 1.49 (m, 2 H), 1.43 (s, 6 H), 1.41 - 1.28 (m, 4 H), 1.19 - 1.06 (m, 5 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 1021.8 (M+H⁺)。

30

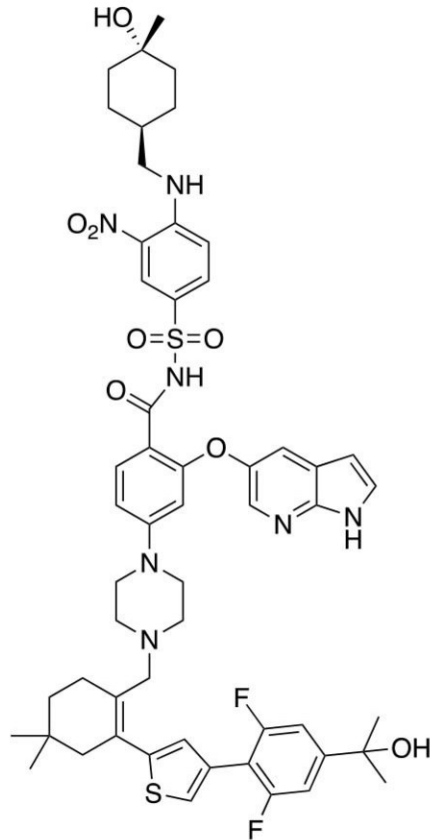
40

【0 4 6 3】

実施例63: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシピロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

50

【化 1 7 5】



10

20

【0 4 6 4】

実施例 6 2 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (120 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1 H), 11.47 (brs, 1 H), 8.59 - 8.49 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.56 - 7.45 (m, 3 H), 7.21 (d, J = 10.1 Hz, 2 H), 7.10 - 7.02 (m, 2 H), 6.70 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.23 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.31 - 3.25 (m, 2 H), 3.14 - 3.07 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 2.35 - 2.25 (m, 4 H), 2.25 - 2.17 (m, 2 H), 2.11 (s, 2 H), 1.73 - 1.59 (m, 3 H), 1.58 - 1.49 (m, 2 H), 1.42 (s, 6 H), 1.40 - 1.28 (m, 4 H), 1.17 - 1.04 (m, 5 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 1039.8 (M+H⁺)。

30

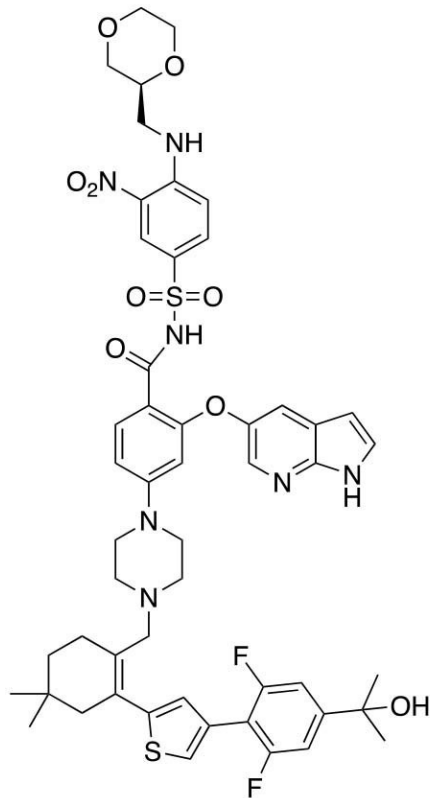
40

【0 4 6 5】

実施例 6 4: (S)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

50

【化 1 7 6】



10

20

【0 4 6 6】

実施例 6 2 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (90 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1 H), 8.60 - 8.46 (m, 2 H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.53 - 7.45 (m, 3 H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 7.10 - 7.01 (m, 2 H), 6.70 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J = 3.1, 1.8 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 3.84 - 3.73 (m, 3 H), 3.69 - 3.56 (m, 2 H), 3.53 - 3.43 (m, 2 H), 3.42 - 3.34 (m, 2 H), 3.14 - 3.07 (m, 4 H), 3.05 - 2.99 (m, 2 H), 2.32 - 2.26 (m, 4 H), 2.25 - 2.16 (m, 2 H), 2.11 (s, 2 H), 1.42 (s, 6 H), 1.38 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 1013.9 (M+H⁺)。 40

【0 4 6 7】

実施例 6 5: 2 - ((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ) - N - ((4 - ((1r, 4r) - 4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ) - 3-ニトロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシピロリン-2-イル) - 2, 6-ジメチルフェニル)チオフェン-2-イル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド

50

CC1(C)C=CC(C2=CC=C(C=C2)C3=C(C(=C3)C(C)(C)C)C(C)(C)C)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N6CCN(CC6)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NS(=O)(=O)c8ccc(cc8[N+](=O)[O-])NC[C@H]9CCCC[C@@H]9O

20

実施例 6 2 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (31.2 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 11.49 (br s, 1 H), 8.64 - 8.49 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.54 - 7.44 (m, 3 H), 7.17 - 7.12 (m, 3 H), 7.06 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.39 - 6.32 (m, 1 H), 6.25 - 6.18 (m, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.28 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.13 - 3.00 (m, 6 H), 2.30 - 2.15 (m, 6 H), 2.13 - 2.10 (m, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 1.72 - 1.58 (m, 3 H), 1.57 - 1.50 (m, 2 H), 1.40 (s, 6 H), 1.37 - 1.22 (m, 4 H), 1.17 - 1.05 (m, 5 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 1030.5 (M+H⁺)。

40

実施例 66：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(2,6-ジクロロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

CC1(C)C=CC(C2=CC=C(C=C2)C3=C(C(=C(C=C3)Cl)C(C)(C)O)C4=CC=C(C=C4)Cl)C5=CC=C(C=C5)S6=CC=CC=C6N7CCN(CC7)C8=CC=C(C=C8)C(=O)NC9=CC=C(C=C9)S(=O)(=O)Nc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])[C@H]2C[C@@H](O)CC2

20

実施例 62 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (17.7 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1 H), 8.36 - 8.32 (m, 1 H), 8.28 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.63 - 7.51 (m, 4 H), 7.43 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.33 - 6.22 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.22 - 3.18 (m, 2 H), 3.08 - 3.04 (m, 2 H), 3.04 - 2.97 (m, 4 H), 2.35 - 2.26 (m, 4 H), 2.24 - 2.18 (m, 2 H), 2.14 - 2.09 (m, 2 H), 1.72 - 1.57 (m, 3 H), 1.57 - 1.49 (m, 2 H), 1.43 (s, 6 H), 1.40 - 1.29 (m, 4 H), 1.17 - 1.04 (m, 5 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 1070.4 (M+H⁺)。

40

実施例 67: 2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ-4-(4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシペンタン-3-イル)フェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-(1,4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホン)ベンズアミド

50

CC(C)(O)C1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)F)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)S6=CC=C(C=C6)C7C(C(C)C)C=C(C7)CN8CCN(CC8)C9=CC=C(C=C9)C(=O)NC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1[N+](=O)[O-])N[C@@H](C[C@H]2CCCC[C@H]2O)C3

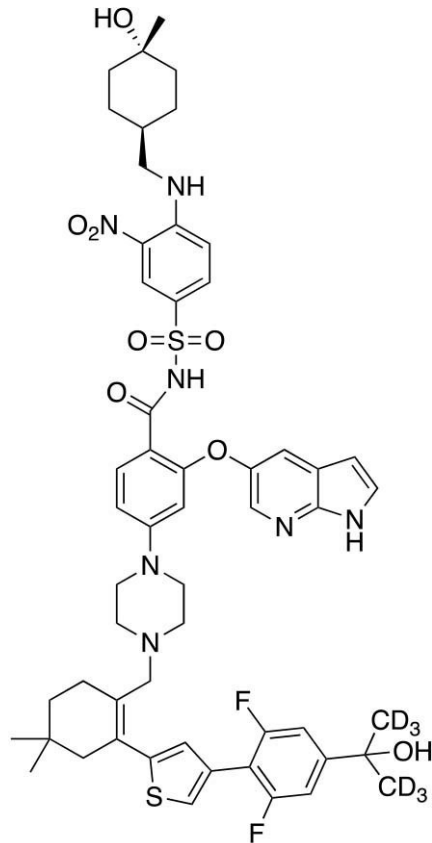
20

実施例 6 2 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (51 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 11.49 (brs, 1 H), 8.57 - 8.51 (m, 2 H), 8.04 - 8.03 (m, 1 H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.59 - 7.44 (m, 4 H), 7.08 - 7.01 (m, 4 H), 6.68 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.39 - 6.37 (m, 1 H), 6.22 - 6.19 (m, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.28 - 3.27 (m, 2 H), 3.09 - 3.07 (m, 4 H), 2.59 - 2.57 (m, 2 H), 2.11 - 2.09 (m, 4 H), 2.01 - 1.99 (m, 2 H), 1.89 - 1.87 (m, 2 H), 1.79 - 1.60 (m, 7 H), 1.56 - 1.53 (m, 2 H), 1.37 - 1.24 (m, 6 H), 1.10 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H), 0.61 (t, J = 7.2 Hz, 6 H); MS: 1066.4 (M+H⁺)。

40

実施例 68: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-
-((4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イ
ル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメ
チルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-
-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ
)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【化 180】



10

20

【0474】

実施例 62 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (54 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1 H), 11.49 (brs, 1 H), 8.58 - 8.46 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 - 7.42 (m, 3 H), 7.26 - 7.16 (m, 2 H), 7.10 - 6.99 (m, 2 H), 6.70 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.37 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.24 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.29 - 3.22 (m, 2 H), 3.15 - 3.07 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 2.35 - 2.25 (m, 4 H), 2.25 - 2.18 (m, 2 H), 2.11 (s, 2 H), 1.74 - 1.59 (m, 3 H), 1.59 - 1.49 (m, 2 H), 1.42 - 1.28 (m, 4 H), 1.18 - 1.10 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 1045.8 (M+H⁺)。 30

30

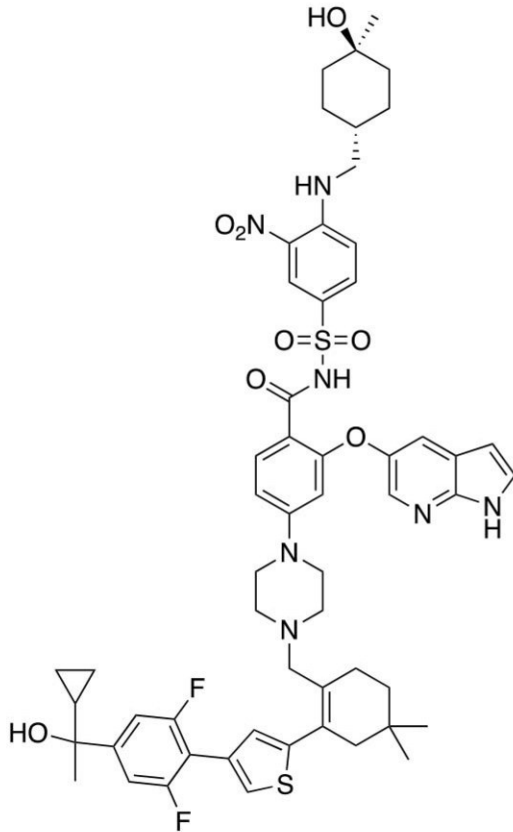
40

【0475】

実施例 69: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

50

【化 1 8 1】



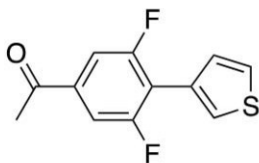
10

20

【0 4 7 6】

ステップA：1-（3，5-ジフルオロ-4-（チオフェン-3-イル）フェニル）エタン-1-オン

【化 1 8 2】



30

【0 4 7 7】

アルゴンガス保護下で、1-（4-ブロモ-3，5-ジフルオロフェニル）エタン-1-オン（10 g、42.5 mmol）の無水DMF（100 mL）溶液に、チオフェン-3-イル硼酸（5.99 g、46.8 mmol）、PdCl₂（dppf）（1.557 g、2.127 mmol）及びK₂CO₃（17.64 g、128 mmol）を加え、そして、反応混合物を100℃で4時間攪拌した。室温まで冷却し、珪藻土によって濾過した後、濾液を水に入れ、EAで二回抽出した。合わせた有機層を水と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム（ヘキサン：EA、10：1）によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物（7 g、69%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 7.79 - 7.75（m，1 H），7.60 - 7.53（m，2 H），7.50 - 7.46（m，1 H），7.46 - 7.43（m，1 H），2.61（s，3 H）。

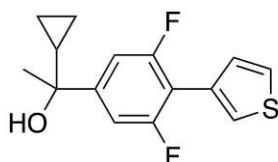
40

【0 4 7 8】

ステップB：1-シクロプロピル-1-（3，5-ジフルオロ-4-（チオフェン-3

50

ーイル) フェニル) エタン-1オール
【化183】



【0479】

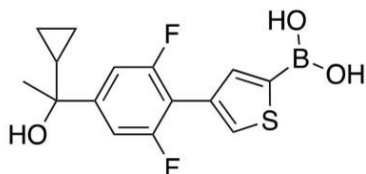
アルゴンガス保護下で、0℃で、1-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)エタン-1-オン(ステップA、700 mg、2.94 mmol)の無水THF(15 mL)溶液に、シクロプロピル臭化マグネシウム(3.5 mL、1 MのTHF溶液、3.52 mmol)を加え、反応混合物を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。NH₄Clを加えて反応をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、H₂Oと塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:10)で溶出させ、無色油状の標記化合物(320 mg、39%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 - 7.76 (m, 1 H), 7.70 - 7.65 (m, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 1 H), 7.29 - 7.22 (m, 2 H), 4.96 (s, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.25 - 1.19 (m, 1 H), 0.59 - 0.11 (m, 4 H).

10

20

【0480】

ステップC: (4-(2,6-ジフルオロ-4-(3-ヒドロキシペンタ-3-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸
【化184】



30

【0481】

アルゴンガス保護下で、0℃で、1-シクロプロピル-1-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)エタン-1オール(ステップB、320 mg、1.1 mmol)の無水THF(12 mL)溶液に、LDA(1.7 mL、2 MのTHF溶液、3.3 mmol)を滴下し、そして、混合物を室温で1時間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル(644 mg、3.3 mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。2N HClを加えて反応をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、そして、塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:1)で精製し、黄色油状の標記化合物(101 mg、27%)を得た。MS: 325.1 (M+H⁺).

