

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6522665号
(P6522665)

(45) 発行日 令和1年5月29日(2019.5.29)

(24) 登録日 令和1年5月10日(2019.5.10)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 405/06	(2006.01)	C07D 405/06	CSP
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00	
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 37/02	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14	

請求項の数 20 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-569773 (P2016-569773)
(86) (22) 出願日	平成27年5月26日 (2015.5.26)
(65) 公表番号	特表2017-519738 (P2017-519738A)
(43) 公表日	平成29年7月20日 (2017.7.20)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2015/079755
(87) 国際公開番号	W02015/180614
(87) 国際公開日	平成27年12月3日 (2015.12.3)
審査請求日	平成30年4月12日 (2018.4.12)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2014/078701
(32) 優先日	平成26年5月28日 (2014.5.28)
(33) 優先権主張国	中国 (CN)

(73) 特許権者	513032275 グラクソスミスクライン、インテレクト アル、プロパティー、ディベロップメント 、リミテッド GLAXOSMITHKLINE INT ELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ ード、グレート、ウエスト、ロード、98 O
(74) 代理人	100091982 弁理士 永井 浩之
(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

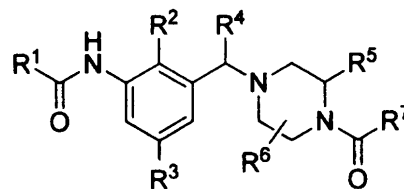
(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化1】



式 I

[式中、

R¹ は、- i) C F₃ もしくは C N で置換されていてもよい C₁ - C₅ アルキル、i i) C H₂ F、または、

i i i) ハロ、メチル、メトキシおよび C N からなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基

で置換されていてもよい 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリールであって、

チアゾリル、ピリジニル、もしくはそれらの N - オキシドからなる群から選択される 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリールであるか、

または、

- CN、ハロおよびメチルからなる群から独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されたフェニル

であり、

R² は C₁ - C₃ アルキルであり、

R³ はハロであり、

R⁴ は H であり、

R⁵ は C₁ - C₃ アルキルであり、

R⁶ は H またはメチルであり、かつ、

R⁷ は、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、前記テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルは、メチルで置換されていてもよい]。

【請求項 2】

R¹ が、CN で置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3】

R¹ が、CN および F で置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物または塩

。

【請求項 4】

R¹ が、i) メチルおよび F、ii) メチルおよび Cl、iii) メチルおよび CN、または iv) CN および F で置換されたピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R¹ が、i) メチルおよび F で置換されたピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

R² がメチルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

R³ が Cl である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 8】

R⁵ がメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 9】

R⁶ が H である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 10】

R⁷ がテトラヒドロフラニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 11】

R⁷ がテトラヒドロピラニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物または塩。

【請求項 12】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア

10

20

30

40

50

ノ - 5 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

10

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノ - 4 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノ - 4 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

20

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シア
ノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シア
ノ - 6 - メチルニコチンアミド、

30

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド、および、

40

5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド。

【請求項 13】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 -
ジメチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ

50

ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、および、

5 - ((5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド。

【請求項 14】

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミドである請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミドである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の式 I の化合物また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または賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 17】

多発性硬化症の処置において使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 18】

強直性脊椎炎の処置において使用するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 19】

多発性硬化症を処置するための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

強直性脊椎炎を処置するための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なレチノイド関連オーファン受容体 (retinoid-related orphan receptor gamma) (ROR γ) モジュレーターおよびROR γ により媒介される疾患の処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

レチノイド関連オーファン受容体 (ROR) は、ステロイドホルモン核受容体スーパーファミリーに属す転写因子である (Jetten & Joo (2006) *Adv. Dev. Biol.* 16:313-355)。RORファミリーは、RORアルファ (ROR α)、RORベータ (ROR β) およびRORガンマ (ROR γ) の3つのメンバーからなり、それぞれ別の遺伝子 (それぞれRORA、RORBおよびRORC) によりコードされている。RORは、大部分の核受容体に共有されている4つの主要なドメイン: N末端A/Bドメイン、DNA結合ドメイン、ヒンジドメイン、およびリガンド結合ドメインを含む。各ROR遺伝子は、それらのN末端A/Bドメインのみが異なる数種のアイソフォームを生じる。ROR γ では2つのアイソフォーム: ROR γ 1およびROR γ t (ROR γ 2としても知られる) が同定されている。ROR γ は、ROR γ 1および/またはROR γ tの両方を表して使用される用語である。

10

【0003】

ROR γ 1は、胸腺、筋肉、腎臓および肝臓を含む様々な組織で発現し、ROR γ tはもっぱら免疫系の細胞で発現する。ROR γ tは、Th17細胞分化の重要なレギュレーターとして同定されている。Th17細胞は、IL-17およびその他の炎症性サイトカインを産生するTヘルパー細胞のサブセットである。Th17細胞は、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis) (EAE) およびコラーゲン誘発関節炎 (collagen-induced arthritis) (CIA) を含むいくつかのマウス自己免疫疾患モデルで重要な機能を持つことが示されている。加えて、Th17細胞またはそれらの産物は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、クローン病および喘息を含む様々なヒト炎症性および自己免疫性障害の病理に関連することも示されている (Jetten (2009) *Nucl. Recept. Signal.* 7: e003; Manel et al. (2008) *Nat. Immunol.* 9:641-649; Miossec & Kolls (2012) *Nat. Rev. Drug. Discov.* 10:763-776)。多発性硬化症および関節リウマチを含む慢性自己免疫疾患の病因は、自己抗原に対する免疫寛容の破綻および標的組織へ浸潤する自己攻撃性エフェクターT細胞の発達から起こる。研究によれば、Th17細胞は組織特異的自己免疫における炎症プロセスの重要な駆動因子の1つであることが示されている (Steinman (2008) *J. Exp. Med.* 205:1517-1522; Leung et al. (2010) *Cell. Mol. Immunol.* 7:182-189)。Th17細胞は疾患過程で活性化され、他の炎症性細胞種、特に好中球の動員を担い、標的組織における病理に介在するという証拠がある (Korn et al. (2009) *Annu. Rev. Immunol.* 27:485-517)。

20

30

【0004】

ROR γ tは、Th17細胞の病原性応答に重要な役割を果たす (Ivanov et al. (2006) *Cell* 126:1121-1133)。ROR γ t欠損マウスは、極めて少ないTh17細胞を示す。加えて、ROR γ t欠損は、EAEの改善をもたらした。自己免疫疾患または炎症性疾患の病因 (pathogenesis) におけるROR γ tの役割のさらなる裏づけは、以下の参照文献: Jetten & Joo (2006) *Adv. Dev. Biol.* 16:313-355; Meier et al. (2007) *Immunity* 26:643-654; Aloisi & Pujol-Borrell (2006) *Nat. Rev. Immunol.* 6:205-217; Jager et al. (2009) *J. Immunol.* 183:7169-7177; Serafini et al. (2004) *Brain Pathol.* 14:164-174; Magliozzi et al. (2007) *Brain* 130:1089-1104; Barnes (2008) *Nat. Rev. Immunol.* 8:183-192; Miossec & Kolls (2012) *Nat. Rev. Drug. Discov.* 10:763-776に見出すことができる

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

50

ROR が疾患の病因が果たす役割を考えれば、ROR 活性を調節する化合物を製造することが望ましく、このような化合物をROR により媒介される疾患の処置において使用することができる。

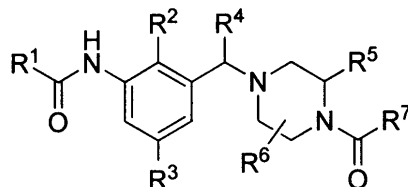
【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要

本発明は、新規なROR モジュレーターおよびROR により媒介される疾患の処置におけるそれらの使用を対象とする。具体的には、本発明は、式I：

【化1】



式I

(式中、 $R_1 \sim R_7$ は以下に定義される) の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0007】

別の態様において、本発明は、ROR により媒介される疾患の処置のための式Iの化合物の使用を提供する。このような疾患の例としては、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬および強直性脊椎炎などの自己免疫疾患または炎症性疾患が挙げられる。さらに別の態様では、本発明は、このような疾患を処置する方法を対象とする。

【0008】

発明の詳細な説明

用語および定義

「アルキル」とは、明示された数の員原子を有する一価飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルは、1 ~ 6 個の員原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は、本明細書で定義される1以上の置換基で置換されていてもよい。アルキル基は、直鎖であっても分岐型であってもよい。代表的な分岐型アルキル基は、1つ、2つまたは3つの分岐を有する。アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル(n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(n-ブチル、イソブチル、およびt-ブチル)、ペンチル(n-ペンチル、イソペンチル、およびネオペンチル)、およびヘキシルが挙げられる。

【0009】

「シクロアルキル」とは、明示された数の員原子を有する飽和炭化水素環を意味する。シクロアルキル基は単環式環系であるか、または縮合もしくは架橋二環式環系である。例えば、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルは、3 ~ 7 個の員原子を有するシクロアルキル基を意味する。シクロアルキル基は、本明細書で定義される1以上の置換基で置換されていてもよい。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0010】

「鏡像体過剰率」または「ee」は、パーセンテージとして表される、一方の鏡像異性体の他方の鏡像異性体に対する過剰率である。結果として、両鏡像異性体がラセミ混合物中に等量で存在すれば、鏡像体過剰率はゼロ(0% ee)である。しかしながら、一方の鏡像異性体が生成物の95%を占めるように富化されたならば、鏡像体過剰率は90%となる(富化された鏡像異性体量95% - 他の鏡像異性体量5%)。

【0011】

「鏡像異性体的に純粋な」とは、鏡像体過剰率が99% ee以上の生成物を意味する。

【0012】

10

20

30

40

50

「半減期」とは、in vitroまたはin vivoで、ある物質の量の半分が化学的に異なる別の種に変換されるのに必要な時間を意味する。

【0013】

「ハロ」とは、ハロゲンラジカルであるフルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを意味する。

【0014】

「ヘテロアリアル」とは、環内の員原子として1～4個のヘテロ原子を含有する芳香環を意味する。2個以上のヘテロ原子を含有するヘテロアリアル基は、異なるヘテロ原子を含み得る。ヘテロアリアル基は、本明細書で定義される1以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリアル基は単環式環系であるか、または縮合もしくは架橋二環式環系である。単環式ヘテロアリアル環は、5～7個の員原子を有する。二環式ヘテロアリアル環は、7～11個の員原子を有する。二環式ヘテロアリアル環には、フェニルと単環式ヘテロシクロアルキル環が結合されて縮合、スピロ、または架橋二環式環系を形成する環、および単環式ヘテロアリアル環と単環式シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリアル環が結合されて縮合、スピロ、または架橋二環式環系を形成する環が含まれる。ヘテロアリアルの例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、tetraアジニル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プテリジニル、シンノリニル、ベンズイミダゾリル、フロピリジニル、およびナフチリジニルが挙げられる。本明細書で使用される場合、「5～6員の単環式ヘテロアリアル」とは、少なくとも1個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子とを含む、5または6個の環原子を含む、1価の単環式芳香族基を含む基または部分を表す。選択された5員単環式ヘテロアリアル基は、1個の窒素、酸素または硫黄である環ヘテロ原子を含み、1、2または3個のさらなる窒素環原子を含む。選択された6員単環式ヘテロアリアル基は、1、2または3個の窒素環ヘテロ原子を含む。本発明において使用される5～6員の単環式ヘテロアリアル基の例としては、限定されるものではないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルおよびテトラゾリルが挙げられる。

