

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7274765号
(P7274765)

(45)発行日 令和5年5月17日(2023.5.17)

(24)登録日 令和5年5月9日(2023.5.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 249/06 (2006.01)

C 0 7 D 249/06 5 0 1

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 249/06 5 0 4

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 C S P

C 0 7 D 403/10 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/496(2006.01)

C 0 7 D 249/06 5 0 3

請求項の数 10 (全31頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-558628(P2020-558628)

(86)(22)出願日 平成30年12月25日(2018.12.25)

(65)公表番号 特表2021-525226(P2021-525226
A)

(43)公表日 令和3年9月24日(2021.9.24)

(86)国際出願番号 PCT/CN2018/123500

(87)国際公開番号 WO2019/205687

(87)国際公開日 令和1年10月31日(2019.10.31)

審査請求日 令和3年12月20日(2021.12.20)

(31)優先権主張番号 201810365880.0

(32)優先日 平成30年4月23日(2018.4.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 515188110

チャイナ ファーマシューティカル ユニ
バーシティ中華人民共和国, 江蘇省 2 1 1 1 6 9
, ナンジン, ジアンニン ディストリ
クト, ロンミアン アベニュー ナンバ
ー 6 3 9

(74)代理人 100082072

弁理士 清原 義博

(72)発明者 ヨウ, チードン

中華人民共和国 2 1 1 1 9 8 チャンス
ー ジアンニン ナンジン ロンミヤン・
アヴェニュー ナンバー 6 3 9

(72)発明者 グオ, シャオケ

中華人民共和国 2 1 1 1 9 8 チャンス
最終頁に続く

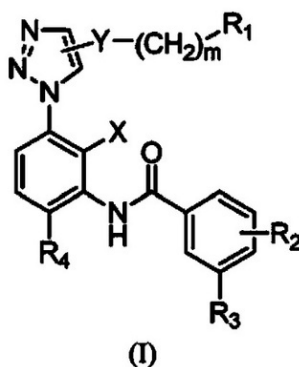
(54)【発明の名称】 フェニルトリアゾールMLL1-WDR5タンパク質間相互作用阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、

【化1】



式中、

Xは水素、メチル基、メトキシ基、又はハロゲンであり、

Yは-CH₂-, -O-, -S-, -CO-, -CH₂O-, -NR₅-, -CONR₆-,
又は-NR₇CO-であり、ここで、R₅、R₆、及びR₇はそれぞれ独立して、水素、
C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、フェニル基、又は置換フェニル基であ

り、前記置換フェニル基における置換基とはハロゲン、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、又はイミダゾリル基であり、

m は0～6であり、

R_1 は水素、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環、 $-NR_8COR_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、又は $-NR_{10}R_{11}$ であり、ここで、 R_8 は水素、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 ハロアルキル基、フェニル基、又は置換フェニル基であり、 R_9 はアミノ基、ヒドロキシル基、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、フェニル基、又は置換フェニル基、置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環であり、 R_{10} 、 R_{11} はそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_4 アルキル基、フェニル基、又は置換フェニル基、置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環であり、又は R_{10} と R_{11} は結合して窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環を形成し、フェニル基にある、または窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環にある置換基はハロゲン、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、又はイミダゾリル基であり、

R_2 は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、又はシアノ基であり、ここでフェニル基に対する R_2 の置換数は2または3であり、

R_3 はアミノ基、メチルアミノ基、アミノメチル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基、メルカプト基、又は $-CONH_2$ であり、

R_4 はN-メチルピペラジン、1,2-ジメチルピペラジン、又はN-メチルホモピペラジンである

ことを特徴とする化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

Xは水素、フッ素、塩素、又はメチル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

Yは $-NR_5-$ 、 $-CONR_6-$ 、又は $-NR_7CO-$ であり、 R_5 、 R_6 、及び R_7 はそれぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、プロピル基、シクロプロピル基、又はイソプロピル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

Yは $-NR_5-$ 、 $-CONR_6-$ 、又は $-NR_7CO-$ であり、 R_5 、 R_6 、及び R_7 はそれぞれ独立して、置換フェニル基であり、フェニル基にある置換基はメチル基、エチル基、イソプロピル基、 t -ブチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、シアノ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、又はイミダゾリル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

上記の置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環はアジリジン、アゼチジン、テトラヒドロピロール、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ラクタム、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、1,4-オキサゼパン、ヘキサヒドロピリダジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンであり、窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環にある置換基はハロゲン、メチル基、エチル基、アミノ基、 C_1-C_4 アルコキシ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、又はトリフルオロメチル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

R_1 は $-NR_8COR_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、又は $-NR_{10}R_{11}$ であり、 R_8 、 R

9、 R_{10} 、及び R_{11} は C_1-C_4 アルキル基であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

R_2 は、置換基がフッ素、塩素、臭素、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、又はシアノ基であり、ここでフェニル基に対する R_2 の置換数は3であることを特徴とする、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項9】

急性白血病の処置のための薬剤の調製における、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項10】

急性白血病は $MLL1$ 遺伝子再構成を伴う急性白血病であることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は医薬化学に関し、より詳しくは、フェニルトリアゾール $MLL1-WDR5$ タンパク質間相互作用阻害剤、その調製、及び医薬上の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒストンのメチル化が様々な生物学的プロセスにおいて重要な役割を果たし、エピジェネティック制御研究分野における研究に焦点を当てている。ヒストン $H3K4$ のメチルトランスフェラーゼ $MLL1$ 遺伝子転座と再構成によって混合型白血病($MLL1$ 、急性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病)が発症する場合がある。約10%の白血病患者には $MLL1$ 遺伝子の再構成が存在する。再構成の後、 $MLL1$ 遺伝子はタンパク質シャペロンに融合することにより、融合遺伝子が形成され、発がん性 MLL 融合タンパク質が発現される。融合タンパク質は、RNAポリメラーゼII($Pol II$)関連伸長因子と相互作用することで、転写伸長因子複合体($super elongation complex$, SEC)を構成することができる。その複合体は、 $Pol II$ により $MLL1$ が制御される Hox 遺伝子の異常な発現につながり、一連の深刻な結果を引き起こして白血病を誘発させる。

【0003】

$MLL1$ の遺伝子転座が単一对立遺伝子であり、野生型の $MLL1$ が存在する。野生型 $MLL1$ 対立遺伝子をノックアウトする場合には、 MLL 融合タンパク質だけでは白血病が誘発されず、 MLL 融合タンパク質によって白血病を誘発するには野生型 $MLL1$ の酵素活性が必要である。ゆえに、野生型 $MLL1$ の酵素活性を特異的に抑制することで白血病を処置することができる。

【0004】

$MLL1$ 単独により、 $H3K4$ メチル化に対する触媒活性は非常に弱く、且つモノメチル化しかもたらすことができず; $MLL1$ コア触媒複合体を形成すると酵素触媒活性が大幅に向上し、特に $H3K4me2$ に対する触媒活性が向上する。 MLL のC末端における WIN モチーフ部分は $WDR5$ 、 $RbBP5$ 、 $Ash2L$ 、 $DPY30$ に結合し、複合体を形成することができる。 $MLL1$ がC末端における WIN モチーフ部分を介して $WDR5$ と直接に相互作用し、 $MLL1SET$ の触媒領域と他のタンパク質複合体の相互作用を媒介する。 $WDR5$ をノックアウトする場合には、 $H3K4me2/3$ のレベルが低くなり、 Hox 遺伝子発現をダウンレギュレートする。