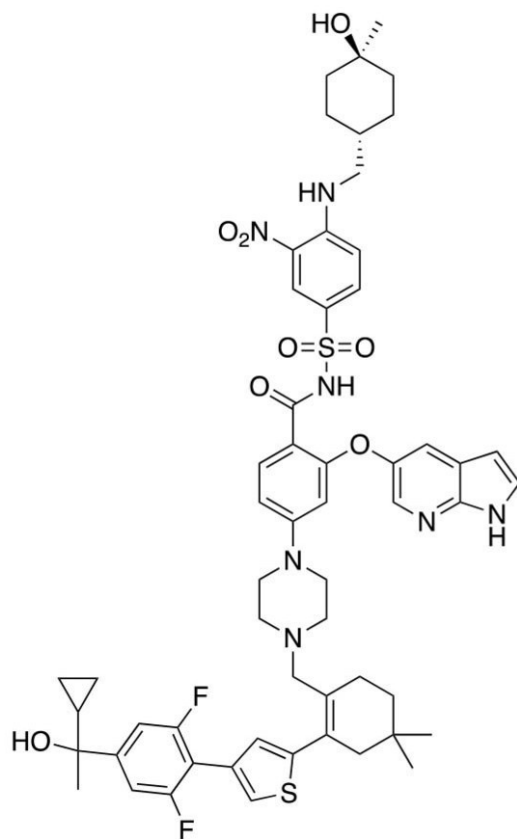
40

【0482】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(4-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)-2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)

50

－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）メチル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミド（実施例６９）
【化１８５】



10

20

【０４８３】

ステップＣから得られた化合物を原料とし、実施例６２の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（２０ ｍｇ）を得た。¹ H NMR（４００ MHz， DMSO-*d*₆） δ 11.65（s， 1 H）， 8.55 - 8.52（m， 2 H）， 8.04（d， J = 2.6 Hz， 1 H）， 7.79（dd， J = 9.2， 2.0 Hz， 1 H）， 7.64（s， 1 H）， 7.55 - 7.50（m， 2 H）， 7.50 - 7.46（m， 2 H）， 7.23（d， J = 10.0 Hz， 3 H）， 7.11 - 7.02（m， 2 H）， 6.70（dd， J = 9.2， 2.0 Hz， 1 H）， 6.37（dd， J = 3.2， 1.9 Hz， 1 H）， 6.23（d， J = 1.7 Hz， 1 H）， 4.94（s， 1 H）， 4.22（s， 1 H）， 3.28 - 3.27（m， 2 H）， 3.13 - 3.07（m， 4 H）， 3.05 - 3.03（m， 2 H）， 2.33 - 2.27（m， 4 H）， 2.23 - 2.17（m， 2 H）， 2.11 - 2.09（m， 2 H）， 1.70 - 1.61（m， 3 H）， 1.56 - 1.52（m， 2 H）， 1.41（s， 3 H）， 1.41 - 1.14（m， 5 H）， 1.10（s， 3 H）， 0.93（s， 6 H）， 0.55 - 0.16（m， 4 H）； MS： 1064.4（M+H⁺）。

30

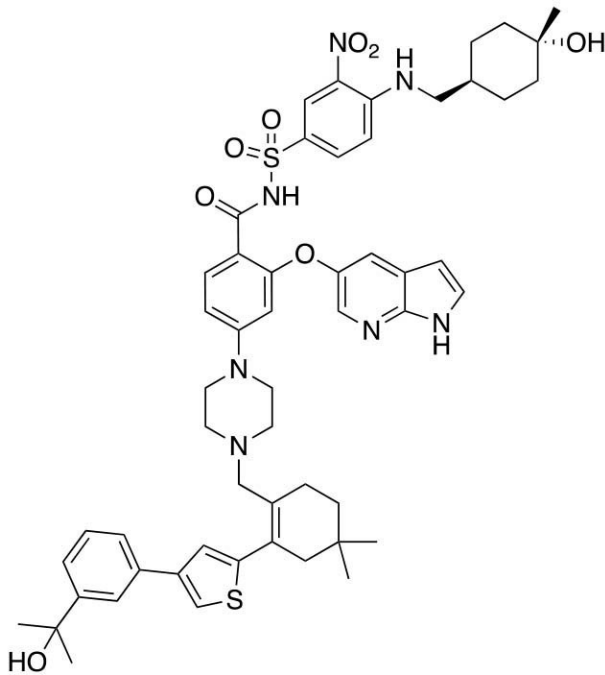
40

【０４８４】

実施例７０：２－（（１H-ピロロ〔２，３-*b*〕ピリジン-５-イル）オキシ）-N-（（４-（（（（１r， 4r）-４-ヒドロキシ-４-メチルシクロヘキシル）メチル）アミノ）-３-ニトロフェニル）スルホニル）-４-（４-（（２-（４-（３-（２-ヒドロキシプロリン-２-イル）フェニル）チオフェン-２-イル）-４， ４-ジメチ

50

ルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
【化186】



10

20

【0485】

実施例58の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(60 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1 H), 8.62 - 8.53 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 9.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.58 - 7.45 (m, 4 H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.35 - 7.29 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 3.32 - 3.01 (m, 8 H), 2.42 - 2.20 (m, 6 H), 2.17 - 2.09 (m, 2 H), 1.76 - 1.53 (m, 5 H), 1.46 (s, 6 H), 1.44 - 1.32 (m, 4 H), 1.22 - 1.09 (m, 5 H), 0.97 (s, 6 H); MS: 1003.2 (M+H⁺)。 30

【0486】

実施例71: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-((4-((3-フルオロ-4-((2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド 40

50

CC1(C)C=C(C2=CC=C(C=C2)C3=CC(=C(C=C3)C(F)C(C)(C)O)C4=CC=CC=C4)C5=CC=C(C=C5)N6CCN(CC6)C7=CC=C(C=C7)C(=O)NC8=CC(=C(C=C8)C9=CC=CC=C9N)Oc1c[nH]c2c1cccnc2Nc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]C3=CC=CC=C3C(C3)O

20

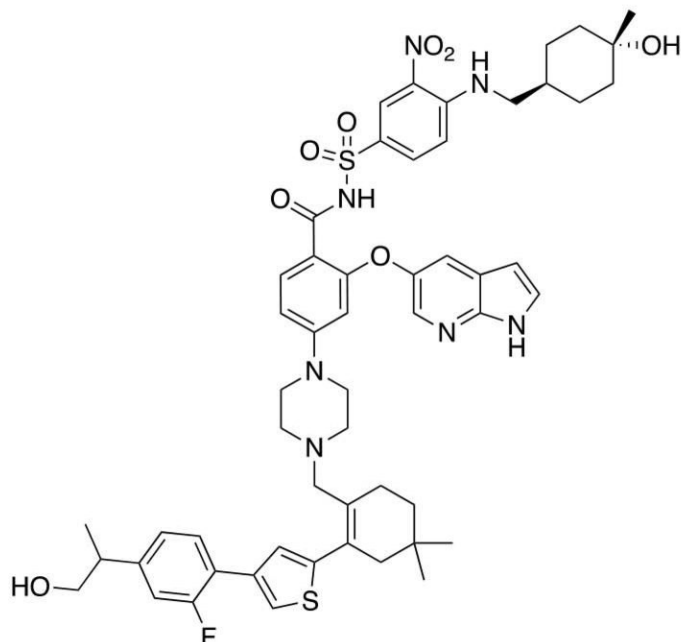
実施例 6 2 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (12 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 8.59 - 8.51 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.85 - 7.77 (m, 2 H), 7.63 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.57 - 7.42 (m, 5 H), 7.35 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.27 (s, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.32 - 3.24 (m, 2 H), 3.19 - 3.01 (m, 6 H), 2.39 - 2.20 (m, 6 H), 2.17 - 2.08 (m, 2 H), 1.75 - 1.55 (m, 5 H), 1.51 (s, 6 H), 1.45 - 1.23 (m, 6 H), 1.13 (s, 3 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 1021.5 (M+H⁺)。

30

実施例 72: 2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシピロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-(1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

【化 1 8 8】



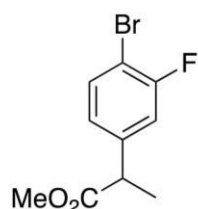
10

20

【0 4 8 9】

ステップA：2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）プロパノエート

【化 1 8 9】



30

【0 4 9 0】

アルゴンガス保護下で、0℃で、2-（4-ブロモ-3-フルオロフェニル）アセテート（1 g、4.05 mmol）の無水THF（10 mL）溶液に、LDA（6.1 mL、2 MのTHF溶液、12.14 mmol）を加え、混合物を0℃で0.5時間攪拌し、MeI（3.45 g、24.29 mmol）を加え、反応混合物を1時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム（ヘキサン：EA、30：1）によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物（500 mg、47%）を得た。MS： 284.5（M+Na⁺）。

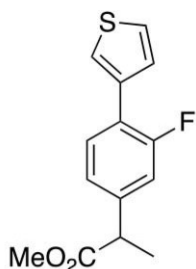
40

【0 4 9 1】

ステップB：2-（3-フルオロ-4-（チオフエン-3-イル）フェニル）プロパノエート

50

【化 1 9 0】



10

【0 4 9 2】

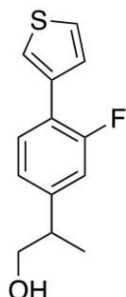
アルゴンガス保護下で、2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)プロパノエート (ステップA、500 mg、1.92 mmol) のジオキサン (10 mL) と水 (2 mL) との混合溶媒溶液に、チオフエン-3-イルボロン酸 (245 mg、1.915 mmol)、 Na_2CO_3 (609 mg、5.75 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (140 mg、0.192 mmol) を加え、そして、反応混合物を 100℃ で 6 時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム (ヘキサン：EA、20：1) によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物 (450 mg、89%) を得た。MS：265.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

20

【0 4 9 3】

ステップC：2-(3-フルオロ-4-(チオフエン-3-イル)フェニル)プロパン-1-オール

【化 1 9 1】



30

【0 4 9 4】

アルゴンガス保護下で、0℃で、2-(3-フルオロ-4-(チオフエン-3-イル)フェニル)プロパノエート (ステップB、450 mg、1.703 mmol) の無水THF (15 mL) 溶液に、LAH (64.6 mg、1.7 mmol) を加え、そして、反応混合物を 1 時間攪拌した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ を加えて反応をクエンチし、得られた混合物を EA で希釈し、珪藻土によって濾過した。濾液を減圧濃縮し、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム (ヘキサン：EA、5：1) によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物 (300 mg、75%) を得た。MS：237.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

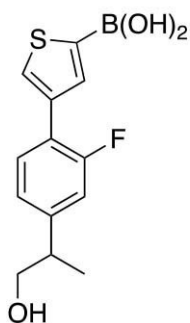
40

【0 4 9 5】

ステップD：(4-(2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフエン-2-イル)ボロン酸

50

10

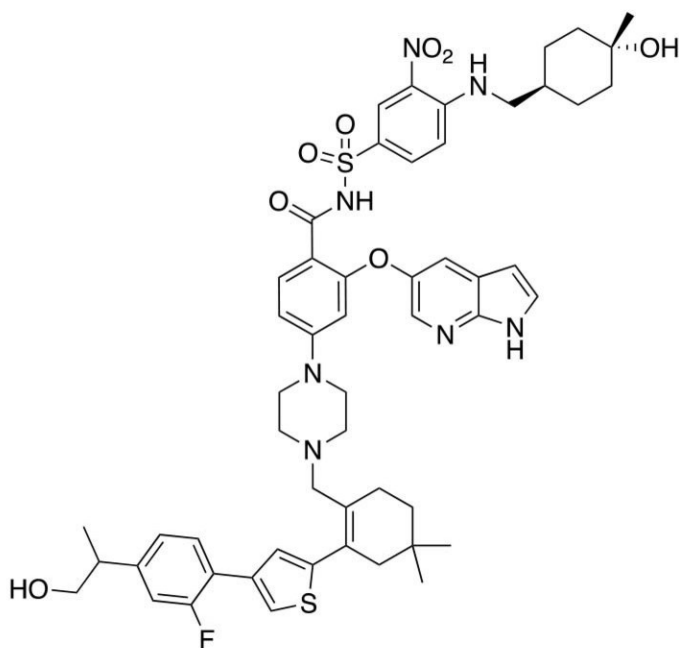


20

【 0 4 9 7 】

【化 1 9 3】

30



40

50

ステップDから得られた化合物を原料とし、実施例62の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(10 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1 H), 8.60 - 8.51 (m, 2 H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 - 7.47 (m, 4 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 - 7.03 (m, 3 H), 6.72 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 3.58 - 3.46 (m, 2 H), 3.31 - 3.25 (m, 2 H), 3.17 - 3.02 (m, 6 H), 2.91 - 2.80 (m, 1 H), 2.39 - 2.19 (m, 6 H), 2.18 - 2.10 (m, 2 H), 1.77 - 1.52 (m, 5 H), 1.45 - 1.29 (m, 4 H), 1.28 - 1.14 (m, 5 H), 1.13 (s, 3 H), 0.96 (s, 6 H). MS: 1021.2 (M+H⁺).