【0015】

「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄、または酸素原子を意味する。

【0016】

「ヘテロシクロアルキル」とは、環内の員原子として1～4個のヘテロ原子を含有する飽和環を意味する。しかしながら、ヘテロシクロアルキル環は、芳香族ではない。2個以上のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクロアルキル基は、本明細書で定義される1以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は単環式環系であるか、または縮合、スピロ、もしくは架橋二環式環系である。単環式ヘテロシクロアルキル環は、4～7個の員原子を有する。二環式ヘテロシクロアルキル環は、7～11個の員原子を有する。ヘテロシクロアルキルの例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、アゼピニル、1,3-ジオキサラニル、1,3-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-ジチアニル、アゼチジニル、オキセタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、およびオキサビシクロ[2.2.1]ヘプチルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0017】

「員原子」は、鎖または環を形成する原子または原子群を意味する。鎖および環内に2個以上の員原子が存在する場合、環員原子は、鎖または環内の隣接する員原子に共有結合されている。鎖または環上で置換基を構成する原子は、その鎖または環の員原子ではない。

【0018】

「置換されていてもよい」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールなどの基が非置換型であってもよく、またはその基が定義されるような1以上の置換基で置換されていてもよいことを示す。

10

【0019】

「ROR」₁とは、ROR₁およびROR_tを含め、RORC遺伝子によりコードされている全てのアイソフォームを意味する。

【0020】

「RORモジュレーター」とは、RORの活性を直接的または間接的に阻害する化学化合物を意味する。RORモジュレーターには、RORのアンタゴニストおよび逆アゴニストが含まれる。

【0021】

「薬学的に許容可能な」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合っ、過度な毒性、刺激作用またはその他の問題または合併症なく、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適な化合物、材料、組成物、および投与形を意味する。

20

【0022】

ある基に関して「置換」とは、その基内の員原子と結合されている1以上の水素原子が、定義された置換基の群から選択される置換基で置換されていることを示す。「置換」という用語には、そのような置換が置換原子および置換基の許容価数に従い、また、その置換が安定な化合物(すなわち、転位、環化、または脱離によるものなどの変換を自発的に受けず、反応混合物からの単離を耐えるに十分ロバストであるもの)を生じるという暗黙の規定を含むと理解されるべきである。ある基が1以上の置換基を含んでもよいと述べられている場合には、その基内の1以上の(適当であれば)員原子は置換されていてもよい。

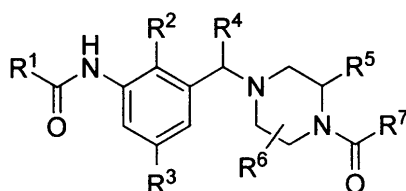
30

【0023】

化合物

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【化2】



40

式I

[式中、

R¹は、

- i) CF₃もしくはCNで置換されていてもよいC₁-C₅アルキル、

ii) CH₂F、または、

iii) ハロ、メチル、メトキシおよびCNからなる群から独立して選択される1~

2個の置換基

50

で置換されていてもよい5～6員の単環式ヘテロアリアルであって、

ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルおよびテトラゾリル、もしくはそれらのN-オキシドからなる群から選択される5～6員の単環式ヘテロアリアルであるか、

または、

- CN、ハロおよびメチルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されたフェニル

であり、

R²はC₁-C₃アルキルであり；

R³はハロであり；

R⁴はHであり；

R⁵はC₁-C₃アルキルであり；

R⁶はHまたはメチルであり；かつ、

R⁷は、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルであり、前記テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルは、メチルで置換されていてもよい]。

【0024】

一つの実施形態において、本発明は、R¹が下記である、式Iの化合物に関する：

- CF₃もしくはCNで置換されていてもよいC₁-C₅アルキル、i i) CH₂F、またはi i i) ハロ、メチル、メトキシおよびCNからなる群から独立して選択される1～2個の置換基

で置換されていてもよいチアゾリルまたはピリジニルであるか、または、

- CN、ハロおよびメチルからなる群から独立して選択される1～2個の置換基で置換されたフェニル

である。

【0025】

一つの実施形態において、本発明は、R¹が、CNおよびハロから選択される1または2個の置換基で置換されたフェニルである、式Iの化合物に関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹が、CNで置換されたフェニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹が、CNおよびFで置換されたフェニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

【0026】

一つの実施形態において、本発明は、R¹が、メチル、ハロ、CNおよびメトキシからなる群から独立して選択される2個の置換基で置換された6員単環式ヘテロアリアルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹が、メチル、ハロ、CNおよびメトキシからなる群から独立して選択される2個の置換基で置換されたピリジニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹が、メチル、FおよびCNからなる群から独立して選択される2個の置換基で置換されたピリジニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹がメチルおよびFで置換されたピリジニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹がメチルおよびC1で置換されたピリジニルある、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹がメチルおよびCNで置換されたピリジニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、R¹がCNおよびFで置換されたピリジニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

【0027】

一つの実施形態において、本発明は、R²がメチルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

一つの実施形態において、本発明は、 R^3 が C1 である、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

【 0 0 2 9 】

一つの実施形態において、本発明は、 R^5 がメチルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、 R^5 がエチルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

【 0 0 3 0 】

一つの実施形態において、本発明は、 R^6 が H である、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

10

【 0 0 3 1 】

一つの実施形態において、本発明はまた、 R^7 が、メチルで置換されていてもよいテトラヒドロフラニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、 R^7 がテトラヒドロフラニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態において、本発明は、 R^7 がテトラヒドロピラニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。一つの実施形態では、本発明は、 R^7 がメチルテトラヒドロフラニルである、上記実施形態のいずれかの化合物にも関する。

【 0 0 3 2 】

一つの実施形態において、本発明は、 R^1 が i) メチルおよび CN、または ii) メチルおよび C1 で置換されたピリジニルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が C1 であり、 R^4 が H であり、 R^5 がメチルであり、 R^6 が H であり、 R^7 がテトラヒドロフラニルである、式 (I) の化合物に関する。

20

【 0 0 3 3 】

一つの実施形態において、本発明は、 R^1 がメチルおよび F で置換されたピリジニルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が C1 であり、 R^4 が H であり、 R^5 がメチルであり、 R^6 が H であり、 R^7 がテトラヒドロフラニルである、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 が CN で置換されたフェニルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が C1 であり、 R^4 が H であり、 R^5 がメチルであり、 R^6 が H であり、 R^7 がテトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである、式 (I) の化合物に関する。

30

【 0 0 3 5 】

別の実施形態において、本発明は、 R^1 が CN および F で置換されたフェニルであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が C1 であり、 R^4 が H であり、 R^5 がメチルであり、 R^6 が H であり、 R^7 がテトラヒドロフラニルである、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 3 6 】

一つの実施形態において、式 I の化合物は、

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド、

40

3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド、

3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド、

(S) - 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド、

3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((3 S) - 3 - メチル - 4 -

50

) - 6 - メチルニコチンアミド、
 5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル)

) - 6 - メチルニコチンアミド、
 N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジメチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド、および、

5 - ((5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド

から選択されるか、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 3 7 】

他の実施形態において、式 I の化合物は、

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノ - 4 - フルオロベンズアミド、

10

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シア
ノ - 4 - フルオロベンズアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

20

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シア
ノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シア
ノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

30

5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S)
- テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル
) - 6 - メチルニコチンアミド、および、

5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R)
- テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル
) - 6 - メチルニコチンアミド

から選択されるか、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 3 8 】

40

他の実施形態において、式 I の化合物は、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 -
ジメチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シア
ノ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シア
ノ - 6 - メチルニコチンアミド、

50

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メト
キシ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メト
キシ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フル
オロ - 6 - メチルニコチンアミド、および、

5 - ((5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テト
ラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) カルバモ
イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド

から選択されるか、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 3 9 】

式 I の化合物は、1 以上の不斉中心 (キラル中心とも呼ばれる) を含んでよく、従って、
個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくはその他の立体異性形、またはそれらの
混合物を含み得る。キラル炭素原子などのキラル中心は、アルキル基などの置換基中に存
在してもよい。式 I または本明細書に示される任意の化学構造に存在するキラル中心の立
体化学が明示されない場合には、その構造は全ての個々の立体異性体および全てのその混
合物を包含することが意図される。よって、1 以上のキラル中心を含有する式 I の化合物
は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に富化された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々
の立体異性体として使用可能である。

【 0 0 4 0 】

1 以上の不斉中心を含有する式 I の化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法
により分割可能である。例えば、このような分割は、(1) ジアステレオ異性体の塩、複
合体または他の誘導体の形成によるか、(2) 立体異性体特異的試薬との選択的反応、例
えば、酵素的酸化もしくは還元によるか、または(3) 例えば、キラルリガンドが結合し
たシリカなどのキラル支持体上、またはキラル溶媒の存在下などの、キラル環境でのガス
- 液体または液体クロマトグラフィーによって行うことができる。当業者ならば、所望の
立体異性体が上記も分離手順の 1 つにより別の化学実体へ変換される場合、所望の形態を
遊離させるためにさらなる工程が必要とされることを認識するであろう。あるいは、特定
の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用する不斉合成によ
るか、またはある鏡像異性体が他へ不斉変換により変換することによって合成すること
もできる。

【 0 0 4 1 】

式 I の化合物はまた、二重結合または他の幾何学的不斉中心を含んでもよい。式 I また
は本明細書に示される任意の化学構造に存在する幾何学的不斉中心の立体化学が明示され
ない場合には、その構造はトランス (E) 幾何異性体、シス (Z) 幾何異性体、および全
てのその混合物を包含することが意図される。同様に、また、そのような互変異性体が平
衡状態で存在する場合であれ一形態が優勢に存在する場合であれ、全ての互変異性形が式
I に含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

特定の実施形態において、式 I の化合物は、遊離塩基または遊離酸として存在してもよい。

【 0 0 4 3 】

特定の実施形態では、式 I の化合物は、酸性官能基を含み得る。特定の他の実施形態では、式 I の化合物は、塩基性官能基を含み得る。よって、当業者ならば、式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩が作製可能であることを認識するであろう。実際に、本発明の特定の実施形態では、式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩は、そのような塩は分子により大きな安定性または溶解度を与え、それにより投与形への処方を容易にし得るので、個々の遊離塩基または遊離酸よりも好ましい場合がある。よって、本発明はさらに、式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩の使用も対象とする。