【0005】

よって、低分子阻害剤を使用して $MLL1-WDR5$ タンパク質間相互作用を妨げるこ

10

20

30

40

50

とは、MLL1の酵素活性を抑制し、Hox及びMeis-1の遺伝子発現をダウンレギュレートし、それにより白血病の進行を阻止する有効な方法である。

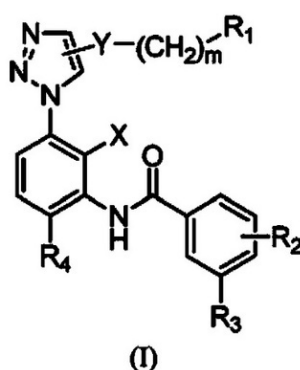
【発明の概要】

【0006】

本発明は、MLL1-WDR5タンパク質間相互作用を調節できる低分子化合物を開示する。その低分子化合物はMLL1-WDR5タンパク質間相互作用を妨げることにより、MLL1の酵素触媒活性を抑え、H3K4のメチル化レベル、及びHoxとMeis-1の遺伝子の発現レベルをダウンレギュレートすることで、白血病細胞のアポトーシスを誘導する。それゆえ、この化合物は白血病を処置するために使用することができる。本発明の化合物の構造を以下のように示す：

【0007】

【化1】



【0008】

式中、

Xは水素、メチル基、メトキシ基、又はハロゲンであり；

【0009】

Yは-CH₂-、-O-、-S-、-CO-、-CH₂O-、-NR₅-、-CONR₆-、又は-NR₇CO-であり、ここで、R₅、R₆、及びR₇はそれぞれ独立して、水素、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、フェニル基、又は置換フェニル基であり、置換基はハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、又はイミダゾリル基であり；

【0010】

mは0～6であり；

【0011】

R₁は水素、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、-CONH₂、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、フェニル基、置換フェニル基、置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環、-NR₈COR₉、-CONR₁₀R₁₁、又は-NR₁₀R₁₁であり；ここで、R₈は水素、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄ハロアルキル基、フェニル基、又は置換フェニル基であり；R₉はアミノ基、ヒドロキシル基、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、フェニル基、又は置換フェニル基、置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環であり；R₁₀、R₁₁はそれぞれ独立して、水素、C₁-C₄アルキル基、フェニル基、又は置換フェニル基、置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環であり、又はR₁₀とR₁₁は結合して窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環を形成し、前記置換基はハロゲン、C₁-C₄アルキル基、C₁-C₄アルコキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシル基、シアノ基、トリフルオロメチル基、又はイミダゾリル基であり；

【0012】

R_2 は二置換または三置換のためのハロゲン、 C_1-C_4 アルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、又はシアノ基であり；

【0013】

R_3 はアミノ基、メチルアミノ基、アミノメチル基、ヒドロキシル基、ヒドロキシメチル基、メルカプト基、又は $-CONH_2$ であり；

【0014】

R_4 は N -メチルピペラジン、1, 2-ジメチルピペラジン、又は N -メチルホモピペラジンである。

【0015】

X は水素、フッ素、塩素、又はメチル基であることが好ましい。

10

【0016】

Y は $-NR_5-$ 、 $-CONR_6-$ 、又は $-NR_7CO-$ であり； R_5 、 R_6 、及び R_7 はそれぞれ独立して、水素、メチル基、エチル基、プロピル基、シクロプロピル基、又はイソプロピル基であることが好ましい。

【0017】

Y は $-NR_5-$ 、 $-CONR_6-$ 、又は $-NR_7CO-$ であり； R_5 、 R_6 、及び R_7 はそれぞれ独立して、置換フェニル基であり、置換基はメチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、シクロプロピル基、メトキシ基、シアノ基、ハロゲン、トリフルオロメチル基、又はイミダゾリル基であることが好ましい。

20

【0018】

上記の置換または非置換の窒素含有、又は酸素含有3～7員の複素環はアジリジン、アゼチジン、テトラヒドロピロール、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ラクタム、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、モルホリン、1, 4-オキサゼパン、ヘキサヒドロピリダジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペラジンであり、置換基はハロゲン、メチル基、エチル基、フェニル基、ヒドロキシル基、アミノ基、ヒドロキシメチル基、又はアミノメチル基であることが好ましい。

【0019】

R_1 は $-NR_8COR_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、又は $-NR_{10}R_{11}$ であり、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は C_1-C_4 アルキル基であることが好ましい。

【0020】

30

R_2 は三置換のための置換体であり、フッ素、塩素、臭素、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、又はシアノ基であることが好ましい。

【0021】

本発明は、化合物（I）の薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物も含んでおり、これらは全て、化合物（I）と同じ医薬品効果がある。

【0022】

本発明は化合物（I）又はその薬学的に許容可能な塩、又は溶媒和物、及び一つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、及び賦形剤を含む医薬組成物を開示する。

【0023】

また、本発明は $MLL1-WDR5$ タンパク質間相互作用を抑制することによって $MLL1$ が媒介する疾患を処置するための薬剤の調製における化合物（I）、その薬学的に許容可能な塩、又は溶媒和物の使用を提供し、前記疾患は、例えば、 MLL 融合遺伝子型白血病であり、 $MLL1$ の酵素活性を抑制することによって処置できる。

40

【0024】

臨床的に使用される本発明化合物の用量は $0.01 \sim 1000 \text{ mg/日}$ であり、疾患の重症度又は剤形に応じてこの用量範囲外でもよい。

【0025】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、塩を形成するのに十分な塩基性官能基を含有することができる。代表的な塩は、無機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、及び硫酸塩であり；薬用有機酸塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、コハク酸塩

50

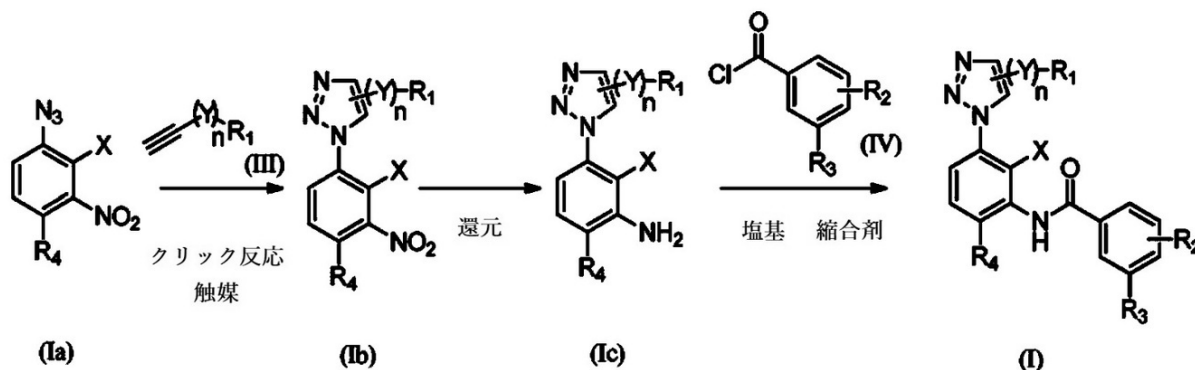
、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メシル酸塩、p-安息香酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩を含む。

【0026】

また、本発明は式(I)に係る化合物の調製方法を開示し、以下のステップを包含する：

【0027】

【化2】



10

【0028】

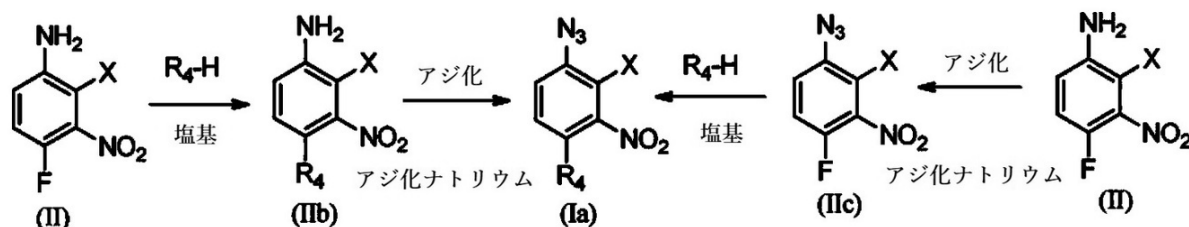
ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 、及び n は上記と同じである；