10

20

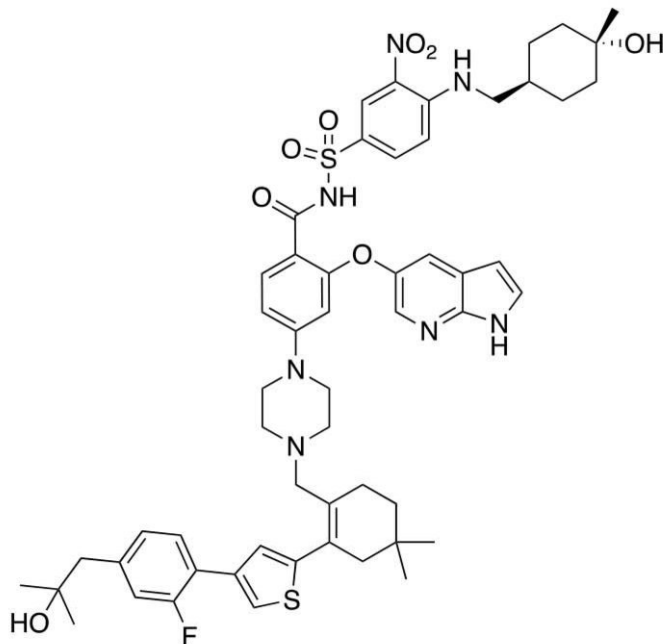
30

40

【0499】

実施例73: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

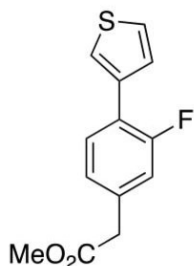
【化194】



【0500】

ステップA: 2-(3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)アセテート

【化 1 9 5】



10

【0 5 0 1】

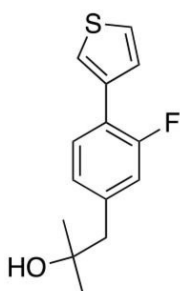
アルゴンガス保護下で、チオフエン-3-イルボロン酸 (311 mg、2.43 mmol) のジオキサン (10 mL) と水 (2 mL) との混合溶媒溶液に、2-(4-ブプロモ-3-フルオロフェニル) アセテート (500 mg、2.03 mmol)、 Na_2CO_3 (643 mg、6.07 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (148 mg、0.202 mmol) を加え、そして、反応混合物を 100℃ で 6 時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム (ヘキサン：EA、30：1) によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物 (490 mg、97%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 - 7.61 (m, 1 H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H).

20

【0 5 0 2】

ステップ B：1-(3-フルオロ-4-(チオフエン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール

【化 1 9 6】



30

【0 5 0 3】

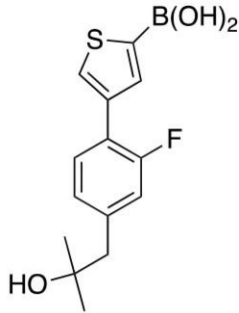
アルゴンガス保護下で、0℃ で、2-(3-フルオロ-4-(チオフエン-3-イル)フェニル) アセテート (ステップ A、400 mg、1.598 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液に、 MeMgBr (2.66 mL、3 M の 2-Me THF 溶液、7.99 mmol) を加え、そして、反応混合物を 2 時間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物を EA で二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム (ヘキサン：EA、5：1) によってそれを精製し、無色油状の標記化合物 (240 mg、60%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 - 7.62 (m, 1 H), 7.54 (t, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.45 (m, 1 H), 7.43 (dd, $J = 5.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.07 - 7.04 (m, 1 H), 2.82 (s, 2 H), 1.30 (s, 6 H).

40

【0 5 0 4】

50

ステップC：（４－（２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）フェニル）チオフェン－２－イル）ボロン酸
【化１９７】



10

【０５０５】

アルゴンガス保護下で、０℃で、１－（３－フルオロ－４－（チオフェン－３－イル）フェニル）－２－メチルプロパン－２－オール（ステップＢ、１００ ｍｇ、０．３９９ ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ ｍＬ）溶液に、ＬＤＡ（１ ｍＬ、２ ＭのＴＨＦ溶液、２ ｍｍｏｌ）を加え、該混合物を０．５時間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル（２２５ ｍｇ、１．２ ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間攪拌した。ＮＨ₄Ｃｌ水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をＥＡで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物（粗製物）を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。ＭＳ： ２９５．２（Ｍ＋Ｈ⁺）。

20

【０５０６】

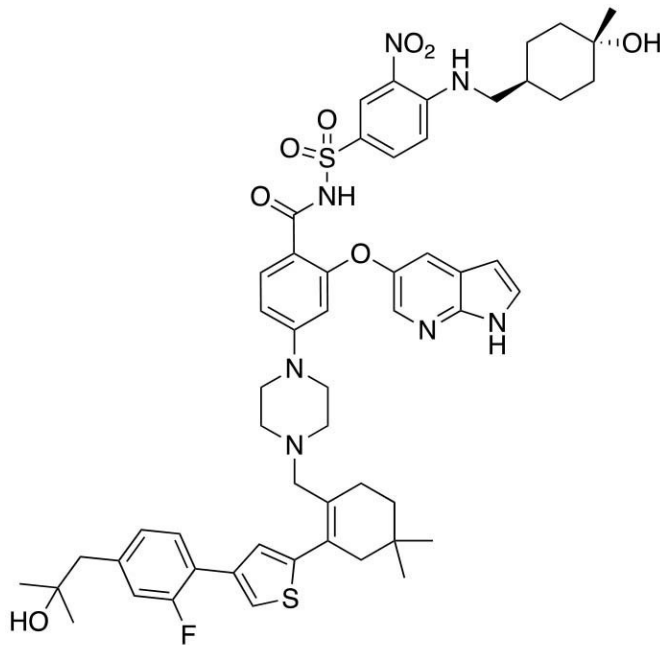
ステップＤ：２－（（１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）オキシ）－４－（４－（（２－（４－（２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）フェニル）チオフェン－２－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）メチル）アミノ）－３－ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミド（実施例７３）

30

40

50

【化 1 9 8】



10

20

【0 5 0 7】

ステップCから得られた化合物を原料とし、実施例62の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(20 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1 H), 8.58 - 8.46 (m, 2 H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.61 - 7.52 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 3.16 - 3.01 (m, 6 H), 2.69 (s, 2 H), 2.39 - 2.19 (m, 6 H), 2.18 - 2.08 (m, 2 H), 1.77 - 1.52 (m, 6 H), 1.45 - 1.31 (m, 5 H), 1.13 (s, 3 H), 1.10 (s, 6 H), 0.96 (s, 6 H); MS: 1035.2 (M+H⁺)。

30

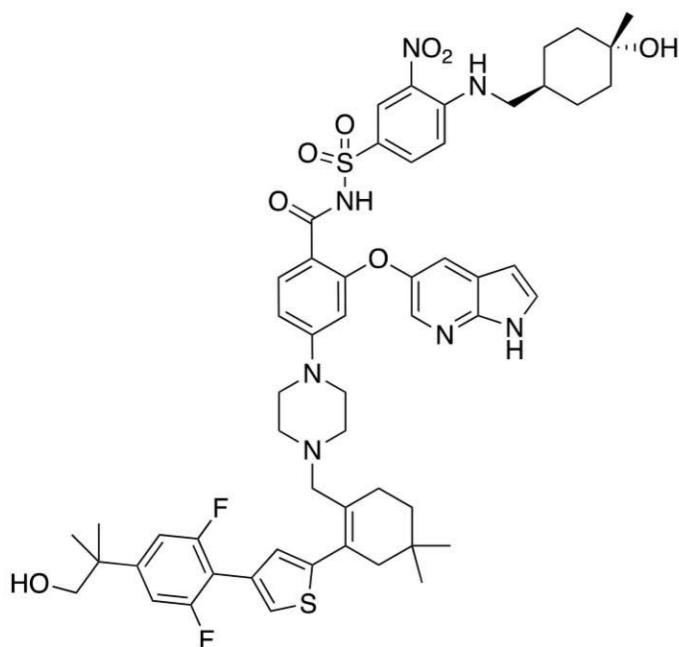
【0 5 0 8】

実施例74: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

40

50

【化 1 9 9】



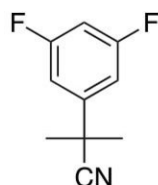
10

20

【 0 5 0 9 】

ステップ A : 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 0 0】



30

【 0 5 1 0 】

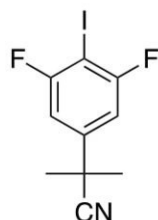
アルゴンガス保護下で、 -50°C で、2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトニトリル (1 g、6.53 mmol) の無水THF (20 mL) 溶液に、LDA (9.8 mL、2 MのTHF溶液、19.59 mmol) を加え、そして、混合物を0.5時間攪拌した。MeI (3.71 g、26.1 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム (ヘキサン: EA、20:1) によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物 (1 g、85%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 - 7.02 (m, 2 H), 6.86 - 6.77 (m, 1 H), 1.76 (s, 6 H).

40

【 0 5 1 1 】

ステップ B : 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - メチルプロパン
ニトリル

【化 2 0 1】



【0 5 1 2】

10

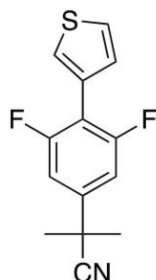
アルゴンガス保護下で、 -60°C で、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパンニトリル（ステップA、200 mg、1.11 mmol）の無水THF（5 mL）溶液に、n-ブチルリチウム（0.54 mL、2.5 Mのn-ヘキサン溶液、1.33 mmol）を滴下し、そして、混合物を0.5時間攪拌した。 -60°C で、ヨウ素（420 mg、1.66 mmol）の無水THF溶液を滴下し、反応混合物を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液と塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物（230 mg、68%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.10 - 7.04（m, 2 H）, 1.76（s, 6 H）。

20

【0 5 1 3】

ステップC：2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【化 2 0 2】



30

【0 5 1 4】

アルゴンガス保護下で、2-(3,5-ジフルオロ-4-ヨードフェニル)-2-メチルプロパンニトリル（ステップB、230 mg、0.75 mmol）のジオキサン（10 mL）と水（2 mL）との混合溶媒溶液に、チオフェン-3-イルボロン酸（96 mg、0.749 mmol）、 Na_2CO_3 （238 mg、2.25 mmol）及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （54.8 mg、0.075 mmol）を加え、反応混合物を 100°C で6時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム（ヘキサン：EA、20：1）によって残渣を精製し、白色固体状の標記化合物（190 mg、96%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.69（s, 1 H）, 7.45（s, 2 H）, 7.19 - 7.11（m, 2 H）, 1.78（s, 6 H）。

40

【0 5 1 5】

ステップD：2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸

50

【化 2 0 3】



10

【0 5 1 6】

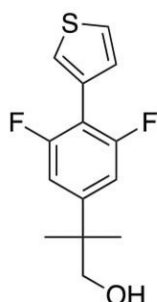
2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリル(ステップC、500 mg、1.90 mmol)のEtOH(3 mL)と水(3 mL)との混合溶媒溶液に、NaOH(1.14 g、28.5 mmol)を加え、反応混合物を24時間還流した。室温まで冷却した後、混合物を2N HClで処理してpHを2-3に調節し、EAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物(500 mg、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 283.2 (M+H⁺)。

20

【0 5 1 7】

ステップE: 2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン-1-オール

【化 2 0 4】



30

【0 5 1 8】

アルゴンガス保護下で、0℃で、2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(ステップD、500 mg、1.77 mmol)の無水THF(20 mL)溶液に、BH₃·THF(3.54 mL、1MのTHF溶液、3.54 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム(ヘキサン:EA、5:1)によってそれを精製し、無色油状の標記化合物(220 mg、46%)を得た。MS: 269.3 (M+H⁺)。

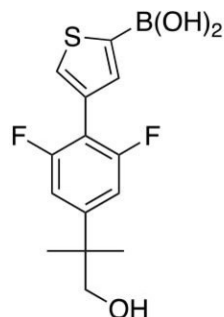
40

【0 5 1 9】

ステップF: (4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

50

【化 2 0 5】



10

【0 5 2 0】

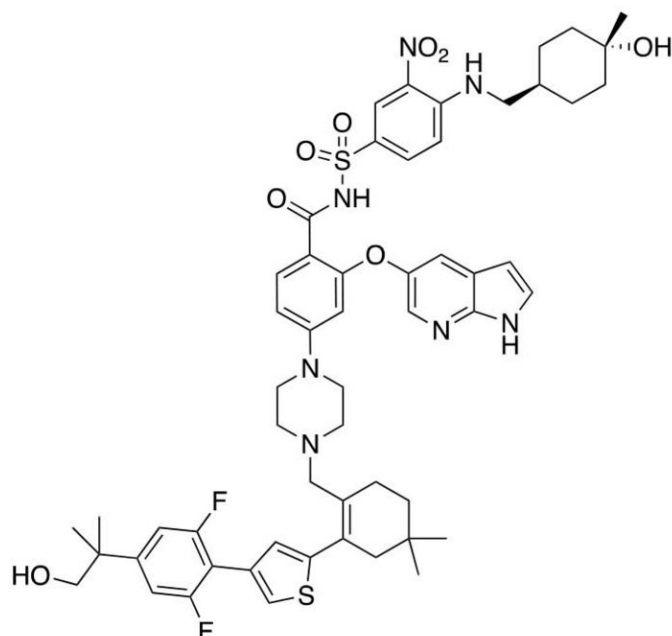
アルゴンガス保護下で、0℃で、2-((3,5-ジフルオロ-4-((チオフェン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン-1-オール(ステップE、100 mg、0.37 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、LDA(0.93 mL、2 MのTHF溶液、1.863 mmol)を加え、該混合物を0.5時間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル(210 mg、1.12 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 313.2 (M+H⁺)。

20

【0 5 2 1】

ステップG: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-((4-((2,6-ジフルオロ-4-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例74)

【化 2 0 6】



30

40

【0 5 2 2】

ステップFから得られた化合物を原料とし、実施例62の作製と実質的に同じスキーム

50

を使用して、黄色固体状の実施例（8 mg）を得た。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 11.68（s，1 H），8.57（s，2 H），8.06（d， J = 2.4 Hz，1 H），7.81（d， J = 8.9 Hz，1 H），7.66（s，1 H），7.56 - 7.49（m，3 H），7.18（s，1 H），7.15（s，1 H），7.11 - 7.06（m，2 H），6.73（d， J = 8.6 Hz，1 H），6.40（s，1 H），6.26（s，1 H），4.79（t， J = 5.4 Hz，1 H），4.26（s，1 H），3.45（d， J = 5.3 Hz，2 H），3.32 - 3.27（m，2 H），3.18 - 3.00（m，6 H），2.39 - 2.21（m，6 H），2.17 - 2.10（m，2 H），1.76 - 1.52（m，6 H），1.45 - 1.30（m，5 H），1.24（s，6 H），1.13（s，3 H），0.96（s，6 H）；MS：1053.2（ $M+H^+$ ）。