10

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ、最小限の望ましくない毒理学的作用を示す塩を意味する。これらの薬学的に許容可能な塩は、化合物の最終単離および精製の際に *in situ* で、またはその遊離酸もしくは遊離塩基形態で精製された化合物をそれぞれ好適な塩基または酸と個別に反応させることによって作製され得る。好適な薬学的に許容可能な塩としては、Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, pp 1-19により記載されているものが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含有する開示の化合物の塩は、遊離塩基を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸、または酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（例えば、グルクロン酸もしくはガラクトン酸）、 α -ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸もしくは酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸もしくは桂皮酸）、スルホン酸（例えば、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、もしくはエタンスルホン酸など）などの有機酸で処理することを含む、当技術分野で公知のいずれの好適な方法で作製してもよい。薬学的に許容可能な塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩(malonates succinates)ベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - 二酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブトレート(phenylbutrates)、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩(tartrates mandelates)、およびスルホン酸塩、例えば、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩およびナフタレン - 2 - スルホン酸塩が挙げられる。

20

30

40

【 0 0 4 6 】

酸性官能基を含有する開示の化合物の塩は、好適な塩基を反応させることによって作製することができる。このような薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な陽イオンを提供する塩基を伴って製造でき、これにはアルカリ金属塩（特に、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（特に、カルシウムおよびマグネシウム）、アルミニウム塩およびアンモニウム塩、ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ペペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、*N, N'*-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン、プロカイン、ジベンジルペペリジン、デヒドロアビエチルアミン、*N, N'*-ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、*N*-メチルグ

50

ルカミン、コリジン、コリン、キニーネ、キノリンなどの生理学的に許容される有機塩基、ならびにリシンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸から作製される塩が含まれる。

【0047】

薬学的に許容可能でない他の塩も本発明の化合物の製造に有用である場合があり、これらは本発明のさらなる態様をなすと見なされるべきである。トリフルオロ酢酸塩などのこれらの塩は、それら自体は薬学的に許容可能でないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩を得る上での中間体として有用な塩の作製に有用であり得る。

【0048】

塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含有する本発明の化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、塩を無機または有機塩基、好適には、その化合物の遊離塩基形態よりも高い pK_a を有する無機または有機塩基で処理することを含む、当技術分野で公知のいずれの好適な方法によって作製してもよい。同様に、酸性官能基を含有する本発明の化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離酸形態は、塩を無機または有機酸、好適には、その化合物の遊離酸形態よりも低い pK_a を有する無機または有機酸で処理することを含む、当技術分野で公知のいずれの好適な方法によって作製してもよい。

10

【0049】

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物（複数）」という用語は、式Iの化合物（遊離塩基または遊離酸として）とその薬学的に許容可能な塩との両方を意味する。また、「本発明の化合物（単数）」という用語も本明細書に見られるが、これも式Iの化合物（遊離塩基または遊離酸として）とその薬学的に許容可能な塩との両方を意味する。

20

【0050】

本発明はまた、式(I)の化合物の種々の重水素化形態を含む。炭素原子と結合されている利用可能な各水素原子は、重水素原子で独立に置換され得る。当業者ならば、式(I)の化合物の重水素化形態をどのようにして合成するかを知っている。市販の重水素化出発材料を式(I)の化合物の重水素化形態の作製に採用してもよく、またはそれらは重水素化試薬（例えば、重水素化リチウムアルミニウム）を使用する従来の技術を用いて合成することもできる。

【0051】

本発明の化合物は固体または液体形態で存在し得る。固体状態では、本発明の化合物は結晶形または非結晶形で、またはそれらの混合物として存在し得る。結晶形の本発明の化合物に関して、当業者ならば、結晶化の際に結晶格子中に溶媒分子が組み込まれる薬学的に許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチルなどの非水性溶媒を含んでもよく、またはそれらは結晶格子中に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。結晶格子中に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的水和物ならびに種々の量の水を含有する組成物が含まれる。本発明はこのような全ての溶媒和物を含む。

30

【0052】

当業者ならば、その種々の溶媒和物を含む、結晶形で存在する本発明の特定の化合物は多形（すなわち、異なる結晶構造で存在する能力）を示し得ることをさらに認識するであろう。これらの異なる結晶形は一般に「多形体」として知られる。本発明は、このような全ての多形体を含む。多形体は同じ化学組成を持つが、充填、幾何学的配置、および結晶性固体状態のその他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性など、異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折パターンを示し、これらが同定に使用できる。当業者は、例えば、化合物の製造に使用される反応条件または試薬を変更または調節することによって異なる多形体が製造され得ることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒の変化が多形体を生じ得る。加えて、ある多形体は、特定の条件下で別の多形体へ自発的に変換する場合がある。

40

50

【 0 0 5 3 】

式 I の化合物およびその薬学的に許容可能な塩は、単独でまたは他の治療薬と組み合わせて使用可能である。従って、本発明による組合せ療法は、少なくとも 1 つの式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与と少なくとも 1 つの他の治療上有効な薬剤の使用を含んでなる。式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 1 または複数の他の治療上有効な薬剤は、単一の医薬組成物中で一緒にまたは別に投与してもよく、別に投与する場合には、これは同時または任意の順序で逐次に行ってもよい。

【 0 0 5 4 】

さらなる態様において、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、1 以上の他の治療上有効な薬剤および場合により薬学的に許容可能な担体または賦形剤とともに含んでなる組合せ製品が提供される。

10

【 0 0 5 5 】

好適な他の治療薬としては、限定されるものではないが、(1) T N F - 阻害剤、(2) 非選択的 C O X - 1 / C O X - 2 阻害剤、(3) C O X - 2 阻害剤、(4) グルココルチコイド、メトトレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ペニシラミン、ブシラミン、アクタリット、ミゾリピン、ロベンザリット、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d - ペニシラミン、金チオリンゴ酸塩、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口金、シクロホスファミド、リンホスタット - B、B A F F / A P R I L 阻害剤、例えば、ベリムマブ、および C T L A - 4 - I g またはその模倣剤を含む、炎症性疾患および自己免疫疾患の処置のための他の薬剤、(5) ロイコトリエン生合成阻害剤、5 - リポキシゲナーゼ (5 - L O) 阻害剤または 5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (F L A P) 拮抗剤、(6) L T D 4 受容体拮抗剤、(7) P D E 4 阻害剤、(8) 抗ヒスタミン H 1 受容体拮抗剤、(9) a 1 - および a 2 - アドレノセプター作動剤、(1 0) 抗コリン作動剤、(1 1) - アドレノセプター作動剤、(1 2) インスリン様増殖因子 I 型 (I G F - 1) 模倣剤、(1 3) グルココルチコステロイド、(1 4) J a n u s キナーゼ (J A K 1 および / または J A K 2 および / または J A K 3 および / または T Y K 2)、p 3 8 M A P K および I K K 2 の阻害剤などのキナーゼ阻害剤、(1 5) リツキシマブなどの B 細胞標的の生物剤、(1 6) アパタセプトなどの選択的共刺激調節剤、(1 7) I L - 1 阻害剤アナキンラ、I L - 6 阻害剤トシリズマブまたはシルクマブ、I L - 1 2 / I L - 2 3 阻害剤ウスチキヌマブ、I L - 2 3 阻害剤グセルクマブ、および抗 I L 1 7 抗体などのインターロイキン阻害剤、(1 8) 抗 G M - C S F 抗体、(1 9) ペンプロリズマブおよびニボルマブを含む抗 P D - 1 / 抗 P D - L 1 抗体、ならびにイピリムマブを含む抗 C T L A 4 抗体などのチェックポイント遮断剤および他の免疫療法、(2 0) G S K 5 2 5 7 6 2 などの B E T 阻害剤、および (2 1) フルオロウラシル、ベパシズマブ、塩酸イリノテカン、カペシタピン、セツキシマブ、ラムシルマブ、オキサリプラチン、ロイコボリンカルシウム、パニツムマブ、レゴラフェニブ、z i v - アフリパーセプト、トラスツズマブ、メシル酸イマチニブ、リンゴ酸スニチニブ、トシル酸ソラフェニブ、パクリタキセル、エベロリムス、塩酸エルロチニブ、塩酸ゲムシタピン、マイトマイシン C、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ラパチニブ、オフアツムマブ、トポテカン、塩酸ドキシソルピシン、およびイブルチニブなどの他の腫瘍剤が挙げられる。

20

30

40

【 0 0 5 6 】

化合物の製造

式 I の化合物は、従来の有機合成を用いて製造され得る。好適な合成経路は、下記の一般反応スキームで後述する。

【 0 0 5 7 】

当業者ならば、本明細書に記載の置換基が本明細書に記載の合成方法に適合しなければ、置換基をその反応条件に安定な好適な保護基で保護し得ることを認識するであろう。保護基は一連の反応の適した時点で除去して所望の中間体または目的化合物を得ることができる。好適な保護基およびそのような好適な保護基を用いて種々の置換基を保護および脱

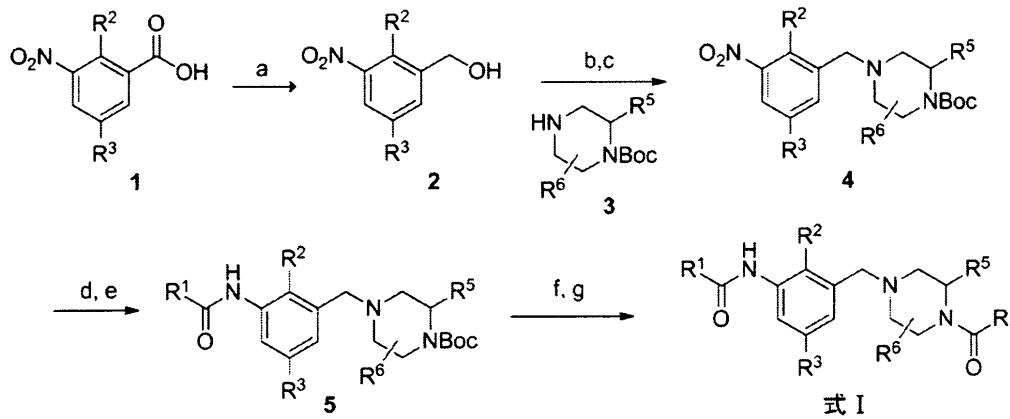
50

保護するための方法は当業者に周知であり、その例は、T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999)に見出すことができる。いくつかの場合、置換基は使用する反応条件下で反応性となるように特に選択することができる。これらの状況下で、それらの反応条件は選択された置換基を、中間化合物として有用であるかまたは目的化合物中の望ましい置換基となる別の置換基に変換する。

【0058】

スキーム1

【化3】



[例示的条件：a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 THF 、 $0 - \text{RT}$ ；b) PCC 、 CH_2Cl_2 ；c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 HOAc 、 DCM 、3；d) Pd 、 H_2 、エタノール、 RT ；e) $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ 、 HOBt 、 EDC 、 DMF ；f) TFA 、 DCM ；g) $\text{R}^7\text{CO}_2\text{H}$ 、 HOBt 、 EDC 、 DMF]

【0059】

スキーム1は、式Iの化合物を製造するための一般反応スキームを表し、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^7$ は上記で定義された通りである。記載の出発材料または試薬は市販されているか、または市販の出発材料から当業者に公知の方法を用いて作製される。