【0029】

ここで、中間体 Ia は以下の合成ルートによって得られる。

【0030】

【化3】



30

【0031】

以下には、本発明に係る薬理試験及び試験結果の一部が記載されている。

【0032】

MLL1の酵素活性はMLL1-WDR5タンパク質間相互作用によって決定され；MLL1の酵素活性はH3K4のメチル化レベルに影響する。MLL融合型白血病においては、H3K4のメチル化レベルが異常に高く、下流のHox及びMeis-1遺伝子発現が異常にアップレギュレートされる。MLL1-WDR5タンパク質間相互作用が抑制された場合には、MLL1の触媒活性が下がり、H3K4のメチル化レベルが低くなり、Hox及びMeis-1の遺伝子発現レベルがダウンレギュレートされ、白血病細胞の増殖が抑制される。

40

【0033】

ビフェニル化合物DDO-2084はMLL1-WDR5タンパク質間相互作用を抑制し、MLL1の酵素活性を下げ、Hox及びMeis-1の遺伝子発現をダウンレギュレートすることができる低分子阻害剤として報告されている(Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.)。本発明において、DDO-2084は陽性対照化合物として使用される。

【0034】

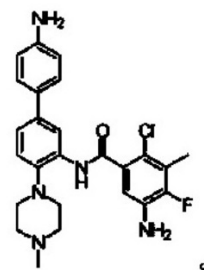
50

【表 1】

表 1 MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用に対する本発明の化合物の抑制活性及び関連する生物活性

実施例化合物 番号 ^a	MLL1-WDR5 PPI 抑制活性 (nM)	H3K4 のメチル化レ ベルを抑制？	Hox 及び Meis-1 の 遺伝子発現を ダウンレギュレート？
1	<80	有	有
2	<50	有	有
3	<10	有	有
4	<10	有	有
5	<10	有	有
6	<10	有	有
7	<10	有	有
8	<10	有	有
9	<50	有	有
10	<10	有	有
12	<80	有	有
13	<80	有	有
14	<10	有	有
15	<10	有	有
16	<10	有	有
17	<50	有	有
18	<50	有	有
19	<50	有	有
21	<80	有	有
22	<10	有	有
23	<50	有	有
24	<50	有	有
25	<50	有	有
DDO-2084 ^b	88.7 ± 4.9	有	有

^a化合物の構造は特定の実施例を参照する；^bDDO-2084の構造は以下である：



【0035】

表 1 に示されるように、本発明の化合物は MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用に対する比較的強い抑制活性を持っている。

【0036】

本発明の化合物の一部を用いて細胞レベルでの RT-PCR 試験を行い、本発明の化合物の一部が下流の Hox 及び Meis-1 遺伝子発現に対する抑制作用を起こすかどうかを実証する試験結果を表 1 に示す。試験結果に基づいて、MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用を抑制できる本発明の化合物は全て、下流の Hox 及び Meis-1 遺伝子発現を抑制できる。化合物の一部が細胞レベルで下流 Hox 及び Meis-1 遺伝子発現を

抑制する結果を図 1 に示す。図 1 に示されるように、 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ の本発明実施例 7 の化合物の抑制活性は、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の陽性対照化合物である DDO-2084 が Hoxa9 及び Meis-1 遺伝子発現の活性を抑制するレベルと同じレベルに達し、更に、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の実施例 7 は DDO-2084 より効果が優れていた。

【0037】

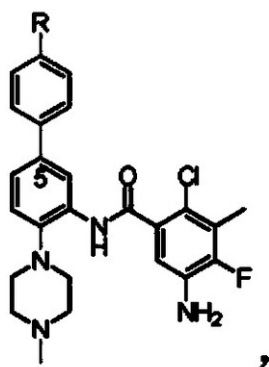
一方、本発明の化合物の一部を用いて細胞レベルでのウエスタンブロット試験を行い、本発明の化合物の一部が H3K4 のメチル化レベルを抑制できるかどうかを実証する試験結果を表 1 に示す。試験結果に基づいて、MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用を抑制できる本発明の化合物は全て、H3K4 のメチル化レベルをダウンレギュレートできる。化合物の一部が細胞レベルで MLL1 触媒活性を抑制する結果を図 2 に示す。図 2 に示されるように、実施例 7 は用量依存的に MLL1 の酵素活性を抑制することによって、H3K4me1/2/3 の発現量を減らし、 $10\text{ }\mu\text{m}$ の濃度で、実施例 7 は DDO-2084 より効果が優れていたことが確認できる。

【0038】

また、公開された論文 (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489. 以下「論文 1」という) は一連の MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用のビフェニル阻害剤を開示し、その構造を以下に示す：

【0039】

【化 4】

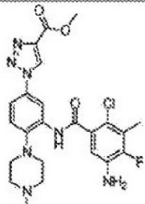
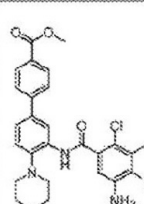
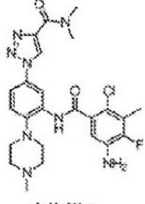
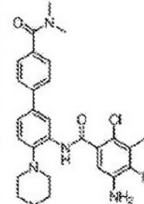
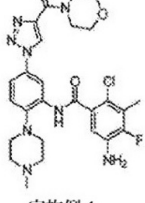
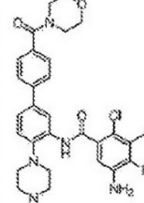
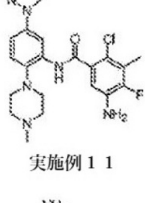
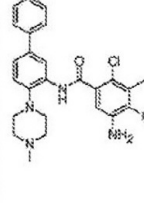
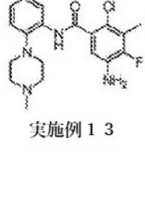
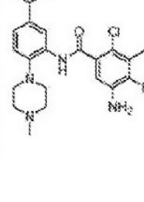


本発明の化合物は、二つのベンゼン環の結合構造を変化させ、代わりにトリアゾール基を 5 位に付けるという点で、上記構造と異なる。構造を変えることにより、本発明の化合物は水溶性を著しく向上させて毒性を弱くしつつ、本来の MLL1-WDR5 に対する抑制活性を保つ。溶解性と毒性を評価するために、論文 1 に記載されたビフェニル化合物の一部と報告されていないビフェニル化合物の一部を選択し、本発明の試験と同じ試験方法を用いて試験を行い、結果を以下に示す。

【0040】

【表 2 - 1】

表 2 本発明の化合物の一部と論文 1 に記載された化合物の一部における標的活性及び溶解性の比較

本発明の 実施例化合物 の番号と構造	MLL1-WDR5 PPI 抑制活性 (nM)	溶解性 (pH=7.4) µg/mL	論文(Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.)に記載され た化合物の一部の構造	MLL1-WDR5 PPI 抑制活性 (nM)	溶解性 (pH=7.4) µg/mL
 実施例 1	67.8	20	 実施例 1	70.0	1.9
 実施例 3	33.9	170	 実施例 3	73.0	21
 実施例 4	11.2	200	 実施例 4	55.6	27
 実施例 11	65.7	30	 実施例 11	47.9	3.1
 実施例 13	90.3	110	 実施例 13	88.7	9.5