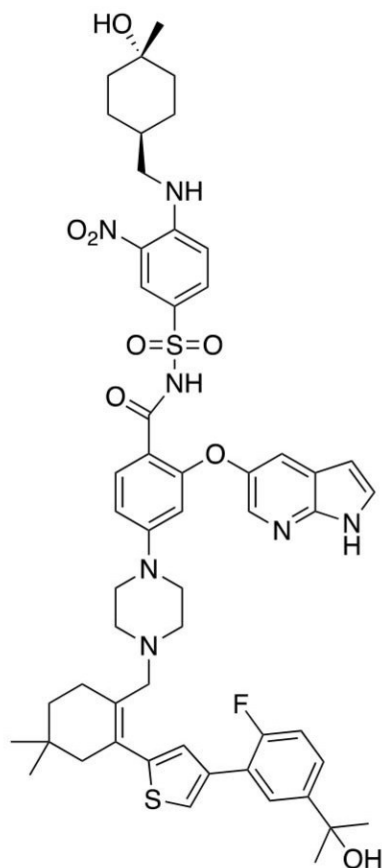
10

【0523】

実施例75：2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（2-フルオロ-5-（2-ヒドロキシプロリン-2-イル）フェニル）チオフェン-2-イル）-4，4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）-N-（（4-（（（1*r*，4*r*）-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル）メチル）アミノ）-3-ニトロフェニル）スルホニル）ベンズアミド

20

【化207】



30

40

【0524】

実施例62の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例（35 mg）を得た。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 11.65（

50

10

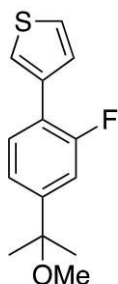
20

40

COC(=C1C=CC(=C1C2C(C)(C)CC(C)(C)C2)c3sc(C4C(C)(C)CC(C)(C)C4)cc3)CN5CCN(CC5)C(=O)c6ccc(Oc7c[nH]c8ccccc78)cc6NS(=O)(=O)c9ccc([N+](=O)[O-])cc9NC[C@H]10CCCC[C@@H]10O

50

) チオフェン
【化 2 0 9】



10

【0527】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、25℃で、2-(3-フルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(実施例62のステップB、250 mg、1.06 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水CH₂Cl₂(4 mL)とMeOH(4 mL)との混合溶媒に溶解し、溶液を得て、4-メチルベンゼンスルホン酸(36 mg、0.212 mmol)を加え、反応混合物を25℃で3時間撹拌した。反応混合物に飽和NaHCO₃(10 mL)を加え、そして、ジクロロメタン(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:50)で溶出させ、浅黄色油状の標記化合物(200 mg、76%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (dt, J = 2.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.67 - 7.65 (m, 1 H), 7.50 (dt, J = 5.1, 1.4 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H); MS: 219.6 (M-MeOH+H⁺)。

20

【0528】

ステップB: (4-(2-フルオロ-4-(2-メトキシプロピル-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

30

【化 2 1 0】



40

【0529】

火力乾燥した100 mL丸底フラスコ中で、0℃で、3-(2-フルオロ-4-(2-メトキシプロピル-2-イル)フェニル)チオフェン(ステップA、200 mg、0.8 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水THF(10 mL)に溶解し、溶液を得て、0℃で、LDA(1.6 mL、2MのTHF溶液、3.19 mmol)を加え、混合物を0℃で1時間撹拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル(450 mg、2

50

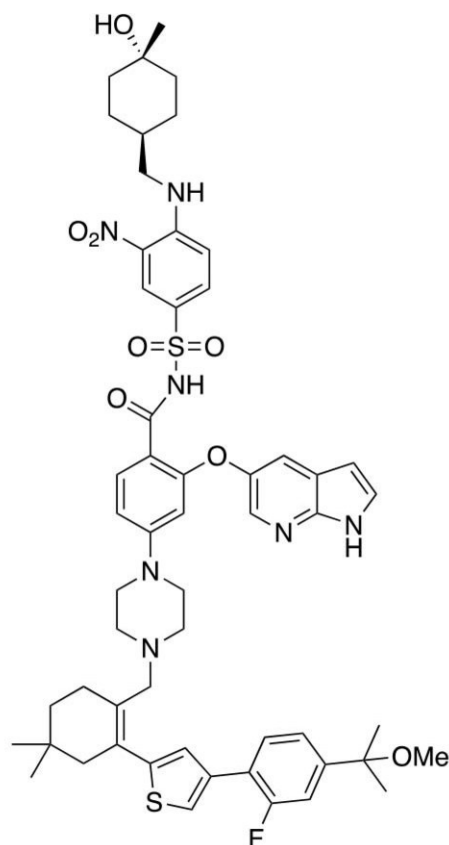
． 4 mmol) を滴下し、反応混合物を 0℃で 0.5 時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、12 時間攪拌した。MeOH (10 mL) を加えて反応をクエンチし、得られた混合物を NH₄Cl 水溶液と EA で分液した。水層を EA で二回抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物 (粗製物) を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。

【0530】

ステップ C: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-((4-((2-フルオロ-4-(2-メトキシプロピル-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド (実施例 76)

10

【化 211】



20

30

【0531】

ステップ B から得られた化合物を原料とし、実施例 62 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (3 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1 H), 8.55 - 8.39 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 7.75 - 7.69 (m, 2 H), 7.65 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.34 (m, 2 H), 7.26 - 7.23 (m, 2 H), 7.21 (dd, J = 6.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.68 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.27 - 3.22 (m, 2 H), 3.12 - 3.06 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.35 - 2.27 (m, 4 H), 2.25 - 2.19

40

50

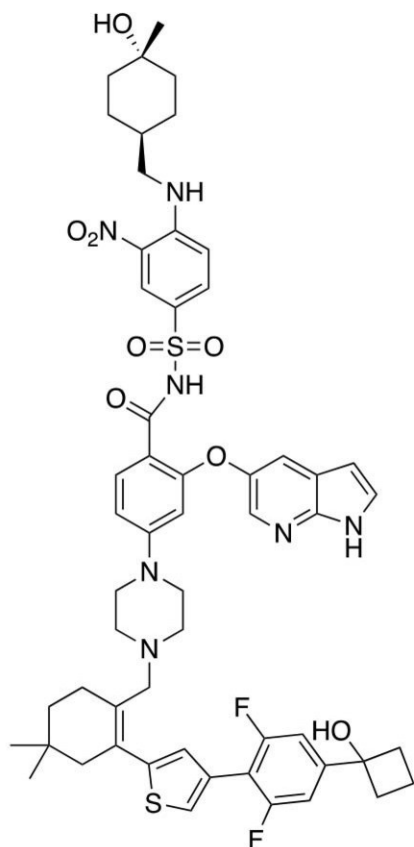
(m, 2 H), 2.12 (s, 2 H), 1.74 - 1.60 (m, 3 H), 1.59 - 1.51 (m, 2 H), 1.45 (s, 6 H), 1.41 - 1.36 (m, 2 H), 1.35 - 1.29 (m, 2 H), 1.19 - 1.12 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 1033.9 (M+H⁺).

【0532】

実施例 77: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

10

【化212】



20

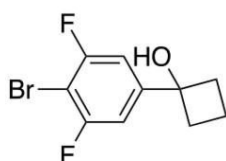
30

【0533】

ステップ A: 1-(4-ブromo-3,5-ジフルオロフェニル)シクロブタン-1-オール

40

【化213】



【0534】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、0℃で、2-ブromo-1,3-ジフルオ

50

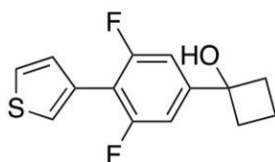
ロー５－ヨードベンゼン（１．５ ｇ、４．７０ ｍｍｏｌ）を、アルゴンガス保護下で、無水ＴＨＦ（３０ ｍＬ）に溶解し、溶液を得た。０℃で、 $i\text{-PrMgCl-LiCl}$ （６８３ ｍｇ、４．７０ ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で１時間攪拌し、そして、０℃で、シクロブタノン（３３０ ｍｇ、４．７０ ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を徐々に室温まで昇温させ、１６時間攪拌した。ＭｅＯＨ（１０ ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、得られた混合物を NH_4Cl 水溶液とＥＡで分液した。水層をＥＡで二回抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン（１：５）で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物（４５０ ｍｇ、３６％）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （４００ MHz, DMSO-d_6 ） δ ７．３８（ｄ， $J = 8.0$ Hz, １ H），５．７４（ｓ，１ H），２．６６ - ２．５５（ｍ，２ H），２．３６ - ２．１９（ｍ，３ H），１．８７ - １．７３（ｍ，１ H）； MS： ２４７．１（ $\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ）。

10

【０５３５】

ステップＢ：１－（３，５－ジフルオロ－４－（チオフェン－３－イル）フェニル）シクロブタン－１オール

【化２１４】



20

【０５３６】

火力乾燥した１００ ｍＬ丸底フラスコ中で、１－（４－ブロモ－３，５－ジフルオロフェニル）シクロブタン－１オール（ステップＡ、４５０ ｍｇ、１．７１ ｍｍｏｌ）、チオフェン－３－イルボロン酸（２７４ ｍｇ、２．１４ ｍｍｏｌ）及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （１４０ ｍｇ、０．１７１ ｍｍｏｌ）を、アルゴンガス保護下で、１，４－ジオキサン（１０ ｍＬ）と水（２．５ ｍＬ）との混合溶媒に溶解し、溶液を得た。 Na_2CO_3 （５４４ ｍｇ、５．１３ ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１６時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和 NaHCO_3 （８０ ｍＬ）を加え、そして、酢酸エチル（８０ ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン（１：５０）で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物（４１０ ｍｇ、９０％）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （４００ MHz, DMSO-d_6 ） δ ８．０５（ｄｄ， $J = 2.9, 1.4$ Hz, １ H），７．６８ - ７．６１（ｍ，２ H），７．４１（ｄ， $J = 10.3$ Hz, ２ H），５．６４（ｓ，１ H），２．６８ - ２．５４（ｍ，２ H），２．３６ - ２．１６（ｍ，３ H），１．８６ - １．７５（ｍ，１ H）； MS： ２４９．５（ $\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ）。

30

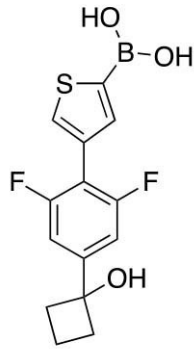
40

【０５３７】

ステップＣ：（４－（２，６－ジフルオロ－４－（１－ヒドロキシシクロブチル）フェニル）チオフェン－２－イル）ボロン酸

50

【化 2 1 5】



10

【0 5 3 8】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、0℃で、1-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)シクロブタン-1-オール(ステップB、400 mg、1.5 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水THF(30 mL)に溶解し、溶液を得て、0℃で、LDA(2.4 mL、2MのTHF溶液、4.72 mmol)を加え、混合物を1時間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル(4.85 g、4.51 mmol)を滴下し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、12時間攪拌した。MeOH(10 mL)を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をNH₄Cl水溶液とEAで分液した。水層をEAで二回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 292.9 (M-H₂O+H⁺)。

20

【0 5 3 9】

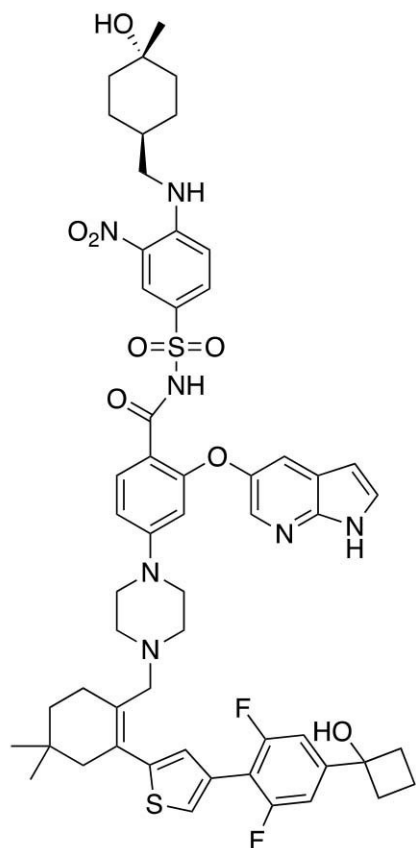
ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシシクロブチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例77)

30

40

50

【化 2 1 6】



10

20

【0 5 4 0】

ステップCから得られた化合物を原料とし、実施例62の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(2.4 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1 H), 8.55 - 8.43 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 - 7.43 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 3.29 - 3.25 (m, 2 H), 3.15 - 3.08 (m, 4 H), 3.05 (s, 2 H), 2.67 - 2.57 (m, 2 H), 2.35 - 2.30 (m, 4 H), 2.28 - 2.20 (m, 3 H), 2.14 (s, 2 H), 2.08 - 1.98 (m, 1 H), 1.86 - 1.77 (m, 1 H), 1.77 - 1.62 (m, 3 H), 1.62 - 1.53 (m, 2 H), 1.45 - 1.38 (m, 2 H), 1.38 - 1.32 (m, 2 H), 1.21 - 1.10 (m, 6 H), 0.97 (s, 6 H); MS: 1051.5 (M+H⁺)。

30

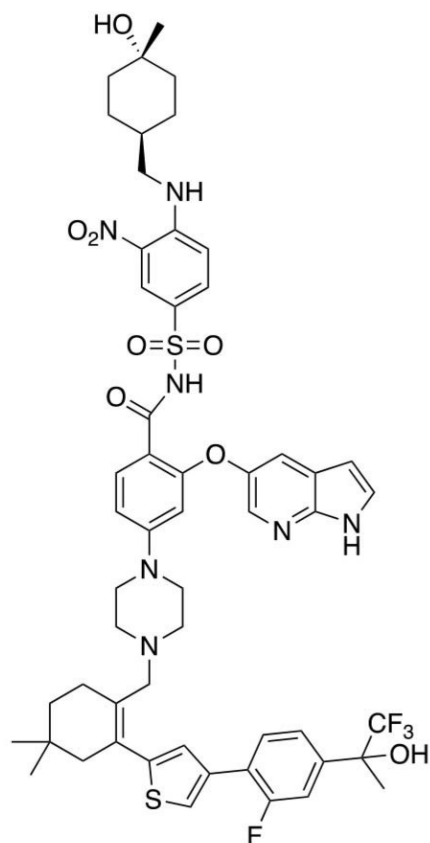
40

【0 5 4 1】

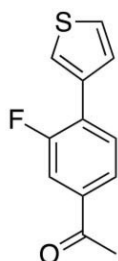
実施例78: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(2-フルオロ-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフエン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((((((