【0060】

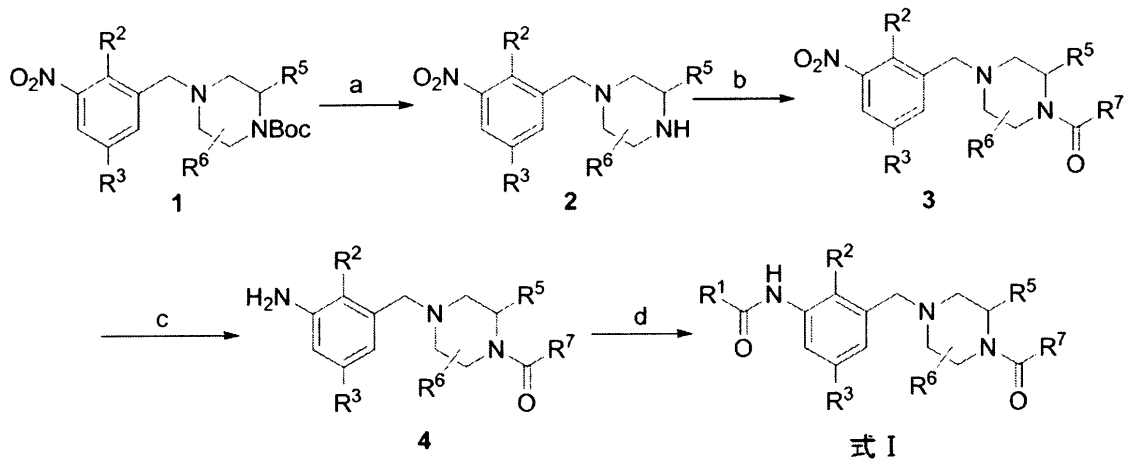
安息香酸1を $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ により還元してベンジルアルコール2を得る。アルコール2を PCC により酸化して対応するアルデヒドを得た後、3で還元的アミノ化を行ってニトロ化合物4を得る。 H_2 の存在下、ニトロ化合物を Pd で還元してアミンを得、これを種々の酸と反応させてアミド5を得る。 TFA 処理により5の Boc 保護を除去し、得られたアミンを種々の酸と反応させて最終的な式Iの化合物を得る。

【0061】

スキーム2

30

【化4】



[例示的条件：a) TFA、DCM、RT；b) HATU、DIPEA、DMF；c) SnCl₂・2H₂O、エタノール、RT；d) R¹CO₂H、HATU、DIPEA、DMF]

【0062】

スキーム2は、式Iの化合物を製造するための別の反応スキームを表し、R¹～R⁷は上記で定義された通りである。記載の出発材料または試薬は市販されているか、または市販の出発材料から当業者に公知の方法を用いて作製される。

20

【0063】

ニトロ化合物1上の保護をTFAにより除去してニトロアミン2を得、次いで、これを種々の酸と反応させるとニトロアミドを得ることができる。このニトロ基を脱水塩化スズ(II)によりアミンへ還元して重要中間体4を得、次いで、これを種々の酸と縮合させて最終的な式Iの化合物を得る。

【実施例】

【0064】

略号

ACN	アセトニトリル	30
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	N,N-ジメチルピリジン-4-アミン	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPP	1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン	
EA	酢酸エチル	
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	40
ESI	エレクトロスプレーイオン化法	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	
MDAP	質量分析計直結型自動分取液体クロマトグラフィー(Mass Directed Automated Preparative liquid chromatography)	
MS	質量分析	50

N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン
P E	石油エーテル
P C C	クロロクロム酸ピリジニウム
P G	保護基
R T	室温
s a t .	飽和
S M	出発材料
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T F A A	トリフルオロ酢酸無水物
T H F	テトラヒドロフラン
T M S C N	トリメチルシリルシアン化物

【 0 0 6 5 】

クロマトグラフィー

そうではないことが述べられない限り、クロマトグラフィーは全てシリカカラムを用いて行った。

【 0 0 6 6 】

L C M S 条件 :

1) 酸性条件 :

移動相 : 0 . 0 5 % T F A を含有する水 / アセトニトリル
 カラム : Agilent SB-C18 4 . 6 × 3 0 m m 1 . 8 m
 検出 : M S およびフォトダイオードアレイ検出器 (P D A)

20

2) 塩基性条件 :

移動相 : 1 0 m M N H ₄ H C O ₃ 水溶液 / アセトニトリル
 カラム : Waters XBridge C18 4 . 6 × 5 0 m m 3 . 5 m
 検出 : M S およびフォトダイオードアレイ検出器 (P D A)

【 0 0 6 7 】

M D A P 条件 :

1) 酸性条件 :

機器 : Waters Mass Directed Auto-purification System
 カラム : Waters Sunfire Prep C18カラム (5 μ m 、 1 9 × 5 0 m m)
 移動相 : 0 . 0 5 % T F A を含有する水 / アセトニトリル

30

2) 塩基性条件

機器 : Mass Directed Auto-purification System
 カラム : Xbridge Prep C18カラム (5 μ m 、 1 9 × 5 0 m m)
 移動相 : 0 . 0 5 % アンモニアを含有する水 / アセトニトリル

【 0 0 6 8 】

以下の手順では、各出発材料の後に、中間体の参照を一般に示す。これは単に熟練の化学者を補助するために示すものである。出発材料は必ずしも参照されているバッチから製造されたものでなくてもよい。

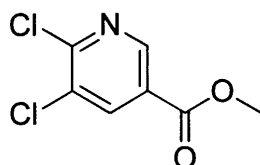
40

【 0 0 6 9 】

記載 1

5 , 6 - ジクロロニコチン酸メチル (D 1)

【 化 5 】



50

【0070】

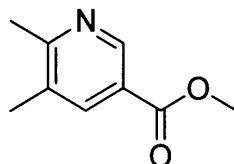
メタノール(20 mL)中の、5,6-ジクロロニコチン酸(5 g)と二塩化硫黄(3.10 g)との混合物を、25 で一晩攪拌した。冷水(100 mL)を加え、得られた混合物を、飽和NaHCO₃溶液で中和した。水層をDCM(2×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を真空で濃縮し、標題の化合物(5 g)を白色固体として得た。MS (ESI): C₇H₅Cl₂NO₂理論値205; 実測値206 [M+H]⁺。

【0071】

記載2

5,6-ジメチルニコチン酸メチル(D2)

【化6】



10

【0072】

1,4-ジオキサン(20 mL)中の、K₂CO₃(1.342 g)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.272 g)、Pd₂(dba)₃(0.444 g)、メチルボロン酸(0.291 g)および5,6-ジクロロニコチン酸メチル(D1、1 g)の混合物を、110 で一晩加熱した。冷水(30 mL)を加え、水層をDCM(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(EA:PE=0%~50%で溶出)により精製し、標題の化合物(1 g)を黄色油状物として得た。MS (ESI): C₉H₁₁NO₂理論値165; 実測値166 [M+H]⁺。

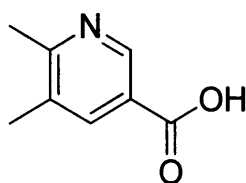
20

【0073】

記載3

5,6-ジメチルニコチン酸(D3)

【化7】



30

【0074】

メタノール(10 mL)および水(10 mL)中の、水酸化ナトリウム(121 mg)と5,6-ジメチルニコチン酸メチル(D2、500 mg)との混合物を、2時間攪拌した。冷水(50 mL)を加え、得られた混合物のpH値をHCl溶液(7 M)で5に調整した。水層をDCM(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、標題の化合物(400 mg)を白色固体として得た。MS (ESI): C₈H₉NO₂理論値151; 実測値152 [M+H]⁺。

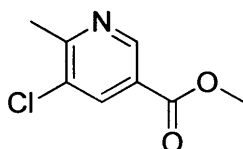
40

【0075】

記載4

5-クロロ-6-メチルニコチン酸メチル(D4)

【化8】



1,4-ジオキサン(100 mL)中の、5,6-ジクロロニコチン酸メチル(D1、2 g)、メチルボロン酸(0.581 g)、 K_2CO_3 (2.68 g)およびPd(PPh₃)₄(0.561 g)の混合物を75 で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮し、組成生物を得、これをカラムクロマトグラフィー(EA:PE=50~100%で溶出)によりさらに精製し、標題の化合物(420 mg)を黄色油状物として得た。MS (ESI): C₉H₈ClNO₂理論値185; 実測値186 [M+H]⁺。

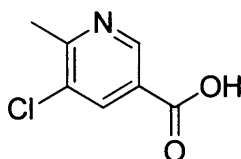
10

【0076】

記載5

5-クロロ-6-メチルニコチン酸(D5)

【化9】



20

メタノール(20 mL)および水(5 mL)中の、5-クロロ-6-メチルニコチン酸メチル(D4、450 mg)と水酸化ナトリウム(485 mg)との混合物を、室温で1時間撹拌した。HCl溶液(4 M)でpHを4に調整した。溶液を濃縮し、EA(20 mL)で抽出した。有機相を水(2 x 10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮し、標題の化合物(400 mg)を白色固体として得た。MS (ESI): C₇H₆ClNO₂理論値171; 実測値172 [M+H]⁺。

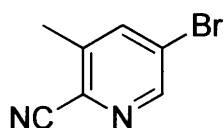
【0077】

記載6

5-ブromo-3-メチルピコリノニトリル(D6)

30

【化10】



DMF(20 mL)中の2,5-ジブromo-3-メチルピリジン(5 g)の溶液に、シアン化銅(1.785 g)を添加した。混合物を120 で一晩撹拌し、次いで、室温で冷却した。混合物をEA(50 mL)と水(50 mL)との間に分離させた。有機層をブライン(brine)(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー(EA:PE=20%で溶出)により精製し、標題の化合物(600 mg)を白色固体として得た。MS (ESI): C₇H₅BrN₂理論値195; 実測値196 [M+H]⁺。

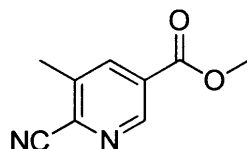
40

【0078】

記載7

6-シアノ-5-メチルニコチン酸メチル(D7)

【化11】



メタノール (12 mL) および DMF (3 mL) 中の、5 - ブロモ - 3 - メチルピコリ
ノニトリル (D6、700 mg)、Pd(OAc)₂ (160 mg)、DPPP (394
mg) および TEA (1.486 mL) の混合物を、CO 雰囲気 (10 気圧) 下、120
で 12 時間加熱した。室温で冷却した後、混合物を真空で濃縮した。残渣をカラムクロ
マトグラフィー (EA : PE = 20% で溶出) により精製し、標題の化合物 (300 mg
) を粘性油状物として得た。MS (ESI): C₉H₈N₂O₂ 理論値 176; 実測値 177 [M+H]⁺。

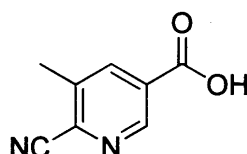
10

【0079】

記載 8

6 - シアノ 5 - メチルニコチン酸 (D8)

【化12】



20

THF (15 mL) および水 (5 mL) 中の、6 - シアノ - 5 - メチルニコチン酸メチ
ル (D7、250 mg) と LiOH (68.0 mg) の混合物を、室温で一晩攪拌した。
混合物を、水 (10 mL) と EA (16 mL) との間に分離させた。水相を HCl 溶液 (
1 M) で酸性にして pH を約 6 に調整し、次いで、EA (20 mL) で抽出した。得られ
た有機相を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、標題の化合物 (160 m
g) を青白色固体として得た。MS (ESI): C₈H₆N₂O₂ 理論値 162; 実測値 163 [M+H]⁺。