【 0 0 4 1】

10

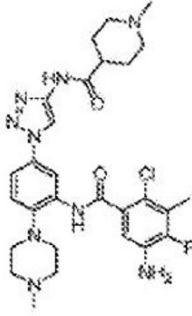
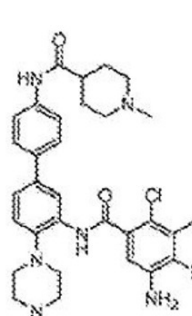
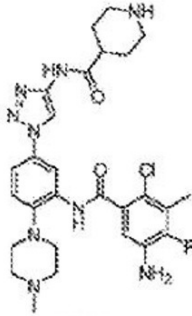
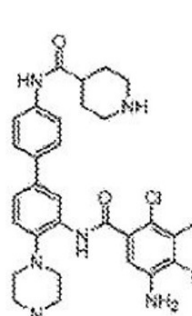
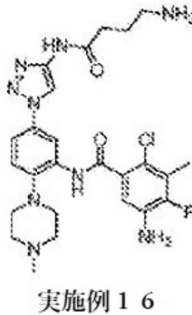
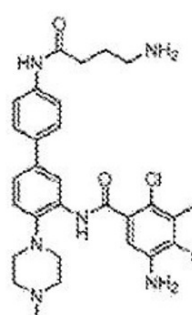
20

30

40

50

【表 2 - 2】

	6.0	630		6.5	54
	12.3	1235		8.5	125
	6.7	1303		7.6	110

【0042】

表2の化合物データ比較からみられるように、他の基は同じままで、本発明においてベンゼン環をトリアゾールと置き換えることによって、標的活性を保ち、且つ化合物の水溶性を大幅に向上させる。

【0043】

更に、本発明の化合物の一部の安全性を評価するために、マウスを用いた亜急性毒性試験を行った。本発明のトリアゾール化合物の一部（実施例4、6、7、16、及び22）及び論文1に記載された化合物のDDO-2113とDDO-2117を、各80mg/Kgを目安として、b a l b / c 雌マウス（1群あたり6匹）の腹腔内注射によって、10日間連続投与し、マウスの生存状態と平均体重の変化を観察した。図3に示されるように、本発明の化合物の一部（実施例4、6、7、16、及び22）を10日間連続投与した後、マウスの死亡例がなく、且つ体重が少し増え、同時に、論文（Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.）の化合物DDO-2113とDDO-2117を投与した後、80mg/KgのDDO-2113を5日間投与したマウスが全て死亡し、DDO-2117を投与したマウスの体重を大幅に減らした。投与後にマウスの生存状態と体重変化を比較することにより、本発明のフェニルトリアゾール化合物を投与した場合には、10日目までに死亡例がなく体重も少し増え、それに対して、ピフェニルシリーズ化合物であるDDO-2113とDDO-2117を投与した場

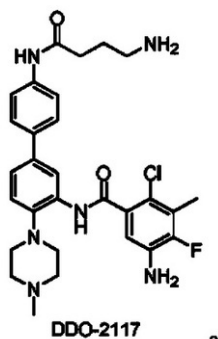
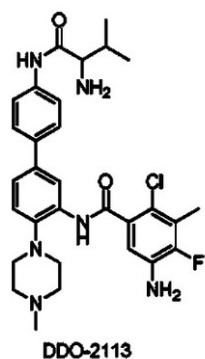
合には、死亡例が出て体重が減り、結果として本発明のフェニルトリアゾール化合物の良好な安全性を示す。

【 0 0 4 4 】

ここで、DDO-2113とDDO-2117は論文1に記載された化合物であり、その構造を以下に示す：

【 0 0 4 5 】

【化5】



10

【 0 0 4 6 】

一方、本発明の化合物の一部を用いて白血病細胞の抗増殖活性試験を行った。表3には、急性白血病細胞に対する本発明の化合物の一部の抗増殖活性の評価結果を示し、ここで、MV4-11はヒト急性単球性白血病細胞であり、Molm-13はヒト急性骨髄性白血病細胞であり、K562はヒト慢性骨髄性白血病細胞である。表3には、本発明化合物が各種の白血病細胞の増殖を抑制する良好な作用を持つことを示す。

20

【 0 0 4 7 】

30

40

50

【表 3】

表 3 白血病細胞に対する本発明化合物の一部の抗増殖活性

実施例化合物番号 ^a	GI ₅₀ /μM (MV-411)	GI ₅₀ /μM (Molm-13)	GI ₅₀ /μM (K562)
1	8.9±0.3	11.8±0.9	ND
3	44.6±1.3	22.8±5.5	>100
4	10.5±2.0	ND ^b	34.4±0.9
5	15.1±1.2	13.2±0.6	27.5±2.8
6	10.9±0.2	8.2±0.6	10.4±0.7
7	8.0±1.2	9.9±1.9	12.9±0.4
8	17.8±3.6	11.9±1.5	34.1±1.2
9	27.4±2.1	ND ^b	35.8±2.7
10	13.5±1.2	13.5±1.2	13.5±1.2
11	13.5±1.5	13.5±1.5	13.5±1.5
12	23.2±3.2	ND ^b	ND ^b
13	10.1±1.3	9.2±1.4	10.5±2.0
14	9.5±1.0	11.0±2.0	14.1±1.3
15	14.3±1.7	18.5±1.9	12.9±0.2
16	15.1±0.9	ND ^b	15.0±0.8
17	10.4±1.1	7.3±0.8	21.3±2.4
18	11.2±1.3	15.4±2.2	ND ^b
19	13.7±1.4	16.8±2.0	13.5±1.2
20	8.6±0.6	10.1±1.3	10.5±2.0
21	12.7±0.8	7.7±0.9	10.5±0.8
22	9.5±0.4	11.2±0.8	10.9±0.7
23	ND ^b	17.9±1.6	27.7±0.3
24	11.3±0.7	12.9±0.9	13.5±2.2
25	10.9±0.9	8.5±0.7	11.3±0.7
DDO-2084	17.7±2.3	ND ^b	50.5±5.5

^a化合物の構造は特定の実施例を参照する；^b「ND」は検出されなかったことを示す。

【0048】

本発明のフェニルトリアゾール化合物はMLL1-WDR5タンパク質間相互作用に対する強い抑制活性を有し、細胞レベルでのMLL1の触媒活性を減らし、Hox及びMeis-1の遺伝子発現をダウンレギュレートし、白血病細胞でアポトーシスを誘導することができる。また、本発明のフェニルトリアゾール化合物は優れた水溶性と医薬安全性を示し、白血病を処置するために使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】図1はRT-PCR試験によって試験される実施例7による細胞内にHox及びMeis-1の遺伝子発現をダウンレギュレートする結果を示す。

【図2】図2はウエスタンブロット試験によって試験される実施例7による細胞内でのMLL1酵素触媒活性への影響を示す。

【図3】図3は本発明の化合物の一部と論文1に記載された化合物の一部の毒性比較を示す。

【実施例】

【0050】

10

20

30

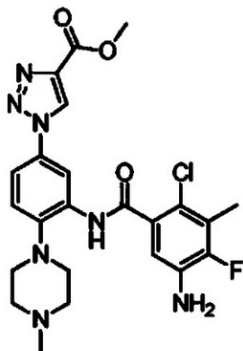
40

50

実施例 1

【0051】

【化6】



10

【0052】

メチル1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシラート(1)

【0053】

4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロアニリン(IIb)の調製。

20

【0054】

化合物4-フルオロ-3-ニトロアニリン(II)(6g, 38.4mmol)を50mLのアセトニトリルに溶解させ、N-メチルピペラジン(5.8g, 6.3mL, 57.6mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.5mL, 57.6mmol)をそこに添加し、その反応混合物を12時間加熱還流した。遠心脱水して得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=20：1)により精製することで、赤茶色の固形物を得た(8.9g, 97.8%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.06(d, J=8.6Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.69(d, J=8.5Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 2.70(t, J=4.4Hz, 4H), 2.27(br s, 4H), 2.09(s, 3H). m/z(EI-MS): 259.1[M+Na]⁺.