50

【化 2 1 7】



【化 2 1 8】



乾燥された250 mL丸底フラスコ中で、1-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)エタン-1-オン(3 g、13.82 mmol)、チオフェン-3-イルボロン酸(2.30 g、17.97 mmol)及び Na_2CO_3 (4.40 g、41.5 mmol)を、アルゴンガス保護下で、1,4-ジオキサン(100 mL)と水(20 mL)に溶解し、溶液を得て、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.13 g、1.382 mmol)を加え、反応混合物を100℃に加熱し、12時間反応させた。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和 NaHCO_3 (50 mL)を加え、そして、酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキ

して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキ

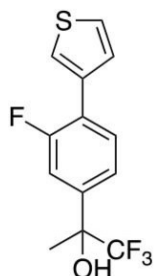
サン（１：１０）で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物（２．５ｇ、８２％）を得た。
 ^1H NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ８．０６ - ８．００（m，１ H），７．９０（t， J = ８．０ Hz，１ H），７．８５ - ７．７８（m，２ H），７．７２（dd， J = ５．０，３．０ Hz，１ H），７．５９（d， J = ５．１ Hz，１ H），２．６０（s，３ H）；MS：２２１．４（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

【０５４４】

ステップＢ：１，１，１－トリフルオロ－２－（３－フルオロ－４－（チオフェン－３－イル）フェニル）プロパン－２－オール

【化２１９】

10



【０５４５】

20

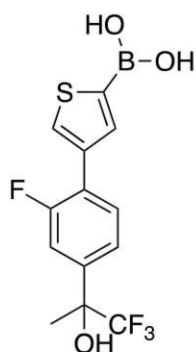
乾燥された２５０ mL 丸底フラスコ中で、１－（３－フルオロ－４－（チオフェン－３－イル）フェニル）エタン－１－オン（ステップＡ、５００ mg、２．２７ mmol）とトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（６４６ mg、４．５４ mmol）を、アルゴンガス保護下で、無水THF（２０ mL）に溶解し、溶液を得て、TBAF（１．１９ g、４．５４ mmol）を加え、反応混合物を室温で１２時間攪拌した。発揮物を除去した後、残渣をシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン（１：１０）で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物（５６０ mg、８５％）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ７．９１ - ７．８６（m，１ H），７．７５（t， J = ８．４ Hz，１ H），７．６８（dd， J = ５．０，３．０ Hz，１ H），７．５２（dt， J = ５．０，１．４ Hz，１ H），７．５０ - ７．４２（m，２ H），６．７７（s，１ H），１．７１（s，３ H）；MS：２９１．２（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

30

【０５４６】

ステップＣ：（４－（２－フルオロ－４－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロリン－２－イル）フェニル）チオフェン－２－イル）ボロン酸

【化２２０】



40

【０５４７】

火力乾燥した１００ mL 丸底フラスコ中で、０℃で、１，１，１－トリフルオロ－２－（３－フルオロ－４－（チオフェン－３－イル）フェニル）プロパン－２－オール（ス

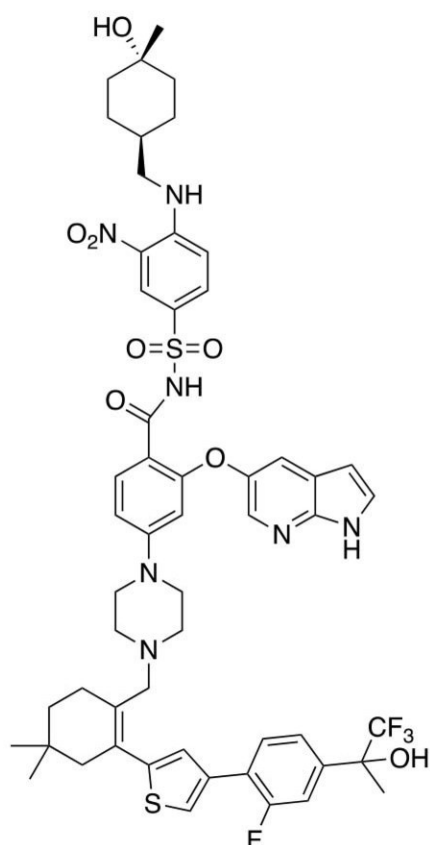
50

テップB、290 mg、1 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水THF (10 mL)に溶解し、溶液を得て、0℃で、LDA (1.5 mL、2 MのTHF溶液、3 mmol)を加え、混合物を1時間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル (564 mg、3 mmol)を滴下し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、16時間攪拌した。MeOH (10 mL)を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をNH₄Cl水溶液とEAで分液した。水層をEAで二回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 335.1 (M + H⁺)。

【0548】

ステップD: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2-フルオロ-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例78)

【化221】



【0549】

ステップCから得られた化合物を原料とし、実施例62の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(50 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1 H), 8.60 - 8.50 (m, 2 H), 8.08 - 8.03 (m, 1 H), 7.82 - 7.77 (m, 2 H), 7.74 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.57 - 7.42 (m, 5 H), 7.29 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.26

(s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.33 - 3.28 (m, 2 H), 3.17 - 3.10 (m, 4 H), 3.06 (s, 2 H), 2.39 - 2.30 (m, 4 H), 2.29 - 2.20 (m, 2 H), 2.14 (s, 2 H), 1.79 - 1.64 (m, 6 H), 1.61 - 1.51 (m, 2 H), 1.46 - 1.31 (m, 4 H), 1.21 - 1.07 (m, 5 H), 0.97 (s, 6 H); MS: 1075.8 (M+H⁺).

【0550】

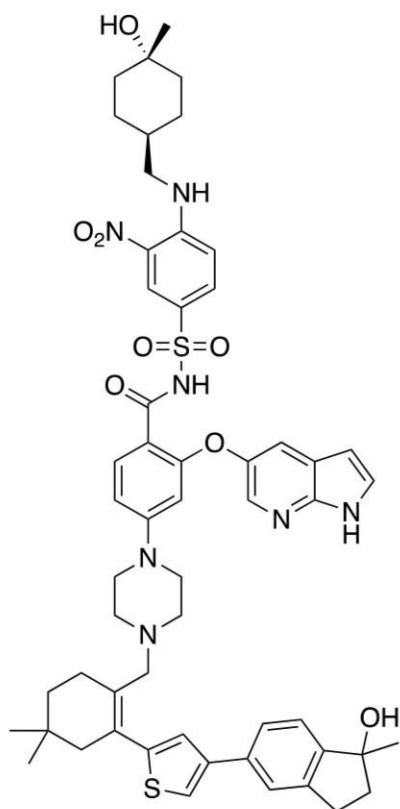
実施例 79: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

10

【化222】

20

30



【0551】

実施例 69 の作製と実質的に同スキームを使用して、黄色固体状の実施例 (48 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1 H), 8.56 - 8.43 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 4 H), 7.32 - 7.25 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.29 - 3.23 (m, 2 H), 3.14 - 3.07 (m, 4 H), 3.03 (s, 2 H), 2.96 - 2.85 (m, 1 H), 2.80 - 2.68

40

50

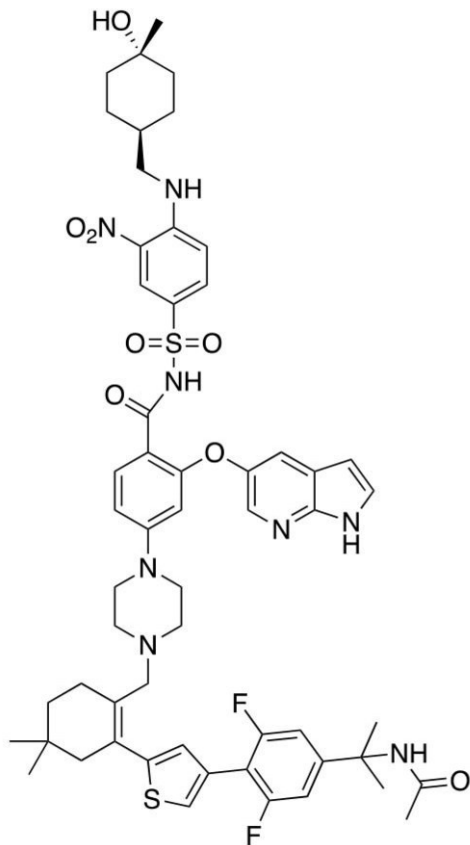
(m, 1 H), 2.35 - 2.26 (m, 4 H), 2.25 - 2.17 (m, 2 H), 2.12 (s, 2 H), 2.05 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.74 - 1.60 (m, 3 H), 1.58 - 1.49 (m, 2 H), 1.41 - 1.36 (m, 5 H), 1.36 - 1.28 (m, 2 H), 1.18 - 1.10 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.94 (s, 6 H); MS: 1015.6 (M+H⁺).

【0552】

実施例 80: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(4-(2-アセトアミドプロパン-2-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

10

【化223】



20

30

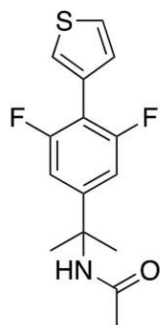
【0553】

ステップ A: N-(2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)アセトアミド

40

50

【化 2 2 4】



10

【0 5 5 4】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、25℃で、2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(実施例 62 のステップ B と同じスキームで作製され、100 mg、0.393 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水アセトニトリル(5 mL)に溶解し、溶液を得た。硫酸(386 mg、3.93 mmol)を加え、反応混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に NaHCO₃ 水溶液(10 mL)をゆっくりと加え、そして、酢酸エチル(20 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、それをシリカゲルカラムにローディングし、酢酸エチルとヘキサン(1:2)で溶出させ、灰白色固体状の標記化合物(100 mg、86%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1 H), 7.80 - 7.73 (m, 1 H), 7.72 - 7.64 (m, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 1 H), 7.07 (d, J = 10.2 Hz, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H); MS: 296.3 (M+H⁺)。

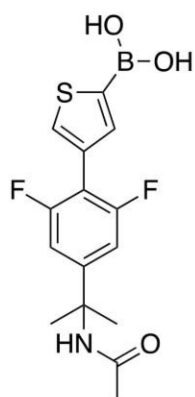
20

【0 5 5 5】

ステップ B: (4-(4-(2-アセトアミドプロパン-2-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸

30

【化 2 2 5】



40

【0 5 5 6】

火力乾燥した 100 mL 丸底フラスコ中で、0℃で、N-(2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)アセトアミド(ステップ A、200 mg、0.68 mmol)を、アルゴンガス保護下で、無水 THF (10 mL)に溶解し、溶液を得て、0℃で、LDA (1 mL、2 M の THF 溶液、2 mmol)を加え、混合物を 1 時間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピルエステル(382

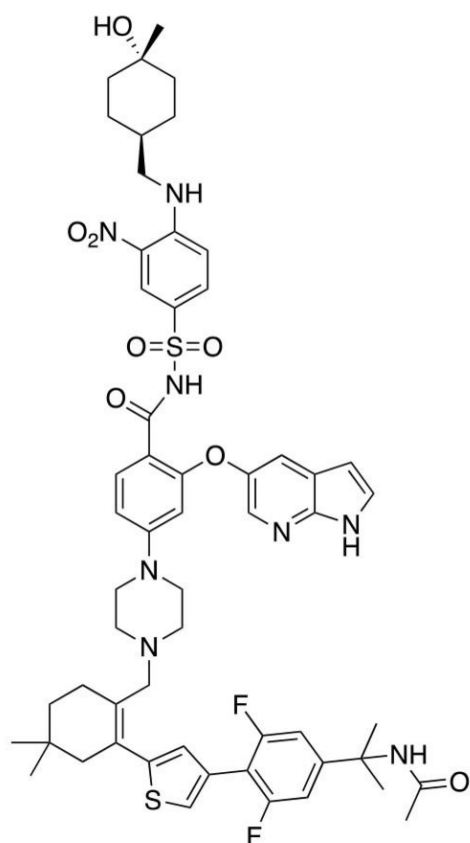
50

mg、2.03 mmol)を滴下し、反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、そして、徐々に室温まで昇温し、16時間攪拌した。MeOH(10 mL)を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をNH₄Cl水溶液とEAで分液した。水層をEAで二回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 340.1 (M+H⁺)。

【0557】

ステップC: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(4-(2-アセトアミドプロパン-2-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例80)

【化226】



【0558】

ステップBから得られた化合物を原料とし、実施例62の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(30 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1 H), 8.59 - 8.47 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.55 - 7.44 (m, 3 H), 7.10 - 6.99 (m, 4 H), 6.70 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.30 - 3.23 (m, 2 H), 3.14 - 3.07 (m, 4 H), 3.05 - 2.98 (m, 2 H), 2.36 - 2.25 (m, 4 H), 2.24 - 2.17 (m, 2 H), 2.11 (s, 2 H),

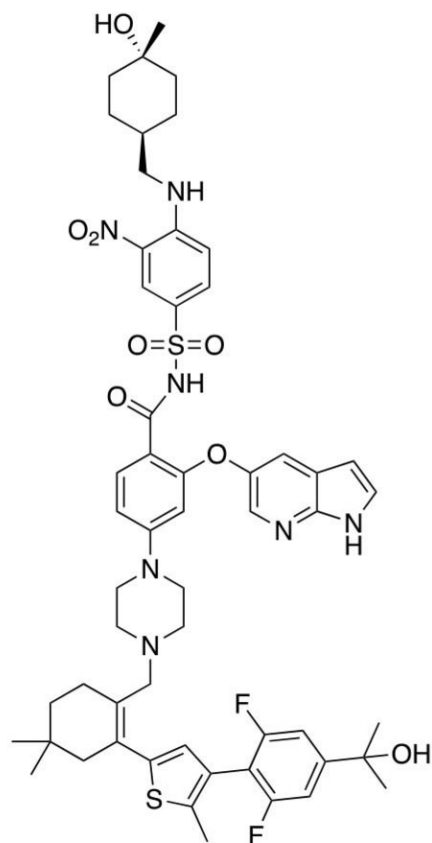
1.84 (s, 3 H), 1.74 - 1.59 (m, 3 H), 1.58 - 1.47 (m, 8 H), 1.42 - 1.28 (m, 4 H), 1.19 - 1.04 (m, 5 H), 0.93 (s, 6 H); MS: 1078.2 (M+H⁺).