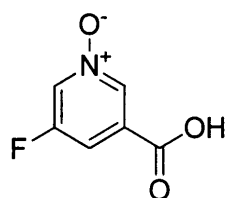
【0080】

記載 9

3 - カルボキシ - 5 - フルオロピリジン 1 - オキシド (D9)

30

【化13】



(CH₃CO)₂O (5 mL) および酢酸 (5 mL) 中の 5 - フルオロニコチン酸 (2
g) の溶液に、過酸化水素水溶液 (30%、4.82 g) を添加した。混合物を 110
で 2 時間攪拌し、次いで、室温で冷却した。水 (50 mL) を添加した。混合物を、EA
(3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL)、
水 (50 mL) およびブライン (brine) (50 mL) で洗浄した。溶液を、MgSO₄
で乾燥させ、真空で濃縮し、標題の化合物 (2 g) を白色固体として得た。MS (ESI): C₆
H₄FNO₃ 理論値 157; 実測値 158 [M+H]⁺。

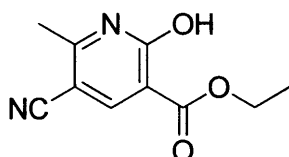
40

【0081】

記載 10

5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 6 - メチルニコチン酸エチル (D10)

【化14】



丸底フラスコ中で、2-(エトキシメチレン)マロン酸ジエチル(21.6g)と(E)-3-アミノプロ-2-エンニトリル(8.20g)との混合物を、150℃で2時間攪拌し、一晩静置した。混合物を濾過した。沈澱物を氷冷メタノールで洗浄し、標題の化合物(5g)を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₀H₁₀N₂O₃理論値206; 実測値207 [M+H]⁺。

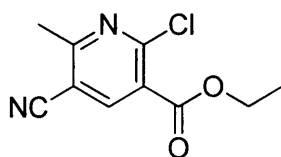
10

【0082】

記載11

2-クロロ-5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル(D11)

【化15】



20

【0083】

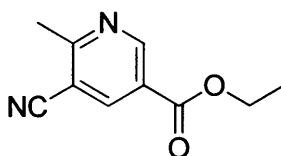
丸底フラスコ中で、5-シアノ-2-ヒドロキシ-6-メチルニコチン酸エチル(D10, 3mg)とホスホリルトリクロリド(22.3mg)との混合物を、90℃で5時間攪拌し、一晩静置した。溶液を真空で濃縮した。残渣を氷に注いだ。得られた混合物を濾過して標題の化合物(3g)を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₀H₉ClN₂O₂理論値224; 実測値225 [M+H]⁺。

【0084】

記載12

5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル(D12)

【化16】



30

2-クロロ-5-シアノ-6-メチルニコチン酸エチル(D11, 1.5g)、メタノール(50mL)およびパラジウム(炭素上10%、0.071g)の混合物に、ギ酸アンモニウム(6.32g)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濾過した。溶液を真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20%で溶出)により精製し、標題の化合物(1g)を白色固体として得た。MS (ESI): C₁₀H₁₀N₂O₂理論値190; 実測値191 [M+H]⁺。

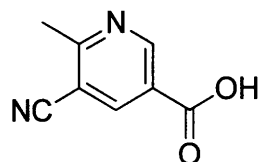
40

【0085】

記載13

5-シアノ-6-メチルニコチン酸(D13)

【化17】



5 - シアノ - 6 - メチルニコチン酸エチル (D12、1 g)、メタノール (15 mL) および水 (30 mL) の混合物に、水酸化ナトリウム (2.103 g) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。塩酸で、溶液のpHを4に調整した。混合物をEA (2 × 100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を真空で濃縮し、標題の化合物 (800 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 9.20 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 2.83 (s, 3H)。MS (ESI): C₈H₆N₂O₂理論値162; 実測値163 [M+H]⁺。

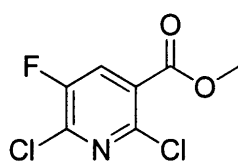
10

【0086】

記載14

2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸メチル (D14)

【化18】



20

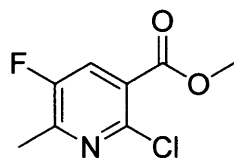
DCM (20 mL) 中の、2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸 (5 g) と1滴のDMFとの混合物に、塩化オキサリル (5 mL) を室温で滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、ついで、濃縮した。得られた塩化アシルを再びDCM (10 mL) に溶かし、次いで、DCM (20 mL) とMeOH (20 mL) との混合物に滴下した。得られた混合物を室温でさらに1時間攪拌し、次いで、濃縮し、標題の化合物 (6 g) を油状物として得た。MS (ESI): C₇H₄Cl₂FNO₂理論値223; 実測値224 [M+H]⁺。

【0087】

記載15

2 - クロロ - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸メチル (D15)

【化19】



30

1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中の、2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸メチル (D14、6 g)、2, 4, 6 - トリメチル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリポリナン (3.36 g)、K₂CO₃ (9.99 g) およびPd(PPh₃)₄ (1.548 g) の混合物を、110 °C で20時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA:PE = 1:10で溶出) により精製し、標題の化合物 (3.5 g) を油状物として得た。MS (ESI): C₈H₇ClFNO₂理論値203; 実測値204 [M+H]⁺。

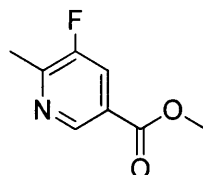
40

【0088】

記載16

5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸メチル (D16)

【化20】



E A (5 0 m L) 中の、2 - クロロ - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸メチル (D 1 5、4 . 2 g)、P d / C (0 . 5 g) および酢酸ナトリウム (6 . 7 7 g) の混合物を、水素雰囲気 (1 気圧) 下、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (E A : P E = 1 : 1 0 で溶出) により精製し、標題の化合物 (3 . 5 g) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_8H_8FNO_2$ 理論値169; 実測値170 [M+H]⁺。

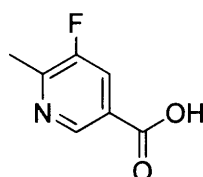
10

【0089】

記載17

5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸 (D 1 7)

【化21】



20

T H F (1 0 m L) およびメタノール (1 0 m L) 中の5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸メチル (D 1 6、2 . 3 g) の溶液に、水 (5 m L) 中のNaOH (0 . 7 0 7 g) の溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。残渣に水 (5 m L) を添加した。混合物のpHを3に調整した。固体を回収し、真空下で乾燥させ、標題の化合物 (8 0 0 m g) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.83 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。MS (ESI): $C_7H_6FNO_2$ 理論値155; 実測値156 [M+H]⁺。

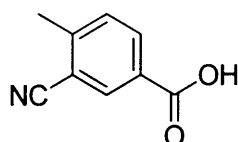
30

【0090】

記載18

3 - シアノ - 4 - メチル安息香酸 (D 1 8)

【化22】



D M F (1 2 m L) 中の、3 - ヨード - メチル安息香酸 (3 . 0 g) とシアン化銅 (I) (1 . 3 3 3 g) の混合物を、1 0 0 で20時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、E A で抽出した。有機相を濃縮した。残渣を、P E : E A (5 : 1) の混合溶媒で洗浄し、標題の化合物 (8 0 0 m g) を緑色固体として得た。MS (ESI): $C_9H_7NO_2$ 理論値161; 実測値160 [M-H]⁻。

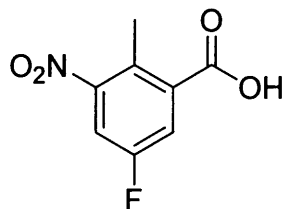
40

【0091】

記載19

5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (D 1 9)

【化23】



5 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸 (20 g) を氷冷濃硫酸 (98 %、80 mL) に少量ずつ添加した。混合物を、全ての固体が溶けるまで、0 で撹拌した。硝酸 (65 %、6 mL) と H_2SO_4 (98 %、12 mL) との混合物を少量ずつ添加し、次いで、ゆっ

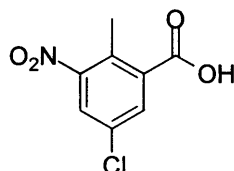
10

【0092】

記載20

5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (D 2 0)

【化24】



20

濃 H_2SO_4 (300 mL) 中の、5 - クロロ - 2 - メチル安息香酸 (50 g) の溶液に、0 で、硝酸 (65 %、1.92 g) と濃硫酸 (50 mL) との混合物を少量ずつ添加した。混合物を6時間撹拌し、次いで、氷 (1 kg) に注いだ。得られた混合物を水 (100 mL) で希釈した。濾過後、固体を回収し、EA (300 mL) に再溶解させた。溶液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をE

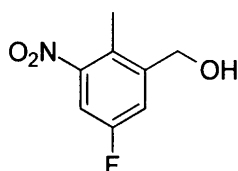
30

【0093】

記載21

(5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロフェニル) メタノール (D 2 1)

【化25】



40

5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (D 1 9、11 g) と $BH_3 \cdot THF$ (THF 中 1 M、72 mL) との混合物を、80 で2時間加熱した。混合物に、 $MeOH$ (20 mL) をゆっくり添加し、反応をクエンチ (quench) した。得られた溶液を真空で濃縮した。残渣を DCM (50 mL) 中に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (2×50 mL) およびブライン (2×50 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過および濃縮し、標題の化合物 (9 g) を黄色個体として得た。MS (ESI) : $C_8H_6FNO_3$ 理論値 185; 実測値 質量なし。

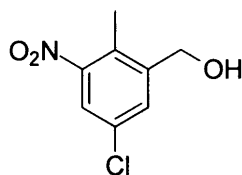
【0094】

50

記載 2 2

(5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロフェニル)メタノール (D 2 2)

【化 2 6】



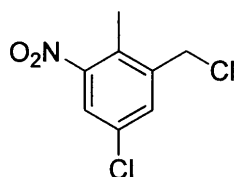
THF (60 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (D 2 0、10 . 7 g) の混合物に、0 で、BH₃ · THF (THF 中 1 M、99 mL) を少量ずつ添加した。混合物を徐々に室温まで温め、5 時間攪拌した。MeOH (50 mL) をゆっくりと混合物に添加した。混合物を真空で濃縮し、標題の化合物 (8 . 5 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.73 (d, 2H), 2.33 (s, 3H)。

【0095】

記載 2 3

5 - クロロ - 1 - (クロロメチル) - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゼン (D 2 3)

【化 2 7】



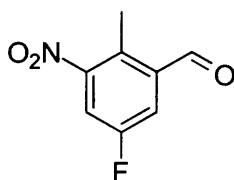
(5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロフェニル)メタノール (D 2 2、7 g) を、二塩化硫黄 (24 . 78 g) 中に溶解した。80 で一晩攪拌した後、混合物を濃縮し、標題の化合物 (75) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₈H₇Cl₂NO₂ 理論値 219; 実測値 質量なし。

【0096】

記載 2 4

5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンズアルデヒド (D 2 4)