30

【0055】

1-(4-アジド-2-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン(IIa)の調製。

【0056】

化合物4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロアニリン(IIb)(4.0g, 17.0mmol)を100mLの2M/HClに溶解させ、0℃に冷却し、それに10mLの亜硝酸ナトリウム溶液(1.76g, 25.5mmol)を滴下し、0℃で30分間攪拌した。得られた混合物に10mLのアジ化ナトリウム溶液(2.2g, 34.0mmol)を滴下し、その混合物を0℃で30分間攪拌してから室温で2時間攪拌した。なお、pH=9~10の2M/NaOHを使用して生成物を沈殿させ、吸引濾過し、オーブンで乾燥させることで、赤茶色の固形物を得た(4.0g, 91.3%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.48(d, J=2.2Hz, 1H), 7.34-7.20(m, 2H), 2.85(t, J=4.7Hz, 4H), 2.31(t, J=4.8Hz, 4H), 2.11(s, 3H). m/z(EI-MS): 261.1[M-H]⁻.

40

【0057】

メチル1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシラート(IIb)の調製。

【0058】

化合物1-(4-アジド-2-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン(IIa)(1

50

0 g, 3.8 mmol) を 50 mL のメタノールに溶解させ、プロピオール酸メチル (0.96 g, 11.4 mmol)、ヨウ化銅 (0.07 g, 0.38 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL, 0.76 mmol) を添加し、その反応混合物を 48 時間加熱還流し、濾過し、濃縮し、酢酸エチルを用いてスラリー化することで、赤茶色の固形物を得た (0.8 g, 61.5%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11–8.01 (m, 1H), 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.35 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H). m/z (EI-MS): 369.2 [M+Na]⁺.

【0059】

メチル 1-(3-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシラート (Ic) の調製。

【0060】

化合物 1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシラート (Ib) (3.8 g, 12.0 mmol) は 50 mL のメタノールに溶解し、触媒量での Pd/C を添加し、水素ガスを導入する。その反応混合物を室温で 7 時間攪拌し、吸引濾過して濃縮することで、ピンクの固形物を得た (3.0 g, 78.9%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.35 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H). m/z (ESI-MS): 317.1763 [M+H]⁺.

【0061】

メチル 1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシラート (1) の調製。

【0062】

化合物メチル 1-(3-アミノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシラート (Ic) (1.7 g, 5.3 mmol) を 100 mL の無水ジクロロメタンに溶解させ、ピリジン (0.43 mL, 5.3 mmol) を添加し、氷水浴で 20 mL の 2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ニトロベンゾイルクロリド (1.6 g, 6.4 mmol) を含有するジクロロメタン溶液を滴下した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、吸引濾過し、オーブンで乾燥させることで、淡黄色の固形物を得た。その淡黄色の固形物 (2.6 g, 4.9 mmol) を酢酸エチルに溶解させ、二塩化スズ (5.5 g, 24.4 mmol) を添加した。得られた混合物を 3 時間加熱還流してから室温に冷却し、100 mL の酢酸エチルで希釈し、そして白いゲル状の物質が現れなくなるまで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和した。なお、その混合物を吸引濾過し、紫外線吸収がなくなるまで濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。紫外線吸収がなくなるまでろ液を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせる無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで、粗製生成物を得て、それを酢酸エチルを用いてスラリー化して吸引濾過することで、オフホワイトの固形物 1 を得た (2.3 g, 93.9%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52–9.45 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.00–2.90 (m, 4H), 2.51 (br s, 4H), 2.28 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H). (EI-MS): 502.9 [M+H]⁺.

【0063】

実施例 2

【0064】

10

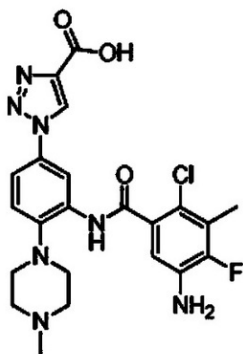
20

30

40

50

【化 7】



10

【0065】

1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(2)の調製。

【0066】

化合物メチル1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシラート(1)(2.3g, 4.6mmol)をTHFに溶解させ、水酸化リチウム(1M, 15mL)を添加した。その反応混合物を室温で8時間攪拌し、遠心脱水してTHFを除去し、2M塩酸で酸性化することで、白色の固形物1を得た(1.7g, 80.4%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.52-9.45(m, 2H), 8.69(s, 1H), 7.73(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.46(d, J=8.6Hz, 1H), 6.92(d, J=9.2Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.00-2.90(m, 4H), 2.50(br s, 4H), 2.28(d, J=2.6Hz, 3H), 2.24(s, 3H)。(EI-MS): 488.9 [M+H]⁺。

20

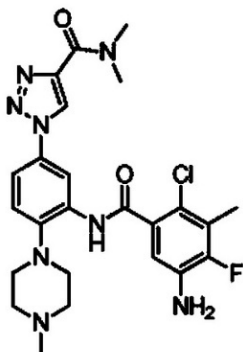
【0067】

実施例 3

30

【0068】

【化 8】



40

【0069】

1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N,N-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(3)の調製。

【0070】

化合物1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリ

50

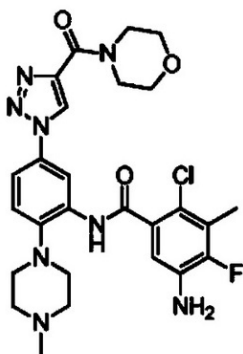
アゾール-4-カルボン酸 (2) (0.18 g, 0.36 mmol) を 10 mL の DMF に溶解させ、それに BOP (0.32 g, 0.72 mmol)、トリメチルアミン (0.10 g, 0.72 mmol) とジメチルアミノ塩酸塩 (58.7 g, 0.72 mmol) を添加し、室温で 4 時間攪拌した。その反応混合物を 50 mL の酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して DMF を除去した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、遠心脱水して有機溶媒を除去し、粗製生成物を得て、得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1) により精製することで、78.4% の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.11 (br s, 10H), 3.02 (s, 3H), 2.70–2.69 (m, 4H), 2.24 (d, J = 2.5 Hz, 3H). (EI-MS): 515.9 [M+H]⁺.

【0071】

実施例 4

【0072】

【化 9】



【0073】

5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ベンズアミド (4) の調製。

【0074】

この実施例を実施例 3 の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにモルホリンを使用した。67.5% の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.12 (br s, 8H), 2.69 (s, 3H), 2.26 (d, J = 2.6 Hz, 3H). (EI-MS): 558.9 [M+H]⁺.

【0075】

実施例 5

【0076】

10

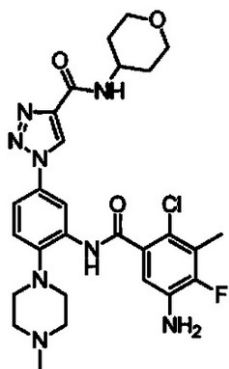
20

30

40

50

【化 10】



10

【0077】

1-((3-((5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(5)の調製。

【0078】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりに4-アミノテトラヒドロピランを使用した。82.9%の収率でオフホワイトの固形物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.26-9.24 (m, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.71 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.9-3.86 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.71 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.71 (s, 4H). (EI-MS): 572.0 [M+H] $^+$.