【0559】

実施例 81: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシプロリン-2-イル)フェニル)-5-メチルチオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

10

【化227】



20

30

【0560】

実施例 63 の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例 (30 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H), 8.60 - 8.41 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.38 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.69 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.12 - 3.03 (m, 6 H), 2.34 - 2.25 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.21 - 2.15 (m, 2 H), 2.11 - 2.04 (m, 2 H), 1.7

40

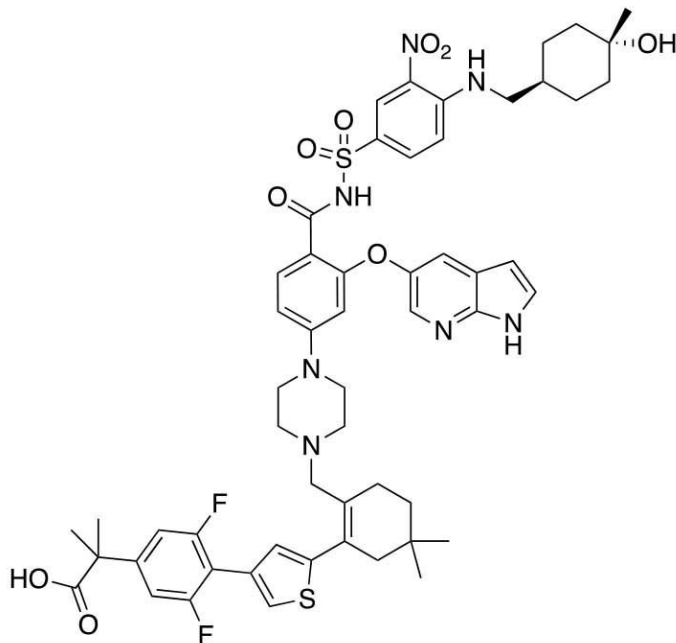
50

4 - 1.62 (m, 3 H), 1.58 - 1.49 (m, 2 H), 1.43 (s, 6 H), 1.40 - 1.28 (m, 4 H), 1.18 - 1.10 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H); MS: 1053.5 (M+H⁺).

【0561】

実施例 82: 2-(4-(5-(2-(4-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)カルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)チオフエン-3-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸

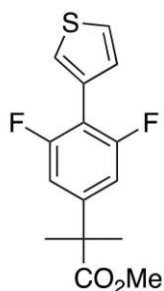
【化228】



【0562】

ステップ A: 2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフエン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパノエート

【化229】



【0563】

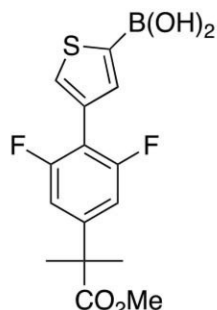
15-20℃で、2-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフエン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパン酸(実施例74のステップD、500 mg、1.77 mmol)のMeOH(15 mL)とDMF(1 mL)との混合溶媒溶液に、SOCl₂(1.05 g、8.86 mmol)を滴下し、そして、反応混合物を室温で6時間攪拌し

た。発揮物を除去した後、得られた混合物をEAで処理し、sNaHCO₃水溶液と塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム（ヘキサン：EA、10：1）によってそれを精製し、黄色油状の標記化合物（300 mg、57%）を得た。MS： 297.2（M+H⁺）。

【0564】

ステップB：（4-（2，6-ジフルオロ-4-（1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル）フェニル）チオフェン-2-イル）ボロン酸

【化230】



10

【0565】

アルゴンガス保護下で、0℃で、2-（3，5-ジフルオロ-4-（チオフェン-3-イル）フェニル）-2-メチルプロパノエート（ステップA、120 mg、0.41 mmol）とホウ酸トリイソプロピルエステル（152 mg、0.81 mmol）の無水THF（10 mL）溶液に、LDA（410 μL、0.81 mmol）を加え、そして、反応混合物を室温で1時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物（粗製物）を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS： 341.1（M+H⁺）。

20

【0566】

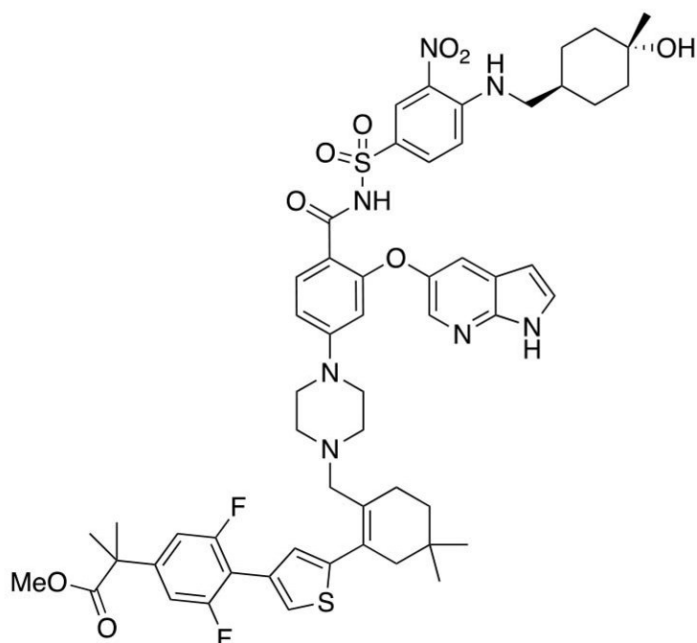
ステップC：2-（4-（5-（2-（（4-（3-（（1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（（（4-（（（（1r，4r）-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル）メチル）アミノ）-3-ニトロフェニル）スルホニル）カルバモイル）フェニル）ピペラジン-1-イル）メチル）-5，5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）チオフェン-3-イル）-3，5-ジフルオロフェニル）-2-メチルプロパノエート

30

40

50

【化 2 3 1】



10

20

【0 5 6 7】

アルゴンガス保護下で、(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸(ステップB、79 mg、粗製物)のジオキサン(15 mL)と水(3 mL)との混合溶媒溶液に、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例21のステップBと同じスキームで作製され、100 mg、0.116 mmol)、PdCl₂(dppf)(8.46 mg、0.012 mmol)及びNa₂CO₃(36.8 mg、0.347 mmol)を加え、そして、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。室温まで冷却し揮発物を除去した後、シリカゲルカラム(ヘキサン：EA、1：4)によって残渣を精製し、黄色油状の標記化合物(50 mg、2ステップ収率40%)を得た。MS：1081.3 (M+H⁺)。

30

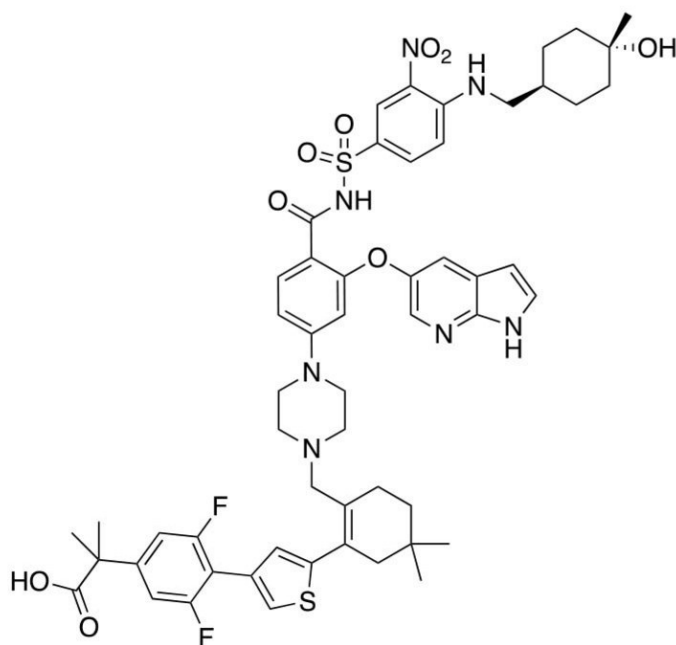
【0 5 6 8】

ステップD：2-(4-(5-(2-((4-(3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(4-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)カルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)チオフェン-3-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸(実施例82)

40

50

【化 2 3 2】



10

20

【0569】

アルゴンガス保護下で、2-((4-(5-(2-((4-(3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-(3-((1s,4s)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)カルバモイル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)チオフェン-3-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルプロパノエート(ステップC、50 mg、0.046 mmol)のMeOH(4 mL)とTHF(4 mL)との混合溶媒溶液に、3N NaOH(4 mL)を加え、そして、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、1N HClでpHを4-5に調節し、DCMで二回抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(8 mg、16%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68(s, 1H), 8.62-8.50(m, 2H), 8.06(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57-7.46(m, 3H), 7.21-7.01(m, 4H), 6.73(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.28(s, 1H), 3.30-3.26(m, 2H), 3.18-3.01(m, 6H), 2.40-2.19(m, 6H), 2.17-2.07(m, 2H), 1.64(dd, J = 55.5, 12.8 Hz, 6H), 1.51(s, 6H), 1.46-1.28(m, 5H), 1.13(s, 3H), 0.95(s, 6H); MS: 1067.2 (M+H⁺)。

30

40

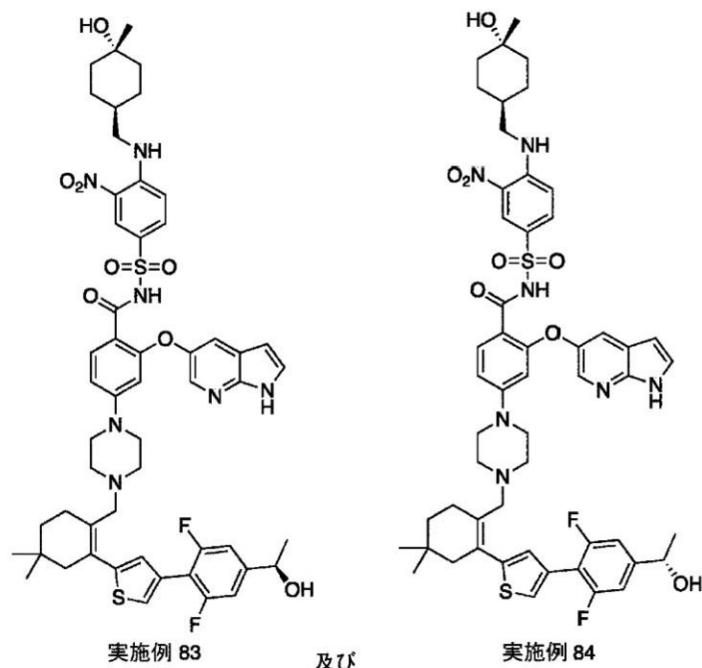
【0570】

実施例83及び84: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-((R)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(3-((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例83)、及び2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリ

50

ジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(
(S)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシ
クロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-(
(1*r*,4*r*)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3
-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例84)

【化233】



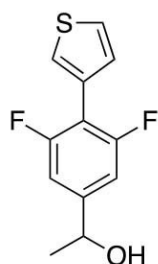
10

20

【0571】

ステップA: 1-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)エ
タン-1-オール

【化234】



30

【0572】

0℃で、1-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)エタン
-1-オン(実施例69のステップA、22g、92mmol)のTHF(200m
L)溶液に、NaBH₄(3.49g、92mmol)を少量ずつ加え、そして、反応
混合物を室温で16時間攪拌した。0.5N HClで反応をクエンチし、得られた混合
物を塩水とEAによって分離し、水層をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗
浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(20.5g、粗
製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 223.1
(M-H₂O+H⁺)。

40

【0573】

ステップB: (4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)
チオフェン-2-イル)ボロン酸

50

【化 2 3 5】



10

【 0 5 7 4 】

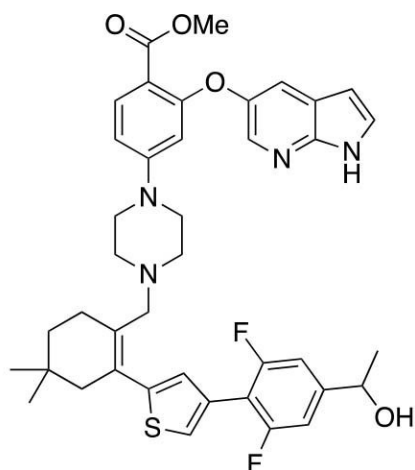
アルゴンガス保護下で、0℃で、1-(3,5-ジフルオロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)エタン-1オール(ステップA、2g、粗製物)とホウ酸トリイソプロピルエステル(4.7g、24.97 mmol)の無水THF(50 mL)溶液に、LDA(12.5 mL、2MのTHF溶液、24.97 mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を0-10℃で2時間攪拌した。NH₄Cl水溶液を加えて反応をクエンチし、得られた混合物をEAで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状の標記化合物(粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 267.1 (M-H₂O+H⁺)。

20

【 0 5 7 5 】

ステップC：2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル

【化 2 3 6】



30

【 0 5 7 6 】

アルゴンガス保護下で、2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-ブromo-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(中間体1、2.5 g、4.52 mmol)のジオキサン(50 mL)と水(10 mL)との混合溶媒溶液に、(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)ボロン酸(ステップB、2 g、粗製物)、 K_2CO_3 (2.92 g、21.1 mmol)及び $PdCl_2(dppf)$ (515 mg、0.704 mmol)を加え、そして、反応混合物を100℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、得られた混合物を水

50

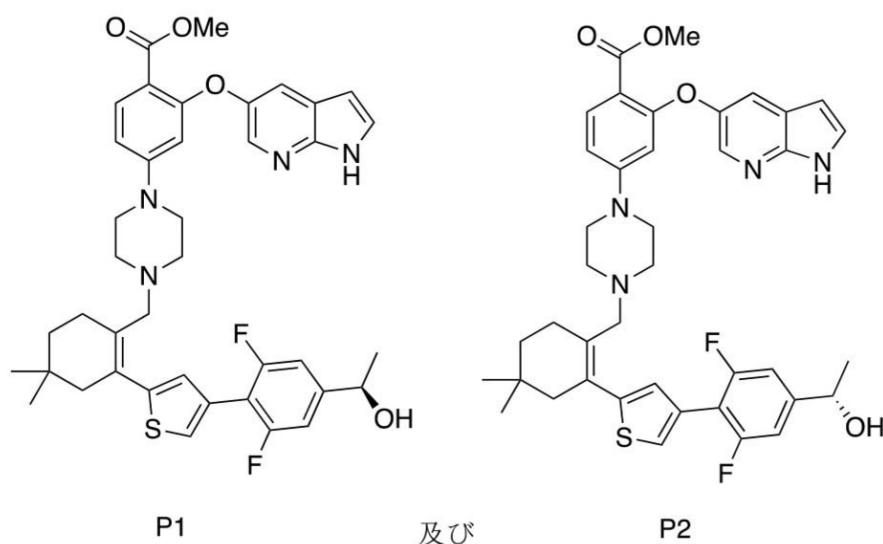
に入れ、E Aで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、シリカゲルカラム（E A：ヘキサン、3：1）によってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物（2.6 g、3ステップ収率52%）を得た。MS：713.9（ $\text{M} + \text{H}^+$ ）。