【化 2 8】



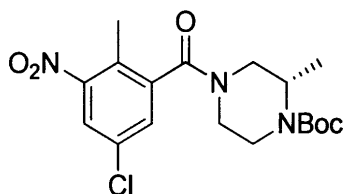
DCM (100 mL) 中の (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロフェニル)メタノール (D 2 1、9 g) の混合物に、PCC (14 g) を少量ずつ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空で除去し、組成生物を得、それをカラムクロマトグラフィー (EA : PE = 5 % で溶出) により精製し、標題の化合物 (5 g) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): C₈H₆FNO₃ 理論値 185; 実測値 質量なし。

【0097】

記載 2 5

4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾイル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - プチル (D 2 5)

【化29】



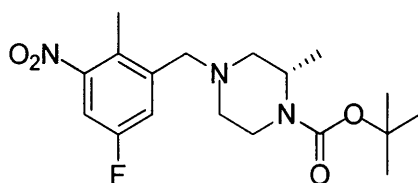
DMF (100 mL) 中の、5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (D20、32.3 g)、2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - プチル (25 g) および DIPEA (43.6 mL) の溶液に、0 で、HATU (57.0 g) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水に注いだ。得られた混合物を濾過した。固体を EA に溶かし、ブラインで3回洗浄した。溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で濃縮し、標題の化合物 (47 g) を淡橙色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 理論値397; 実測値342 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}+\text{H}]^+$ 。

【0098】

記載26

4 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - プチル (D26)

【化30】



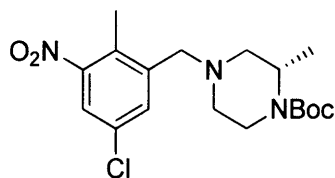
DCM (120 mL) 中の、5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンズアルデヒド (D24、10 g) および 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - プチル (12.03 g) の溶液に、酢酸 (3.28 g) を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した。氷浴中でトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (23.15 g) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、飽和 NaHCO_3 溶液で急冷した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、標題の化合物 (22.17 g) をシロップとして得た。MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$ 理論値367; 実測値368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0099】

記載27

4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - プチル (D27)

【化31】



0 で、THF (200 mL) 中の 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾイル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - プチル (D25、30 g) の溶液に、10分で $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (THF中1.0 M、151 mL) を滴下した。反応混合物を75 に加熱し、1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、標題の化合物 (28 g) を黄色油状物として得た。MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 理論値383; 実測値384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0100】

10

20

30

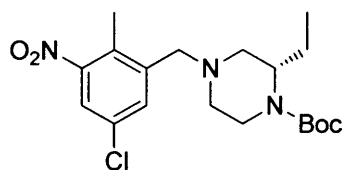
40

50

記載 28

4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - エチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D28)

【化32】



10

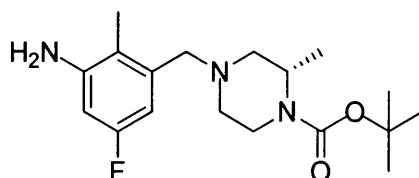
60 で、DMF (20 mL) 中の 5 - クロロ - 1 - (クロロメチル) - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゼン (D23、1.232 g) の溶液に、2 - エチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (1 g) および K_2CO_3 (1.935 g) を添加した。一晩攪拌した後、混合物を氷水に注ぎ、次いで、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過および濃縮し、黄色油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (EA : PE = 5% で溶出) により精製し、標題の化合物 (1.3 g) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{19}H_{28}ClN_3O_4$ 理論値 397; 実測値 398 $[M+H]^+$ 。

【0101】

記載 29

4 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D29)

【化33】



20

エタノール (65 mL) 中の 4 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D26、5 g) の溶液に、 H_2 下で、パラジウム (0.145 g) を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を真空で精製し、標題の化合物 (4.5 g) を得た。MS (ESI): $C_{18}H_{28}FN_3O_2$ 理論値 337; 実測値 338 $[M+H]^+$ 。

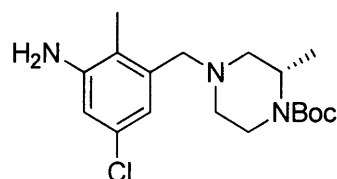
30

【0102】

記載 30

4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D30)

【化34】



40

窒素雰囲気下、50 で攪拌したメタノール (200 mL) 中の、4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D27、30 g) およびニッケル (4.59 g) の溶液に、ヒドラジン (80%、12.26 mL) を添加した。この反応混合物を 50 で 1 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を真空で乾燥させ、標題の化合物 (27 g) を淡黄色

50

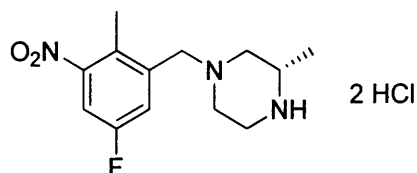
油状物として得た。MS (ESI): $C_{18}H_{28}ClN_3O_2$ 理論値353; 実測値354 $[M+H]^+$ 。

【0103】

記載31

(S)-1-(5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-3-メチルピペラジン・2塩酸塩(D31)

【化35】



10

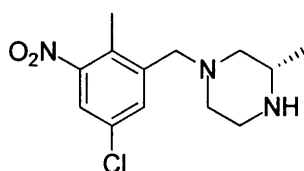
DCM (15 mL) 中の4-(5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(D26、4 g)の溶液に、HCl/MeOH (27.2 mL)を添加した。混合物を脱気し、窒素雰囲気下、室温で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、標題の化合物(3.1 g)を得た。MS (ESI): $C_{13}H_{18}FN_3O_2$ 理論値267; 実測値268 $[M+H]^+$ 。

【0104】

記載32

(S)-1-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-3-メチルピペラジン(D32)

【化36】



20

DCM (15 mL) 中の4-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(D27、1.5138 g)の溶液に、TFA (3.04 mL)を滴下した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣をDCM (10 mL)で希釈し、飽和 Na_2CO_3 溶液でpH = 9に塩基性化した。NaOH溶液(2 M)を加えてpHを11に調整した。水相を分離し、DCM (2 x 15 mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過および濃縮し、標題の化合物(1.17 g)を淡黄色油状物として得た。MS (ESI): $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ 理論値283; 実測値284 $[M+H]^+$ 。

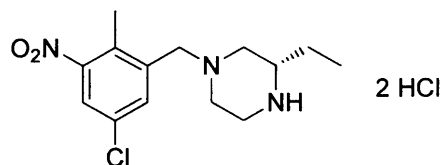
30

【0105】

記載33

(S)-1-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-3-エチルピペラジン・2塩酸塩(D33)

【化37】



40

メタノール(30 mL)中の4-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-2-エチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(D28、1.3 g)の溶液に、MeOH中のHCl (1.191 g)を添加した。混合物を室温で18時間撹拌し、次いで、真空で濃縮し、標題の化合物(900 mg)を白色固体として得た。MS (ESI): $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ 理論値297; 実測値298 $[M+H]^+$ 。

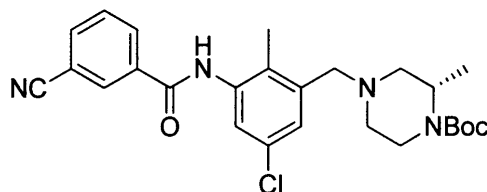
50

【 0 1 0 6 】

記載 3 4

4 - (5 - クロロ - 3 - (3 - シアノベンズアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 3 4)

【 化 3 8 】



10

DCM (3 0 m L) 中の 3 - シアノ安息香酸 (3 . 0 6 g) の懸濁液に、DMF を 2 滴添加した。二塩化オキサリル (1 . 9 4 8 m L) を滴下した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣をアセトニトリル (1 0 m L) 中に再溶解させた。溶液を、アセトニトリル (5 0 m L) 中の、4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 3 0、6 . 7 g) および炭酸カリウム (7 . 8 5 g) の混合物中に滴下し、水 (1 0 m L) でクエンチした。得られた混合物を濾過し、固体を DCM (2 0 m L) で洗浄した。濾液を濃縮乾燥し、次いで、DCM (5 0 m L) に溶解した。DCM 溶液を飽和 Na_2CO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 1 : 0 ~ 99 : 1 で溶出) により精製し、標題の化合物 (5 . 9 9 g) をオフホワイトの発泡固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値 482; 実測値 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【 0 1 0 7 】

記載 3 5 ~ 3 6

記載 3 5 ~ 3 6 は、記載 3 4 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D 3 5 : 4 - (5 - クロロ - 3 - (6 - エチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (

D 3 6 : 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (6 - メチルニコチンアミド) ベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

30

【 表 1 】

	構造	特性
D35		MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値 486; 実測値 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$
D36		MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値 472; 実測値 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

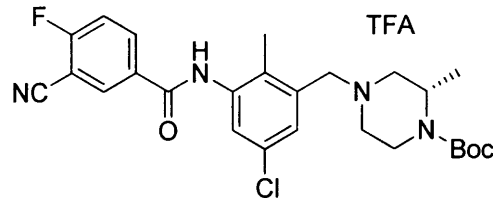
40

【 0 1 0 8 】

記載 3 7

4 - (5 - クロロ - 3 - (3 - シアノ - 4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (D 3 7)

【化39】



DCM (10 mL) 中の、4-(3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(D30、220.5 mg) および 3-シアノ-4-フルオロ安息香酸(114.5 mg) の溶液に、DMA P (7.4 mg) および EDC (250.8 mg) を添加した。混合物を一晩攪拌した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、次いで、水(5 mL) で洗浄した。有機層を分離し、濃縮乾燥させた。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(ACN/水(0.05% TFA 含有)、ACN% = 10% ~ 95%、50 mL/分で溶出)により精製し、標題の化合物(315.3 mg) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): C₂₆H₃₀ClFN₄O₃ 理論値 500; 実測値 501 [M+H]⁺。

10

【0109】

記載38~39

記載38~39は、記載37について記載されたのと同様の手順により製造した。

D38: 4-(5-クロロ-3-(3-シアノ-4-メチルベンズアミド)-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩

20

D39: 4-(3-(3-シアノベンズアミド)-5-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩

【表2】

	構造	特性
D38		MS (ESI): C ₂₇ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ 理論値 496; 実測値 497 [M+H] ⁺
D39		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₃ 理論値 466; 実測値 467 [M+H] ⁺

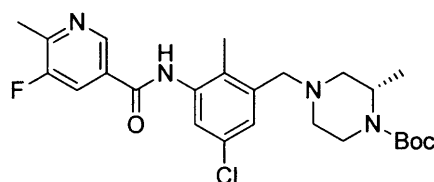
30

【0110】

記載40

4-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-6-メチルニコチンアミド)-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(D40)

【化40】



50

DCM (100 mL) 中の、4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D30、913 mg)、5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸 (D17、400 mg)、HATU (980 mg) および DIPEA (0.450 mL) の溶液を、室温で18時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、標題の化合物 (1.2 g) を赤色油状物として得た。MS (ESI): $C_{25}H_{32}ClFN_4O_3$ 理論値490; 実測値491 [M+H]⁺。

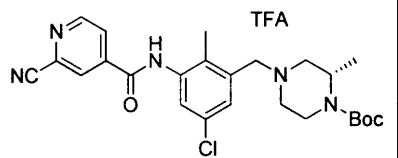
【0111】

記載41

記載41は、表に示された特定の反応塩基または溶媒を使用して、記載40について記載されたのと同様の手順により製造した。

D41: 4 - (5 - クロロ - 3 - (2 - シアノイソニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩