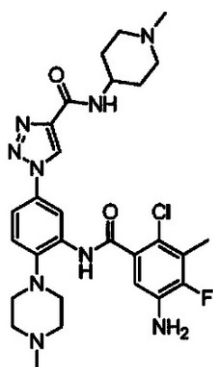
20

【0079】

実施例6

【0080】

【化 11】



30

【0081】

1-((3-((5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(6)の調製。

【0082】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりに4-アミノ-1-メチルピペリジンを使用した。49.9%の収率でオフホワイトの固形物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.65 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.6$

40

50

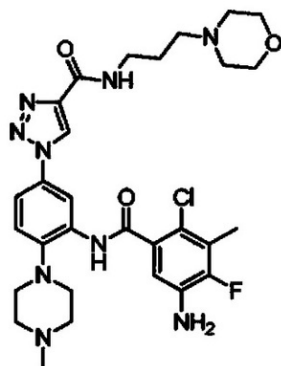
H z, 1 H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.78 (s, 1 H), 2.92 (t, J=4.6 Hz, 4 H), 2.82–2.78 (m, 2 H), 2.26 (d, J=2.7 Hz, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.07–1.86 (m, 4 H), 1.75–1.66 (m, 4 H). (EI-MS): 585.0 [M+H]⁺.

【0083】

実施例 7

【0084】

【化12】



10

【0085】

1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(7)の調製。

【0086】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにN-(3-アミノプロピル)モルホリンを使用した。94.2%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.85 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 7.71 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 3.62 (t, J=4.6 Hz, 4 H), 2.98–2.97 (m, 4 H), 2.63 (s, 4 H), 2.54 (s, 2 H), 2.46–2.36 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (d, J=2.6 Hz, 3 H), 1.74–1.70 (m, 2 H). (EI-MS): 615.1 [M+H]⁺.

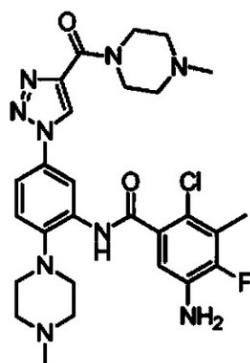
30

【0087】

実施例 8

【0088】

【化13】



40

50

【0089】

5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ベンズアミド(8)の調製。

【0090】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにN-メチルピペラジンを使用した。94.2%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.85 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.62 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.98-2.97 (m, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (d, J=2.6 Hz, 3H), 1.74-1.70 (m, 2H). (EI-MS): 571.0 [M+H]⁺.

10

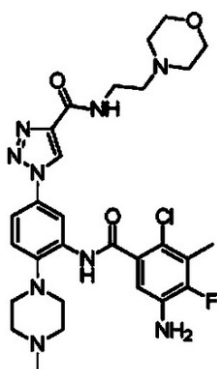
【0091】

実施例9

【0092】

【化14】

20



30

【0093】

1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(9)の調製。

【0094】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにN-(2-アミノエチル)モルホリンを使用した。72.5%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.56 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.58 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.96 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (d, J=2.6 Hz, 3H). (EI-MS): 601.0 [M+H]⁺.

40

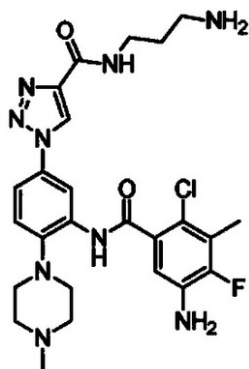
【0095】

実施例10

【0096】

50

【化 15】



10

【0097】

1 - (3 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - メチルベンゾイルアミノ) - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - N - (3 - アミノプロピル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド (10) の調製。

【0098】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりに1, 3 - プロピレンジアミンを使用した。64.5%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 6H), 2.98 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.14 (s, 2H). (EI-MS): 545.0 [M+H]⁺.

20

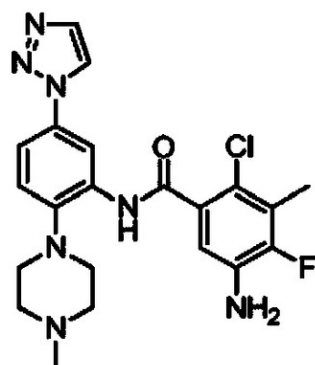
【0099】

実施例11

【0100】

【化 16】

30



40

【0101】

5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - メチル - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ベンズアミド (11)

【0102】

この実施例を実施例1の方法に従って調製し、プロピオール酸メチルの代わりにトリメチルシリルアセチレンを使用した。3つの反応ステップでオフホワイトの固形物を得た。3つの反応ステップの収率は23.8%である。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 8.76 - 8.68 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

50

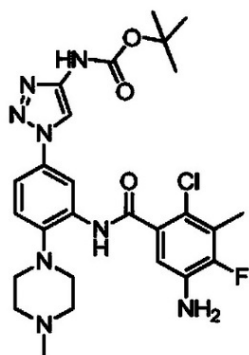
8.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.20 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.98 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). (EI-MS): 444.9 [M+H]⁺.

【0103】

実施例12

【0104】

【化17】



10

【0105】

Tert-ブチル(1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1,2,3-トリアゾール-4-イル)カルバメート(12)

【0106】

この実施例を実施例1の方法に従って調製し、プロピオール酸メチルの代わりにtert-ブチルエチニルカルバメートを使用した。3つの反応ステップでオフホワイトの固形物を得た。3つの反応ステップの収率は20.1%である。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.80 (dd, $J=19.7, 6.6$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.20 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.98 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). (EI-MS): 560.0 [M+H]⁺.

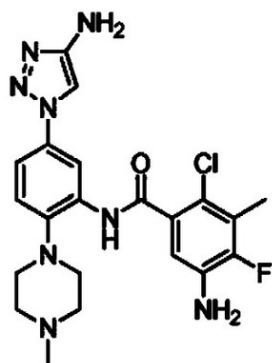
30

【0107】

実施例13

【0108】

【化18】



40

【0109】

50

5-アミノ-N-(5-(4-アミノ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド(13)

【0110】

Tert-ブチル(1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)カルバメート(12)(1.0g, 2.2mmol)を20mLのジクロロメタンに溶解させ、10mLのトリフルオロ酢酸をそこに添加した。その反応混合物を室温で1時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でpH=8~9に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、遠心脱水することで、87.3%の収率で灰色の固形物を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.49(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.25(dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 6.70(d, J=5.7Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.20(t, J=5.3Hz, 4H), 2.98(t, J=5.2Hz, 4H), 2.60(s, 3H), 2.39(s, 3H). (EI-MS): 459.9 [M+H]⁺.

10

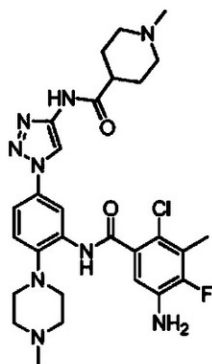
【0111】

実施例14

【0112】

20

【化19】



30

【0113】

N-(1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾロピリジン-4-イル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド(14)

【0114】

化合物5-アミノ-N-(5-(4-アミノ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド(13)(0.2g, 0.34mmol)を5mLのDMFに溶解させ、BOP(0.30g, 0.68mmol)、トリエチルアミン(0.09mL, 0.68mmol)、及び1-メチルピペリジン-4-カルボン酸(97.3mg, 0.68mmol)を添加した。その反応混合物を室温で4時間攪拌し、50mLの酢酸エチルで希釈し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄してDMFを除去した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、遠心脱水して有機溶媒を除去し、粗製生成物を得て、得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1)により精製することで、73.9%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.64(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.25(dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 6.87(d, J=7.5Hz, 1H), 6.69(d, J=5.7Hz, 1H),

40

50

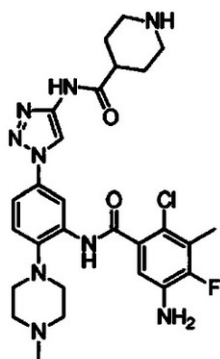
4.16 (s, 2H), 3.20 (t, J=5.3 Hz, 4H), 3.05–2.95 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.50–2.45 (m, 1H), 2.39–2.37 (m, 6H), 2.14–2.09 (m, 2H), 2.05–1.98 (m, 2H), 1.81–1.70 (m, 2H). (EI-MS): 485.1 [M+H]⁺.