【0577】

ステップD：（R）-2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（2,6-ジフルオロ-4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル）チオフェン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル（P1）、及び（S）-2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（2,6-ジフルオロ-4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル）チオフェン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル（P2）

10

【化237】



20

30

【0578】

Lux Cellulose-4カラムを用い、2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（2,6-ジフルオロ-4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル）チオフェン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸メチル（ステップC、26.75 g）に対してキラルSFC分割を行い、黄色固体状の標記化合物（P1：8.72 g、99.8% ee、P2：9.91 g、98.1% ee）を得た。

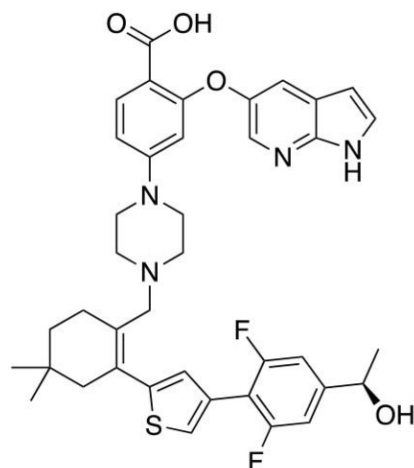
【0579】

ステップE：（R）-2-（（1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキシ）-4-（4-（（2-（4-（2,6-ジフルオロ-4-（1-ヒドロキシエチル）フェニル）チオフェン-2-イル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）安息香酸

40

50

【化 2 3 8】



10

【0580】

室温で、(R)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル(ステップDのP1、4.5 g、6.31 mmol)のMeOH(30 mL)とTHF(30 mL)との混合溶媒溶液に、3N NaOH(30 mL)をゆっくりと加え、反応混合物を40℃で6時間攪拌した。室温まで冷却した後、1N HClによって、得られた混合物のpHを3-4に調節し、DCMで二回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色固体状の標記化合物(4.4 g、粗製物)を得て、それを精製せずにそのまま次のステップに使用した。MS: 699.5 (M+H⁺)。

20

【0581】

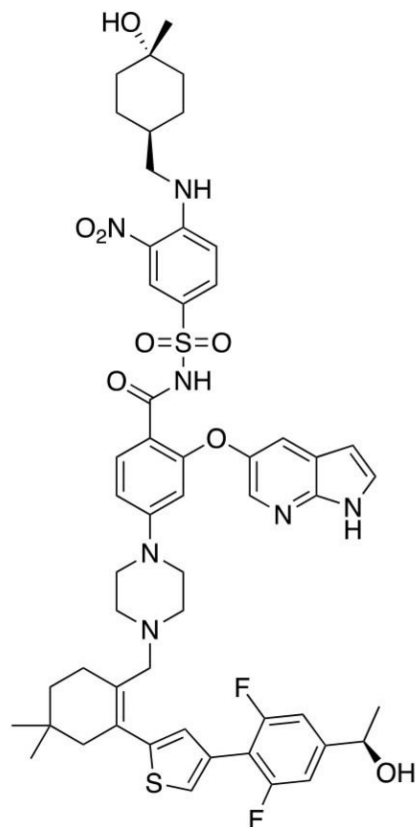
ステップF: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(R)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(R)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例83)

30

40

50

【化 2 3 9】



10

20

【0 5 8 2】

アルゴンガス保護下で、(R)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(ステップE、4 g、粗製物)の無水DCM(60 mL)溶液に、DMAP(1.75 g、14.31 mmol)、4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.97 g、5.72 mmol)、EDC(1.65 g、8.59 mmol)を少量ずつ加え、そして、反応混合物を20-25℃で16時間攪拌した。得られた混合物をDCM(50 mL)で希釈し、1N HCl(30 mL)と塩水(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、C18分取HPLCカラムによってそれを精製し、黄色固体状の標記化合物(2.5 g、2ステップ収率43%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1 H), 8.63 - 8.55 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.83 - 7.78 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.57 - 7.49 (m, 3 H), 7.18 - 7.07 (m, 4 H), 6.73 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 5.46 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.81 - 4.71 (m, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 3.31 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.18 - 3.09 (m, 4 H), 3.09 - 2.99 (m, 2 H), 2.38 - 2.27 (m, 4 H), 2.27 - 2.19 (m, 2 H), 2.16 - 2.11 (m, 2 H), 1.76 - 1.53 (m, 5 H), 1.44 - 1.31 (m, 7 H), 1.20 - 1

30

40

50

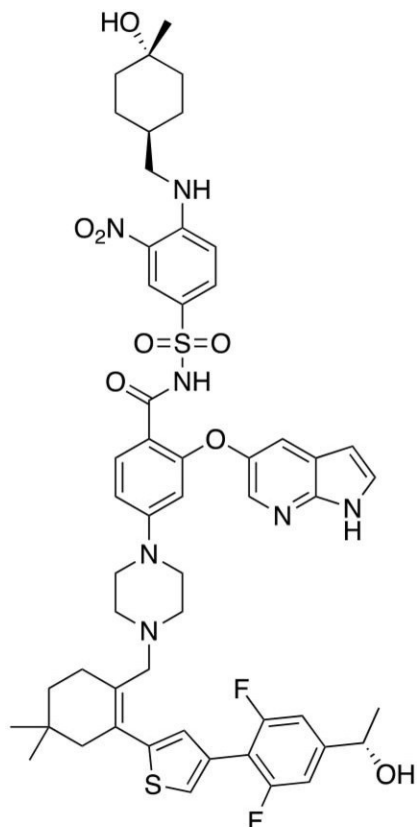
. 08 (m, 5 H), 0.95 (s, 6 H). MS: 1025.1 (M + H⁺).

【0583】

ステップG: 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((2-(4-(2,6-ジフルオロ-4-((S)-1-ヒドロキシエチル)フェニル)チオフェン-2-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1r,4r)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド(実施例84)

【化240】

10



20

30

【0584】

ステップDにおけるP2を原料とし、実施例83の作製と実質的に同じスキームを使用して、黄色固体状の実施例(185 mg、AcOHを含む塩形態、2ステップ収率25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1 H), 11.71 (s, 1 H), 8.64 - 8.51 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.59 - 7.46 (m, 3 H), 7.20 - 7.02 (m, 4 H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.46 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.84 - 4.66 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 3.32 - 3.26 (m, 2 H), 3.19 - 3.01 (m, 6 H), 2.39 - 2.18 (m, 6 H), 2.16 - 2.07 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 1.79 - 1.51 (m, 5 H), 1.44 - 1.30 (m, 7 H), 1.22 - 1.05 (m, 5 H), 0.95 (s, 6 H); MS: 1025.1 (M + H⁺).

40

50

【0585】

生物学の実施例

【0586】

Bcl-2 WT及びBcl-2 G101V阻害：

アッセイ条件：

アッセイ用プレート：Greiner Bio-One 655209、ブラック平底96ウェルプレート

アッセイ緩衝液：100 mMリン酸カリウム、pH 7.5、100 µg/mLウシγグロブリン、0.02%アジ化ナトリウム+0.01% Triton X（アッセイ前に加え）

アッセイ体積：100 µL

最終[DMSO] = 2.5%（2.5 µL化合物のDMSO溶液+97.5 µLタンパク質／トレーサー混合物又はトレーサーのみのアッセイ緩衝溶液）

インキュベーション時間：1時間

最終濃度：[Bcl2] = 20 nM、[Flu-BIM] = 5 nM

実験操作：

アッセイ溶液作製：（a）以下の濃度の複合物溶液（タンパク質+Flu-BIM）を作製した：20.5 nM Bcl2タンパク質と5.1 nM Flu-BIMとのアッセイ緩衝液、（b）陽性対照、即ちFlu-BIM（5.1 nM）を含まないアッセイ緩衝液を作製した。注意：その後これらの溶液を化合物溶液と混合した後、タンパク質とトレーサーの最終濃度がそれぞれ20 nMと5 nMになるように、この時点での濃度を調節した。

【0587】

濃度が10 mMである試験化合物のDMSO原液を作製した。これらの溶液によって、結合アッセイにおいて試験される各化合物の最高濃度のDMSO作動溶液を作製した（通常、最初のスクリーニングの場合、100 µM（最終濃度）を最高濃度とし、IC50値を確定した後に試験の濃度範囲を調整する必要がある）。

【0588】

化合物を3倍希釈し、合計11個の用量点にした。

【0589】

アッセイ用プレートに、2.5 µLの化合物を加えた。

【0590】

全ての対照ウェルと空白ウェルに、2.5 µLのDMSOを加えた。

【0591】

空白ウェルに97.5 µLのアッセイ緩衝液のみを加えた（これらのウェルは空白対照であり、アッセイ用プレートの間に使用される）。

【0592】

陽性対照ウェルに、トレーサーのみを含む溶液97.5 µLを加え、それは100%阻害に等しい。

【0593】

陰性対照ウェルに、97.5 µLの複合物溶液を加え、それは0%阻害に等しい。

【0594】

アッセイ用プレートの他のウェルに、97.5 µLの複合物溶液を加えた。

【0595】

アルミニウム箔でアッセイ用プレートを覆い、それをシェーカーに置いて約1時間インキュベートし、そして、マイクロプレートリーダーで偏光値をアッセイした：励起波長は485 nmであり、発光波長は530 nmであった。

【0596】

log（阻害剤）と応答変数の傾き（四つのパラメータ）に対するGraphpad Prism 8.2.1（mP値対化合物濃度）による非線形回帰フィッティングによつ

10

20

30

40

50

て、 IC_{50} 値を確定した。

【0597】

RS4、11Bcl-2-G101V、RS4、11Bcl-2-D103E、RS4、11Bcl-2-V156D及びRS4、11Bcl-2-G101V-D103E細胞は、南京科佰バイオサイエンス社（Cobioer Biosciences）から得た。細胞を、10% FBS、1% P/S及びピューロマイシン（ $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を含むRPMI-1640培地中で、 37°C 、5% CO_2 雰囲気下で培養した。

【0598】

CTGアッセイ：

細胞生存率に対する本開示の代表的化合物の影響を、CellTiter-Glo（登録商標）（CTG）発光細胞生存率アッセイ（米国Promega）を用いて、製造業者の明細書に従って確定した。培地から $95\mu\text{L}$ の細胞懸濁液（10000個の細胞／ウェル）を吸引して、96ウェルプレートに接種し、4時間培養した。ブランク培地によって各試験化合物を連続的に希釈し、 $5\mu\text{L}$ の化合物希釈液を細胞プレートの対応するウェルに加えた。試験化合物を加えた後、細胞を、 37°C 、5% CO_2 雰囲気下で3日間インキュベートした。3日後に、 $30\mu\text{L}$ のCTG溶液を細胞プレートの各ウェルに加え、内容物をオービタルシェーカーで2分間混合した。細胞プレートを室温下で15分間インキュベートしてシグナルを安定化させ、BioTekマイクロプレートリーダーでRLUを記録した。読み取り値をベクター細胞に対して正規化し、GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いて IC_{50} を計算した。

10

20

【0599】

MV-4-11細胞は、ミシガン大学から得た。細胞を、10% FBSと1% P/Sを含むRPMI-1640培地中で、 37°C 、5% CO_2 雰囲気下で培養した。

【0600】

CCK-8アッセイ：

細胞生存率に対する本開示の代表的化合物の影響を、細胞数測定キット-8（CCK-8）アッセイ（上海李記生物科技有限公司（Shanghai Life iLab Bio tech））を用いて、製造業者の明細書に従って確定した。各試験化合物を培地中で連続的に希釈し、 $100\mu\text{L}$ の化合物希釈液を細胞プレートの対応するウェルに加えた。培地から $100\mu\text{L}$ のMV-4-11細胞懸濁液（20000個の細胞／ウェル）を吸引して、96ウェルプレートに接種した。細胞を、 37°C 、5% CO_2 雰囲気下で3日間インキュベートした。3日後に、 $20\mu\text{L}$ のCCK-8溶液を細胞プレートの各ウェルに加え、1-4時間インキュベートした。 450nm でBioTekマイクロプレートリーダーを用いて読み取りを行った。読み取り値をベクター細胞に対して正規化し、GraphPad Prism 8ソフトウェアを用いて IC_{50} を計算した。

30

40

50

【表 2－1】

表 A:

実施例 #	Bcl-2 w.t. (FP, nM)	Bcl-2 G101V (FP, nM)	MV-4-11 (10%FBS, nM)	RS4;11-Bcl-2- G101V (10%FBS, nM)
1	15.74	32.74	27	1170
2	15.88	32.62	28	1300
3	27.66	45.65	214	3800
4	-	-	54	3250
5	-	-	79	3820
6	16.18	33.93	66	3940
7	-	-	209	4270
8	17.71	30.92	21	1440
9	-	-	167	5420
10	20.25	27.72	16	1040
11	20.87	37.58	54	2360
12	-	-	164	4030
13	-	-	25	1790
14	-	-	98	2660

【表 2－2】

15	27.55	65.11	466	8810
16	42.04	94.72	445	5630
17	30.92	49.48	262	4250
18	37.49	66.29	323	2040
19	24.58	40.91	138	980
20	-	-	>1000	>10000
21	27.07	64.24	323	3790
22	25.4	42.76	83	440
23	15.73	28.2	180	930
24	15.89	30.06	40	340
25	25.41	39.09	225	1810
26	26.37	57.79	246	2590
27	-	-	126	1040
28	20.66	47.03	276	1210
29	26.74	71.28	422	750
30	23.63	65.95	564	1440
31	25.98	59.24	147	880
32	15.85	25.67	80	560

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

33	23.88	33.12	6	630
34	41.14	47.93	18	1460
35	40.42	47.59	799	6160
36	36.28	46.21	36	570
37	20.47	34.89	11	290
38	20.15	35.4	28	1640
39	31.58	36	260	2310
40	40.24	43.41	45	3550
41	44.05	34.39	50	3230
42	38.66	50.67	26	480
43	21.15	33.67	8	280
44	31	46.26	31	830
45	33.81	48.98	57	1680
46	22.52	43.55	9	230
47	-	-	5	190
48	20.23	36.74	9	810
49	38.44	43.64	9	420
50	30.35	42.74	65	1950