【表3】

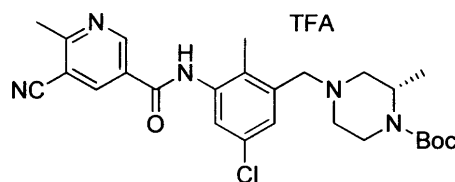
	構造	溶媒/塩基	特性
D41		DMF/DIPEA	MS (ESI): $C_{25}H_{30}ClN_5O_3$ 理論値483; 実測値484 [M+H] ⁺

【0112】

記載42

4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (D42)

【化41】



無水DMF (5 mL) 中の、4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D30、264.5 mg) および5 - シアノ - 6 - メチルニコチン酸 (D13、158 mg) の溶液に、HATU (510.3 mg) およびDIPEA (0.261 mL) を添加し、混合物を週末の間撹拌した。DCM (10 mL) で希釈し、水で2回 (5 mL x 2) 洗浄し、有機層を濃縮乾燥し、組成生物を逆相クロマトグラフィー (Biotage、SNAP Cartridge、KP - C18 - HS 120 gカラム、ACN/水 (0.05% TFA含有)、ACN% = 10% ~ 90%、50 mL/分) により精製し、標題の化合物 (350.8 mg) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.33 (d, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.27 (s, 3 H), 2.51 - 2.67 (m, 1 H), 2.77 - 2.84 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.14 (d, 1 H), 3.28 (br s, 1 H), 3.41 (d, 1 H), 3.94 - 4.17 (m, 3 H), 4.46 (br s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.89 (br s, 1 H), 9.25 (s, 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) ppm -75.5。MS (ESI): $C_{26}H_{32}ClN_5O_3$ 理論値497; 実測値498 [M+H]⁺。

【0113】

記載43 ~ 45

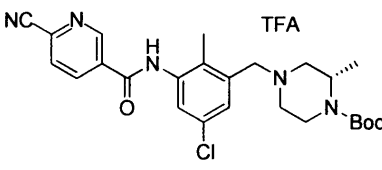
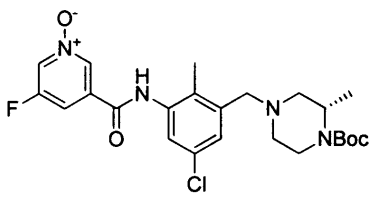
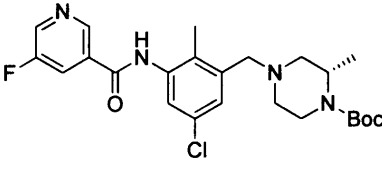
記載 4 3 ~ 4 5 は、表に示された特定の反応塩基または溶媒を使用して、記載 4 0 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D 4 3 : 4 - (5 - クロロ - 3 - (6 - シアノニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

D 4 4 : (S) - 3 - ((3 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル) カルバモイル) - 5 - フルオロピリジン 1 - オキシド

D 4 5 : 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - フルオロニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

【表 4】

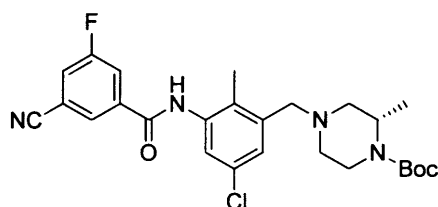
	構造	溶媒/塩基	特性
D43		DMF/DIPEA	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ 理論値483; 実測値484 [M+H] ⁺
D44		DCM/DIPEA	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ 理論値492; 実測値493 [M+H] ⁺
D45		DMF/DIPEA	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ 理論値476; 実測値477 [M+H] ⁺

【 0 1 1 4 】

記載 4 6

4 - (5 - クロロ - 3 - (3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 4 6)

【化 4 2】



DCM (2 0 m L) 中の 3 - シアノ - 5 - フルオロ安息香酸 (2 0 0 m g) の溶液に、二塩化硫黄 (2 8 8 m g) を添加した。混合物を 4 0 で 8 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮乾燥させた。残渣を DCM (2 0 m L) 中に再溶解した。0 で、得られた溶液を、DCM (2 0 m L) 中の、4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 3 0、4 2 9 m g) および DIPEA (4 7 0 m g) の混合物にゆっくりと添加した。反応混合物を室温に加熱し、1 時間攪拌した。次いで、得られた混合物を水 (1 5 m L) で分離させた。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、標題の化合物 (3 2 0 m g) を黄色固体として得た。MS (ESI): C₂₆H₃₀ClFN₄O₃ 理論値500; 実測値501 [M+H]⁺。

【 0 1 1 5 】

記載 47 ~ 48

記載 47 ~ 48 は、記載 46 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D47: 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (2 - メチルチアゾール - 5 - カルボキサミド) ベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

D48: 4 - (5 - クロロ - 3 - (6 - シアノ - 5 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

【表 5】

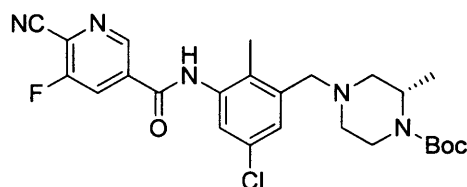
	構造	特性
D47		MS (ESI): C ₂₃ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S 理論値478; 実測値479 [M+H] ⁺
D48		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ 理論値497; 実測値498 [M+H] ⁺

【0116】

記載 49

4 - (5 - クロロ - 3 - (6 - シアノ - 5 - フルオロニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D49)

【化 43】



CH₃CN (20 mL) 中の (S) - 3 - ((3 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル)カルバモイル) - 5 - フルオロピリジン 1 - オキシド (D44、500 mg) の溶液を TMSCN (0.204 mL) および TEA (0.212 mL) に添加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、水を添加した。混合物を EA (3 × 50 mL) で抽出した。得られた溶液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : PE = 20% で溶出) により精製し、標題の化合物 (250 mg) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₅H₂₉ClFN₅O₃ 理論値501; 実測値502 [M+H]⁺。

【0117】

記載 50

(S) - 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ベンズアミド (D50)

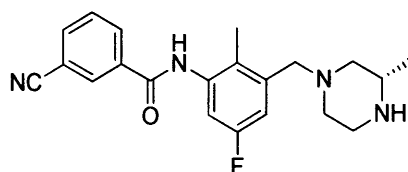
10

20

30

40

【化44】



室温で攪拌しながら、DCM (60 mL) 中の 4 - (3 - (3 - シアノベンズアミド) - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (D 3 9、4 . 2 g) の溶液に T F A (2 0 . 8 1 mL) を添加した。得られた混合物を還流下で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、飽和 Na_2CO_3 溶液で注意深くクエンチした。pH を約 1 0 に調整した。水相を分離し、THF / EA で 5 回抽出した。合わせた有機相を真空で濃縮し、おおよそ 1 0 0 mL の体積とした。次いで、溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過および濃縮し、標題の化合物 (2 . 8 g) を得た。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$ 理論値 366; 実測値 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

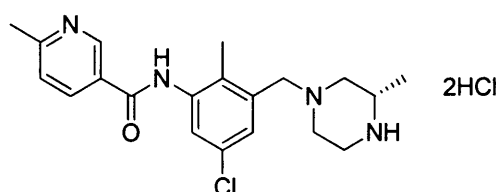
【0118】

記載 5 1

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド・2 塩酸塩 (hydrochloride acid salt) (D 5 1)

20

【化45】



DCM (6 mL) 中の 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 3 6、1 . 0 g) の混合物を H C l 溶液 (4 M ジオキサン中、1 . 0 5 7 mL) に添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮し、標題の化合物 (1 . 0 7 g) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ 理論値 372; 実測値 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

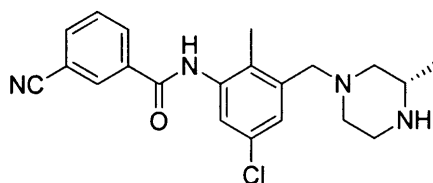
30

【0119】

記載 5 2

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D 5 2)

【化46】



40

DCM (20 mL) 中の 4 - (5 - クロロ - 3 - (3 - シアノベンズアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 3 4、5 . 9 9 g) の溶液に、室温で、T F A (9 . 5 5 mL) を滴下した。混合物を 4 0 で 2 時間加温した。真空で溶媒を除去した。残渣を飽和 Na_2CO_3 溶液で中和して pH = 1 0 にし、次いで、DCM (2 x 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過および濃縮し、標題の化合物 (4 . 8 9 g) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}$ 理論値 382; 実測値 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

50

【 0 1 2 0 】

記載 5 3 ~ 5 4

記載 5 3 ~ 5 4 は、記載 5 2 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D 5 3 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - フルオロベンズアミド

D 5 4 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - メチルベンズアミド

【 表 6 】

	構造	特性
D53		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₄ O 理論値 400; 実測値 401 [M+H] ⁺
D54		MS (ESI): C ₂₂ H ₂₅ ClN ₄ O 理論値 396; 実測値 397 [M+H] ⁺

10

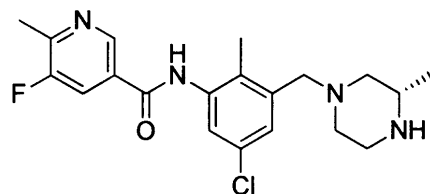
20

【 0 1 2 1 】

記載 5 5

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (D 5 5)

【 化 4 7 】



30

D C M (1 0 m L) 中の 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル (D 4 0 , 9 0 0 m g) の溶液に、T F A (1 . 1 3 0 m L) を滴下し、反応混合物を週末の間室温で撹拌した。L C M S が反応の完了を示した。飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液で p H = 1 0 に中和し、抽出し、D C M で水層を 2 回 (1 0 m L × 2) 抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濾過し、濾液を濃縮乾燥させ、標題の化合物 (6 8 6 . 9 m g) を黄色固体 (純度 9 5 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm 1.01 (d , 3 H) , 1.71 (t , 1 H) , 2.04 (t d , 1 H) , 2.27 (s , 3 H) , 2.62 (d , 3 H) , 2.70 (d , 2 H) , 2.76 - 2.84 (m , 1 H) , 2.87 (d , 1 H) , 2.95 (d , 1 H) , 3.33 - 3.50 (m , 2 H) , 7.18 (s , 1 H) , 7.72 (b r s , 1 H) , 7.81 (b r s , 1 H) , 7.87 (d , 1 H) , 8.77 (s , 1 H) 。¹⁹F NMR (3 7 6 M H z , C D C l ₃) ppm - 1 2 2 . 7 。 MS (E S I) : C _{2 0} H _{2 4} C l F N ₄ O 理論値 3 9 0 ; 実測値 3 9 1 [M + H] ⁺。

40

【 0 1 2 2 】

記載 5 6

記載 5 6 は、記載 5 2 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D 5 6 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 2 - シアノイソニコチンアミド

50

【表 7】

	構造	特性
D56		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O 理論値 383; 実測値 384 [M+H] ⁺