【0115】

実施例 15

【0116】

【化20】



10

【0117】

N-(1-(3-(5-amino-2-chloro-4-fluoro-3-methylbenzoylamino)-4-(4-methylpiperidin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-4-carboxamide (15)

【0118】

この実施例を実施例 14 の方法に従って調製し、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸の代わりに4-ペリジンカルボン酸を使用した。88.7%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.26 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=23.8, 6.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.27–3.17 (m, 6H), 2.98 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.82–2.65 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.03–1.96 (m, 2H), 1.74–1.69 (m, 2H), 1.22 (s, 1H). (EI-MS): 571.1 [M+H]⁺.

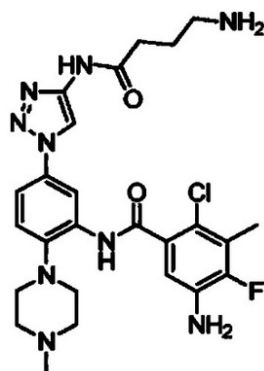
30

【0119】

実施例 16

【0120】

【化21】



40

【0121】

5-amino-N-(5-(4-(4-amino-4-methylpiperidin-1-yl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)piperidin-4-carboxamide

50

リアゾール-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド(16)

【0122】

この実施例を実施例14の方法に従って調製し、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸の代わりにγ-アミノ酪酸を使用した。88.7%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.25(dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 6.80(dd, J=21.4, 6.6Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 3.20(t, J=5.1Hz, 4H), 3.08-3.04(m, 2H), 2.98(t, J=5.1Hz, 4H), 2.60(s, 3H), 2.50(t, J=8.2Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.10-2.04(m, 2H), 1.19(s, 2H). (EI-MS): 545.0 [M+H]⁺.

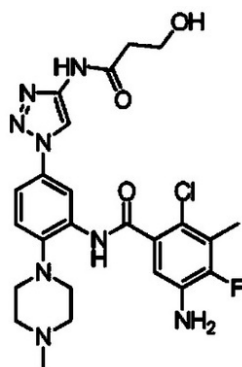
10

【0123】

実施例17

【0124】

【化22】



20

【0125】

5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-N-(5-(4-(3-ヒドロキシプロピオニルアミノ)-1H-1,2,3-リアゾール-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチルベンズアミド

30

【0126】

この実施例を実施例14の方法に従って調製し、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸の代わりに3-ヒドロキシプロピオン酸を使用した。84.9%の収率でオフホワイトの固形物を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.57(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.25(dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 6.80(dd, J=21.8, 6.6Hz, 2H), 4.36(t, J=5.0Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 3.83-3.79(m, 2H), 3.20(t, J=5.1Hz, 4H), 2.98(t, J=5.0Hz, 4H), 2.60(s, 3H), 2.39-2.35(m, 5H). (EI-MS): 532.1 [M+H]⁺.

40

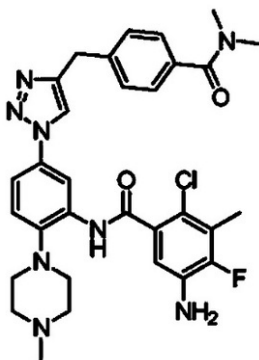
【0127】

実施例18

【0128】

50

【化 2 3】



10

【0129】

5-アミノ-2-クロロ-N-(5-(4-(4-(ジメチルアミノメチル)ベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド(18)

【0130】

この実施例を実施例1の方法に従って調製し、プロピオール酸メチルの代わりにN,N-ジメチル-4-(プロパ-2-イン-1-イル)ベンズアミドを使用した。3つの反応ステップでオフホワイトの固形物を得た。3つの反応ステップの収率は34.4%であった。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.49-8.44(m, 2H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.26(dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 6.75(d, J=5.9Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 3.88(d, J=1.2Hz, 2H), 3.20(t, J=5.1Hz, 4H), 3.0-2.95(m, 10H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 3H). (EI-MS): 606.1 [M+H]⁺.

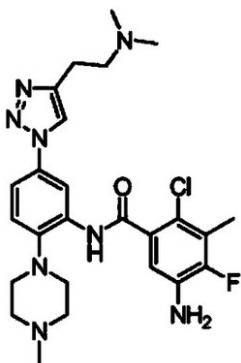
20

【0131】

実施例19

【0132】

【化 2 4】



30

40

【0133】

5-アミノ-2-クロロ-N-(5-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド(19)

【0134】

この実施例を実施例1の方法に従って調製し、プロピオール酸メチルの代わりにN,N-ジメチル-ブター-3-イン-1-アミンを使用した。3つの反応ステップでオフホワイトの固形物を得た。3つの反応ステップの収率は31.6%であった。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.48(d, J=2.0Hz

50

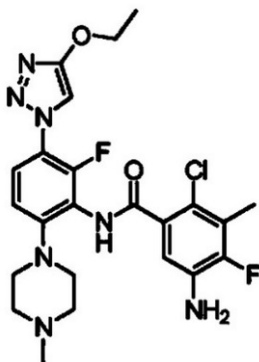
, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.26 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.20 (t, $J=5.1$ Hz, 4 H), 2.98 (t, $J=5.0$ Hz, 4 H), 2.71–2.61 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 2.40–2.39 (m, 9 H). (EI-MS): 516.0 [M+H]⁺.

【0135】

実施例 20

【0136】

【化25】



10

【0137】

5-アミノ-2-クロロ-N-(3-(4-エトキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド (20)

【0138】

この実施例を実施例 1 の方法に従って調製し、4-フルオロ-3-ニトロアニリンの代わりに 2,4-ジフルオロ-3-ニトロアニリンを使用し、プロピオール酸メチルの代わりにエチルエチルエーテルを使用した。5つの反応ステップでオフホワイトの固形物を得た。5つの反応ステップの収率は 12.8% であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.30 (dd, $J=7.5, 5.7$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 4.76–4.72 (m, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.20 (t, $J=5.1$ Hz, 4 H), 2.98 (t, $J=5.0$ Hz, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.56 (t, $J=8.0$ Hz, 3 H). (EI-MS): 507.1 [M+H]⁺.

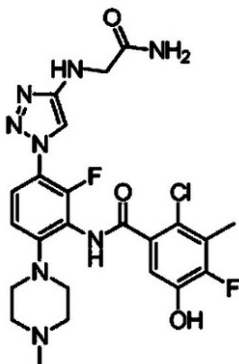
30

【0139】

実施例 21

【0140】

【化26】



40

50

【0141】

N-(3-(4-((2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-クロロ-4-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(21)

【0142】

この実施例を実施例1の方法に従って調製し、4-フルオロ-3-ニトロアニリンの代わりに2,4-ジフルオロ-3-ニトロアニリンを使用し、プロピオール酸メチルの代わりに2-(エチルアミノ)アセトアミドを使用し、2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ニトロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾイルクロリドを使用した。5つの反応ステップで白色の固形物を得た。5つの反応ステップの収率は9.7%であった。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.07(d, J=10.4Hz, 2H), 7.34-7.24(m, 2H), 6.59(d, J=7.5Hz, 1H), 5.98(s, 2H), 5.93(s, 1H), 4.03(s, 2H), 3.20(t, J=5.1Hz, 4H), 2.98(t, J=5.0Hz, 4H), 2.60(s, 3H), 2.38(s, 3H). (EI-MS): 536.2 [M+H]⁺.