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

51	35.5	45.51	52	1140
52	-	-	296	4990
53	27.76	36.62	9	430
54	22.76	33.24	7	270
55	31.15	47.53	72	1140
56	16.11	27.55	68	1910
57	-	-	1213	5810
58	20.11	34.13	178	3050
59	29.29	38.54	2	290
60	20.37	34.06	303	3410
61	-	-	107	3180
62	15.67	23.67	4	140
63	16.26	32.31	9	14
64	16.45	37.05	7	30
65	-	-	192	598
66	-	-	132	361
67	27.23	33.69	251	840
68	23.21	27.76	9	21

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

69	24.78	29.03	473	300
70	19.79	36.86	95	1460
71	15.43	20.3	12	330
72	20.54	26.98	12	440
73	23.7	25.19	8	490
74	38.47	30.21	52	230
75	19.2	34.34	118	1580
76	-	-	95	1700
77	-	-	25	490
78	16.76	33.24	59	580
79	15.8	22.14	11	170
80	15.64	23.4	111	420
81	34.58	102.7	270	1710
82	18.11	22.31	114	1270
83	-	-	2	20
84	-	-	7	70
ABT-199	15.15	25.64	38	2686
APG-2575	15.83	34.36	34	2428

10

20

30

40

50

【表 3】

表 B:

実施例 #	RS4;11-BCL2-V156D (10%FBS, nM)	RS4;11-BCL2-D103E (10%FBS, nM)
63	19	183
83	8	48
84	8	98
ABT-199	671	1514
APG-2575	324	516

【0601】

本発明を十分に説明した後、当業者であれば、本発明又はその任意の実施形態の範囲に影響を与えることなく、本発明が、条件、製剤及び他のパラメータの広範かつ同等な範囲内で実施できることを理解するであろう。

【0602】

本明細書に開示された本発明の明細書及び実施を考慮することにより、本発明の他の実施形態は当業者に明らかになるであろう。明細書と実施例は、単に例示的なものとみなされ、本発明の真の範囲及び本質は、添付の特許請求の範囲によって定義される。

【0603】

本明細書に援用される全ての特許と刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/075239

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 407/14(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/635(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61P 35/00(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) C07D;A61K;A61P 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) CNPAT; EPODOC; WPI; CNKI; STN(REGISTRY,CAPLUS):"B-cell leukemia 2", "BcL-2", pyrrolo[2,3-b]pyridin, piperazinyl, amino, sulfonyl, benzamide, structural search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 113444078 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 28 September 2021 (2021-09-28) claims 1-13; paragraph [0179], compound bcl-083; and table 4	1-46
Y	CN 108658983 A (SHENZHEN TARGETRX INC.) 16 October 2018 (2018-10-16) paragraphs [0009]-[0051], examples 1-7, and biological activity tests (1) to (4)	1-46
Y	CN 1906183 A (ABBOTT LABORATORIES) 31 January 2007 (2007-01-31) abstract; claims 1-9; page 67, lines 24-26; page 69, lines 28-30; page 70, lines 11-13; pages 103-104; and page 132, paragraphs 3-4	1-46
Y	CN 102947283 A (ABBVIE INC.) 27 February 2013 (2013-02-27) abstract; paragraphs [0001], [0008], [0137]-[0138], [0243]-[0252]; table 1; examples 40 and 62-63	1-46
Y	CN 102307872 A (ABBOTT LABORATORIES) 04 January 2012 (2012-01-04) abstract; paragraphs [0002], [0007], [0058]-[0059], [0127]-[0128], [0131]-[0132], and examples 479-481	1-46
Y	WO 2020088442 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 07 May 2020 (2020-05-07) claims 1-15; examples 1-82 and test examples 1-5	1-46
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 April 2022		Date of mailing of the international search report 05 May 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer WANG, Limin
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 86-(10)-53960198

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/075239

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020238785 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 03 December 2020 (2020-12-03) claims 1-14; examples 1-23 and test examples 1-3	1- 46
Y	CN 105026394 A (ABBVIE INC.) 04 November 2015 (2015-11-04) claims 1-7	1-46
Y	WO 2019185025 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 03 October 2019 (2019-10-03) claims 1-19; examples 1-50 and test examples 1-8	1-46
A	CN 110177788 A (SHANGHAI FOCHON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 August 2019 (2019-08-27) claims 1-24, examples 1-98, and table 2	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/075239

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.: **25-29**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claims 25-29 relates to methods for treatment of the living human or animal body as defined in PCT Rule 39.1(IV). This report is based on the subject matter of the use in manufacture of medicaments corresponding to the subject matter of aforementioned claims.
2. ☐ Claims Nos.:
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:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/075239

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113444078	A	28 September 2021	None			
CN	108658983	A	16 October 2018	JP	2020527166	A	03 September 2020
				EP	3626241	A1	25 March 2020
				WO	2019001383	A1	03 January 2019
				US	2020216442	A1	09 July 2020
				CN	110759908	A	07 February 2020
CN	1906183	A	31 January 2007	SI	1685119	T1	29 July 2016
				PT	2308812	E	26 May 2014
				SI	2308812	T1	30 May 2014
				DK	1685119	T3	13 June 2016
				PL	1685119	T3	30 September 2016
				US	2010022773	A1	28 January 2010
				EP	1685119	A1	02 August 2006
				ES	2569327	T3	10 May 2016
				WO	2005049593	A2	02 June 2005
				AU	2004290666	A1	02 June 2005
				ES	2461615	T3	20 May 2014
				HU	E028622	T2	28 December 2016
				ZA	200603823	B	31 October 2007
				EP	2308812	A2	13 April 2011
				TW	200526559	A	16 August 2005
				PT	1685119	E	17 June 2016
				CA	2546101	A1	02 June 2005
				WO	2005049594	A1	02 June 2005
				NZ	547160	A	27 November 2009
				PL	2308812	T3	29 August 2014
				DK	2308812	T3	02 June 2014
				BR	P10416602	A	30 January 2007
				EP	3048098	A1	27 July 2016
				ES	2697403	T3	23 January 2019
				IL	175609	D0	05 September 2006
				KR	20060114704	A	07 November 2006
				US	2005159427	A1	21 July 2005
				JP	2007511530	A	10 May 2007
CN	102947283	A	27 February 2013	DK	2550258	T3	07 December 2015
				PL	2550258	T3	29 January 2016
				ZA	201206837	B	29 May 2013
				MX	324643	B	20 October 2014
				IL	231702	D0	30 April 2014
				KR	20130040834	A	24 April 2013
				EP	2757105	A1	23 July 2014
				EP	2550258	A2	30 January 2013
				ES	2553143	T3	04 December 2015
				WO	2011119345	A2	29 September 2011
				RU	2015141713	A	28 December 2018
				TW	201623291	A	01 July 2016
				HK	1219092	A1	24 March 2017
				HR	P20151218	T1	01 January 2016
				SG	184094	A1	30 October 2012
				US	2011237553	A1	29 September 2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/075239

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HU E026241 T2	28 June 2016
		AU 2011229862 A1	20 September 2012
		MX 2012011086 A	21 March 2013
		RU 2012145298 A	27 April 2014
		NZ 602055 A	29 August 2014
		CA 2792276 A1	29 September 2011
		NZ 628298 A	27 November 2015
		CN 105218483 A	06 January 2016
		IL 221771 D0	02 December 2012
		TW 201139418 A	16 November 2011
		BR 112012024382 A2	08 August 2017
		RS 54388 B1	28 April 2016
		US 2012214796 A1	23 August 2012
		JP 2013523636 A	17 June 2013
		PT 2550258 E	30 November 2015
		EP 2957558 A2	23 December 2015
		HK 1200444 A1	07 August 2015
		SI 2550258 T1	29 January 2016
		SG 10201406608Y A	30 December 2014
		HK 1179614 A1	04 October 2013
		SM T201600016 B	25 February 2016
CN 102307872 A	04 January 2012	PE 20142316 A1	04 February 2015
		BR P10922771 A2	06 November 2018
		MX 2011005922 A	16 June 2011
		CR 20110351 A	27 October 2011
		KR 20170007486 A	18 January 2017
		EP 3666758 A1	17 June 2020
		WO 2010065865 A2	10 June 2010
		CL 2011001313 A1	07 October 2011
		IL 245889 D0	31 July 2016
		SG 10201500767R A	29 April 2015
		UY 32680 A	28 February 2011
		NZ 592801 A	30 August 2013
		IL 212960 D0	31 July 2011
		MX 363470 B	25 March 2019
		ME 02642 B	20 June 2017
		PH 12015502581 B1	12 November 2018
		SM T201600313 B	10 November 2016
		NZ 614305 A	27 March 2015
		CN 106008322 A	12 October 2016
		CA 2744711 A1	10 June 2010
		CR 20160269 A	16 August 2016
		SI 2376480 T1	28 October 2016
		AR 074510 A1	19 January 2011
		EP 2376480 A2	19 October 2011
		JP 2012511020 A	17 May 2012
		ES 2588374 T3	02 November 2016
		KR 20110103406 A	20 September 2011
		MY 158932 A	30 November 2016
		CY 1117929 T1	17 May 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/075239

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				RU	2011127402 A	10 January 2013
				PE	20120119 A1	18 March 2012
				UY	32305 A	30 July 2010
				EC	SP11011174 A	31 August 2011
				TW	201538482 A	16 October 2015
				IN	3524DELNP2011 A	06 April 2012
				HU	E029289 T2	28 February 2017
				RU	2013133800 A	27 January 2015
				DK	2376480 T3	12 September 2016
				PL	2376480 T3	30 December 2016
				TW	201029992 A	16 August 2010
				RS	55176 B1	31 January 2017
				AU	2009322219 A1	10 June 2010
				ZA	201103806 B	29 February 2012
				LT	2376480 T	12 September 2016
				PT	2376480 T	26 October 2016
				JP	2015129134 A	16 July 2015
				EP	3101019 A1	07 December 2016
WO	2020088442	A1	07 May 2020	HR	P20161085 T1	21 October 2016
				DO	P2011000152 A	31 October 2011
				EP	3858832 A1	04 August 2021
				KR	20210086680 A	08 July 2021
				BR	112021008323 A2	03 August 2021
				SG	11202104322Y A	28 May 2021
				US	2022002290 A1	06 January 2022
				AU	2019372640 A1	03 June 2021
				JP	2022506442 A	17 January 2022
				IL	282632 D0	30 June 2021
				CN	112888687 A	01 June 2021
				CA	3117849 A1	07 May 2020
				PH	12021550958 A1	29 November 2021
				EP	3978494 A1	06 April 2022
CN	105026394	A	04 November 2015	AU	2018226476 A1	27 September 2018
				US	2020331907 A1	22 October 2020
				GT	201500248 A	14 September 2017
				CY	1120862 T1	11 December 2019
				CL	2015002640 A1	18 March 2016
				JP	2016517406 A	16 June 2016
				ZA	201505203 B	27 July 2016
				SG	11201507363U A	29 October 2015
				AR	117768 A2	25 August 2021
				KR	20150130486 A	23 November 2015
				US	2017008891 A1	12 January 2017
				PT	2970257 T	25 October 2018
				HR	P20181403 T1	30 November 2018
				US	2018354952 A1	13 December 2018
				LT	2970257 T	25 September 2018
				JP	2021167330 A	21 October 2021
				CL	2018000353 A1	13 July 2018
				RS	57750 B1	31 December 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/075239

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
					IL	287315	D0	01 December 2021
					UY	35406	A	30 September 2014
					SG	10201908388U	A	30 October 2019
					DO	P2018000026	A	31 October 2018
					US	2014275082	A1	18 September 2014
					HU	E038983	T2	28 December 2018
					NZ	631701	A	26 May 2017
					CR	20150510	A	11 December 2015
					CN	107987075	A	04 May 2018
					CA	3110552	A1	02 October 2014
					US	2021403467	A1	30 December 2021
					HK	1220189	A1	28 April 2017
					IL	240010	D0	24 September 2015
					PL	2970257	T3	30 November 2018
					MX	2015011641	A	16 December 2015
					ES	2689679	T3	15 November 2018
					DK	2970257	T3	10 September 2018
					EP	2970257	A1	20 January 2016
					WO	2014158528	A1	02 October 2014
					BR	112015021115	A2	10 October 2017
					TW	201908316	A	01 March 2019
					PE	20191555	A1	24 October 2019
					EP	3415514	A1	19 December 2018
					JP	2020180145	A	05 November 2020
					US	2015299197	A1	22 October 2015
					RU	2015143917	A	18 April 2017
					JP	2019038820	A	14 March 2019
					UA	120035	C2	25 September 2019
					PE	20151555	A1	06 December 2015
					TW	201524976	A	01 July 2015
					RU	2018127315	A	13 March 2019
WO	2019185025	A1	03 October 2019	CN	111868059	A	30 October 2020	
CN	110177788	A	27 August 2019	EP	3565815	A1	13 November 2019	
					US	2019345156	A1	14 November 2019
					WO	2018127130	A1	12 July 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

F I

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

テーマコード (参考)

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,N
E,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 リー トンポー

中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0 0 0, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク
, シンフー ストリート 2 1 8, ビルディング ビー7, ユニット 7 0 1

(72)発明者 チェン チエンヨン

中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0 0 0, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク
, シンフー ストリート 2 1 8, ビルディング ビー7, ユニット 7 0 1

(72)発明者 リウ ファン

中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0 0 0, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク
, シンフー ストリート 2 1 8, ビルディング ビー7, ユニット 7 0 1

(72)発明者 チェン ハオ

中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0 0 0, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク
, シンフー ストリート 2 1 8, ビルディング ビー7, ユニット 7 0 1

(72)発明者 チャー シエンチャン

中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0 0 0, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク
, シンフー ストリート 2 1 8, ビルディング ビー7, ユニット 7 0 1

F ターム (参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ03 KK01 LL01 PP06

PP07 PP15

4C072 MM02 MM10

4C084 AA19 NA05 ZB26 ZB27

4C086 AA01 AA02 AA03 DA20 GA02 GA04 GA12 MA01 MA02 MA04

NA14 ZB26 ZB27