10

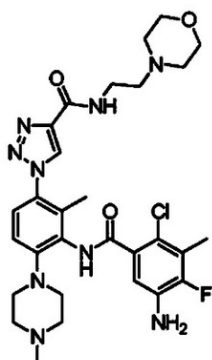
【0143】

実施例22

【0144】

【化27】

20



30

【0145】

1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(22)

【0146】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、4-フルオロ-3-ニトロアニリンの代わりに2-フルオロ-4-メチル-3-ニトロアニリンを使用し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにN-(2-アミノエチル)モルホリンを使用した。オフホワイトの固形物を得た。6つの反応ステップの収率は8.8%であった。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.13(d, J=7.5Hz, 1H), 6.78(d, J=5.7Hz, 1H), 6.72(d, J=7.5Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 3.74(t, J=4.7Hz, 4H), 3.55-3.53(m, 2H), 3.20(t, J=5.1Hz, 4H), 2.98(t, J=5.1Hz, 4H), 2.61-2.59(m, 5H), 2.51(t, J=4.7Hz, 4H), 2.40-2.39(m, 6H). (EI-MS): 615.1 [M+H]⁺.

40

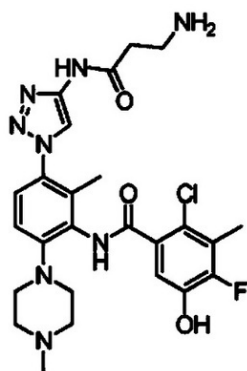
【0147】

実施例23

【0148】

50

【化 28】



10

【0149】

N-((3-((4-(3-アミノプロピオニルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-クロロ-4-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(23)

【0150】

この実施例を実施例14の方法に従って調製し、4-フルオロ-3-ニトロアニリンの代わりに2-フルオロ-4-メチル-3-ニトロアニリンを使用し、2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ニトロベンゾイルクロリドの代わりに2-クロロ-3-メチル-4-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾイルクロリドを使用し、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸の代わりにβ-アラニンを使用した。6つの反応ステップで白色の固形物を得た。6つの反応ステップの収率は7.2%であった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J=5.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.20 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (s, 2H). (EI-MS): 615.1 [M+H]⁺.

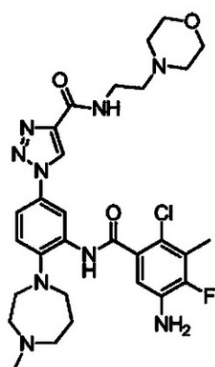
20

【0151】

実施例24

【0152】

【化 29】



40

【0153】

1-((3-((5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(24)

【0154】

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、N-メチルピペラジンの代わりにN-メ

50

チルホモピペラジンを使用し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにN-(2-アミノエチル)モルホリンを使用した。オフホワイトの固形物を得た。6つの反応ステップの収率は7.3%であった。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.83 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (t, $J=4.7$ Hz, 4H), 3.60 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 4H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H). (EI-MS): 615.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

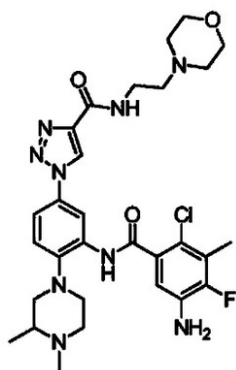
10

【0155】

実施例25

【0156】

【化30】



20

【0157】

1-(3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンゾイルアミノ)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(25)

【0158】

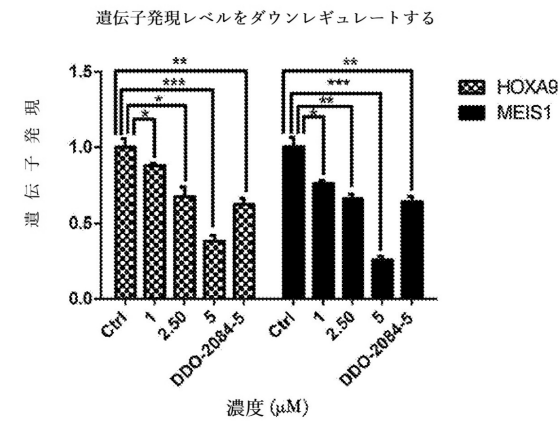
30

この実施例を実施例3の方法に従って調製し、N-メチルピペラジンの代わりに1,2-ジメチルピペラジンを使用し、ジメチルアミノ塩酸塩の代わりにN-(2-アミノエチル)モルホリンを使用した。オフホワイトの固形物を得た。6つの反応ステップの収率は7.3%であった。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 7H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 4H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.51-2.37 (m, 7H), 2.34-2.20 (m, 3H) 1.16 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). (EI-MS): 615.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

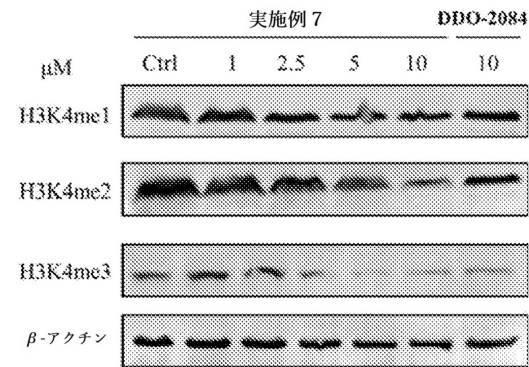
40

【図面】

【図 1】

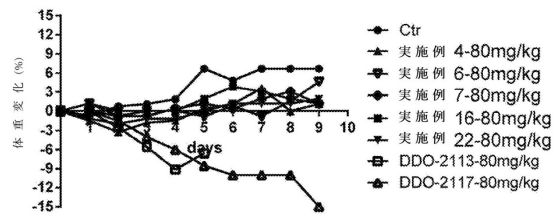


【図 2】



10

【図 3】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

C 0 7 D 249/06 5 0 2

A 6 1 K 31/551(2006.01)

C 0 7 D 403/10

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 35/02

ー ジャンニン ナンジン ロンミャン・アヴェニュー ナンバー 6 3 9

(72)発明者 リー, ドンドン

中華人民共和国 2 1 1 1 9 8 チャンスー ジャンニン ナンジン ロンミャン・アヴェニュー ナンバー 6 3 9

(72)発明者 チェン, ウェイリン

中華人民共和国 2 1 1 1 9 8 チャンスー ジャンニン ナンジン ロンミャン・アヴェニュー ナンバー 6 3 9

(72)発明者 ワン, チフイ

中華人民共和国 2 1 1 1 9 8 チャンスー ジャンニン ナンジン ロンミャン・アヴェニュー ナンバー 6 3 9

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2017/147700 (WO, A1)

国際公開第2017/147701 (WO, A1)

中国特許出願公開第105175284 (CN, A)

特表2007-513167 (JP, A)

Li, Dong-Dong et al, High-affinity small molecular blockers of mixed lineage leukemia 1 (MLL1)-WDR5 interaction inhibit MLL1 complex H3K4 methyltransferase activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, Vol.124, p.480-489

Getlik, Matthaus et al, Structure-Based Optimization of a Small Molecule Antagonist of the Interaction Between WD Repeat-Containing Protein 5 (WDR5) and Mixed-Lineage Leukemia 1 (MLL1), Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, Vol.59(6), p.2478-2496

Bolshan, Yuri et al, Synthesis, Optimization, and Evaluation of Novel Small Molecules as Antagonists of WDR5-MLL Interaction, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013年, Vol.4(3), p.353-357

Li, Dong-Dong et al, Structure-based design and synthesis of small molecular inhibitors disturbing the interaction of MLL1-WDR5, European Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, Vol.118, p.1-8

Li, Yong-Tao et al, Syntheses and biological evaluation of 1,2,3-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of imatinib, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2016年, Vol.26(5), p.1419-1427

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)