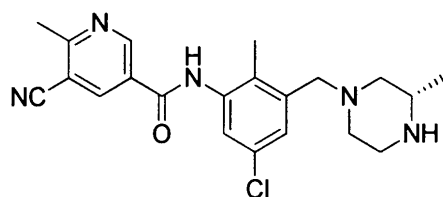
【0123】

10

記載 5 7

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (D 5 7)

【化 4 8】



20

DCM (1 2 m L) 中の 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 4 2 , 3 . 0 8 g) の溶液に、室温で、TFA (4 . 2 9 m L) を滴下した。反応混合物を一晩攪拌し、LCMSが反応の終了を示した。DCM (2 0 m L) で希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液で中和してpH = 10とし、次いで、2 MのNaOH水溶液をpH = 11になるまで添加した。抽出して、水層をDCM (1 0 m L) により再度抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。濾過して、濾液を濃縮乾燥させ、標題の化合物 (2 . 6 g) を黄色固体 (LCMSに基づく純度92%) として得た。MS (ESI): C₂₁H₂₄ClN₅O 理論値97; 実測値398 [M+H]⁺。

30

【0124】

記載 5 8

記載 5 8 は、記載 5 2 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D 5 8 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - シアノニコチンアミド

【表 8】

	構造	特性
D58		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₂ ClN ₅ O 理論値 383; 実測値 384 [M+H] ⁺

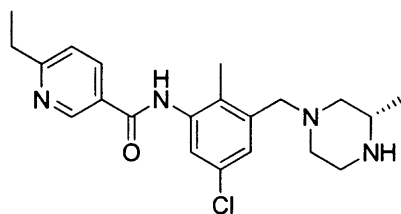
40

【0125】

記載 5 9

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - エチルニコチンアミド (D 5 9)

【化49】



DCM (10 mL) 中の、4 - (5 - クロロ - 3 - (6 - エチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D35、1.6 g) および HCl 水溶液 (4 M、3.29 mL) の溶液を 1 時間撹拌した。冷水 (30 mL) を添加した。得られた混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で中和した。水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、標題の化合物 (1.0 g) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₂₇ClN₄O 理論値 386; 実測値 質量なし [M+H]⁺。

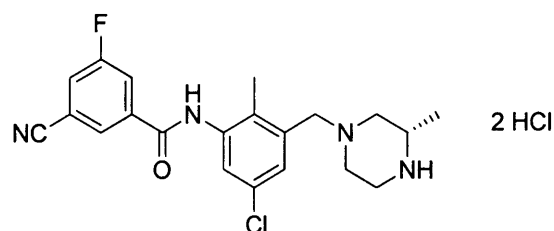
10

【0126】

記載 60

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド・2 塩酸塩 (D60)

【化50】



20

メタノール (20 mL) 中の 4 - (5 - クロロ - 3 - (3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D46、320 mg) の溶液に、HCl (46.6 mg) を添加した。60 で 5 時間撹拌した後、混合物を濃縮し、標題の化合物 (250 mg) を白色固体として得た。MS (ESI): C₂₁H₂₂ClFN₄O 理論値 400; 実測値 401 [M+H]⁺。

30

【0127】

記載 61 ~ 64

記載 61 ~ 64 は、記載 60 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D61: (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 2 - メチルチアゾール - 5 - カルボキサミド・2 塩酸塩

D62: (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - シアノ - 5 - フルオロニコチンアミド・2 塩酸塩

D63: (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - シアノ - 5 - メチルニコチンアミド・2 塩酸塩

40

D64: (S) - 5 - クロロ - N - (5 - シアノ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド・2 塩酸塩

【表 9】

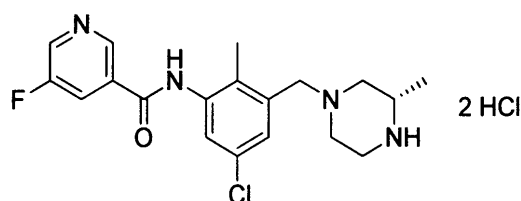
	構造	特性
D61		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ OS 理論値 378; 実測値 379 [M+H] ⁺
D62		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₅ O 理論値 401; 実測値 402 [M+H] ⁺
D63		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O 理論値 397; 実測値 398 [M+H] ⁺
D64		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O 理論値 397; 実測値 398 [M+H] ⁺

【 0 1 2 8 】

記載 6 5

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロニコチンアミド ・ 2 塩酸塩 (D 6 5)

【化 5 1】



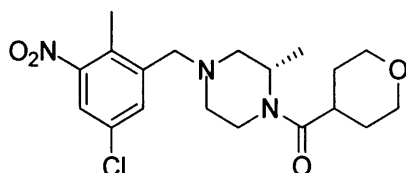
1, 4 - ジオキサン (6 mL) 中の、4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - フルオロニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D 4 5 、 3 0 0 mg) および HCl (2 2 9 3 mg) の混合物を 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、標題の化合物 (2 1 0 mg) を得た。MS (ESI) : C₁₉H₂₂ClFN₄O
理論値 376; 実測値 377 [M+H]⁺。

【 0 1 2 9 】

記載 6 6

(S) - (4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノン (D 6 6)

【化 5 2】



10

20

30

40

50

DCM (20 mL) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸 (484 mg) の溶液に、DMA P (46.0 mg) および EDC (1307 mg) を添加した。20分 攪拌した後、DCM (5 mL) 中の (S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ ベンジル) - 3 - メチルピペラジン (D32、960 mg) の溶液を添加した。得られた 混合物を一晩攪拌し、水 (2 × 15 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、 濾過し、真空中で濃縮し、標題の化合物 (1.43 g) を得た。MS (ESI): C₁₉H₂₆ClN₃O₄ 理論値395; 実測値396 [M+H]⁺。

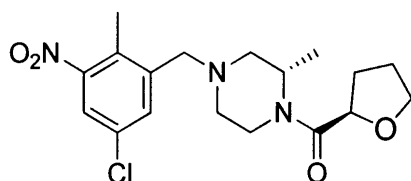
【0130】

記載67

((S) - 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジ ン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン (D67)

10

【化53】



DMF (15 mL) 中の、(R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (364 mg)、DIPEA (1215 mg) および HATU (1783 mg) の混合物に、(S) - 1 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 3 - メチルピペラジン (D32、890 mg) を添加した。混合物を 25 で 6 時間攪拌した。得られた混合物を水 (70 mL) で希釈し、EA (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 50 mL) およびブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 3 : 1 で溶出) により精製し、標題の 化合物 (1.2 g) を黄色油状物として得た。MS (ESI): C₁₈H₂₄ClN₃O₄ 理論値381; 実測 値382 [M+H]⁺。

20

【0131】

記載68 ~ 73

記載68 ~ 73 は、記載67について記載されたのと同様の手順により製造した。

30

D68 : ((S) - 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチル ピペラジン - 1 - イル) ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

D69 : ((S) - 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチル ピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン

D70 : ((S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチ ルピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

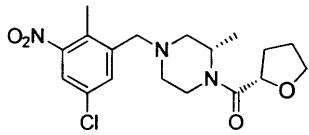
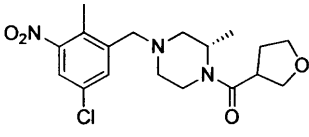
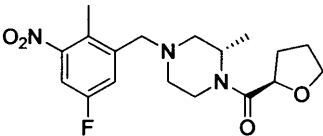
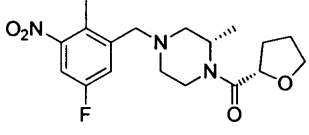
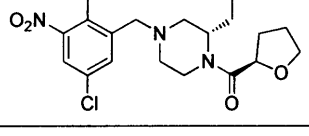
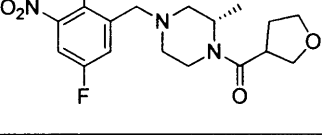
D71 : ((S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチ ルピペラジン - 1 - イル) ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

D72 : ((S) - 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - エチル ピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

40

D73 : ((S) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチ ルピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン

【表 10】

	構造	特性
D68		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ 理論値381; 実測値382 [M+H] ⁺
D69		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ 理論値381; 実測値382 [M+H] ⁺
D70		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₄ 理論値365; 実測値366 [M+H] ⁺
D71		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₄ 理論値365; 実測値366 [M+H] ⁺
D72		MS (ESI): C ₁₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ 理論値395; 実測値396 [M+H] ⁺
D73		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₄ FN ₃ O ₄ 理論値365; 実測値366 [M+H] ⁺

10

20

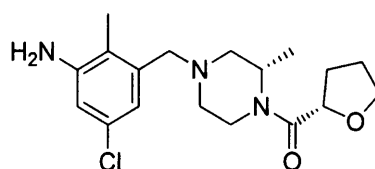
30

【 0 1 3 2 】

記載 7 4

((S)-4-(3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン(D74)

【化 5 4】



40

メタノール(15 mL)中の、((S)-4-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン(D68, 1.2 g)、鉄(0.877 g)の混合物に、水(3 mL)中の塩化アンモニウム(0.841 g)の溶液を添加した。混合物を70 で1時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をEAおよび水中に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、標題の化合物(800 mg)を黄色固体として得た。MS (ESI): C₁₈H₂₆ClN₃O₂ 理論値351; 実測値352 [M+H]⁺。

【 0 1 3 3 】

記載 7 5 ~ 8 0

50

記載 75 ~ 80 は、記載 74 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D75 : ((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

D76 : ((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン

D77 : ((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

D78 : ((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

D79 : ((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - エチル
ピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン

D80 : ((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン

【表 11】

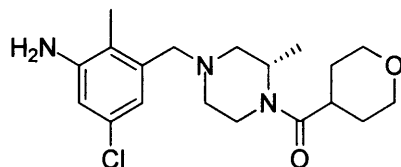
	構造	特性
D75		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ 理論値351; 実測値352 [M+H] ⁺
D76		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ 理論値51; 実測値352 [M+H] ⁺
D77		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ 理論値335; 実測値336 [M+H] ⁺
D78		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ 理論値335; 実測値336 [M+H] ⁺
D79		MS (ESI): C ₁₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ 理論値365; 実測値366 [M+H] ⁺
D80		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ FN ₃ O ₂ 理論値335; 実測値336 [M+H] ⁺

【 0 1 3 4 】

記載 81

(S) - (4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノン (D 8 1)

【化55】



エタノール(20 mL)中の(S)-4-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-イル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(D66、1.3 g)の溶液に、塩化スズ(II)二水和物(3.70 g)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をDCM(30 mL)中に懸濁した。NaOH水溶液(2 M)を、透明な溶液が形成するまで添加した。有機層を分離した。水層をDCM(20 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過および濃縮し、標題の化合物(1.09 g)を得た。MS (ESI): C₁₉H₂₈ClN₃O₂ 理論値365; 実測値366 [M+H]⁺。

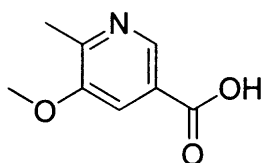
10

【0135】

記載82

5-メトキシ-6-メチルニコチン酸(D82)

【化56】



20

DMF(50 mL)中の、5-フルオロ-6-メチルニコチン酸(D17、3.5 g)およびナトリウムメタノレート(sodium methanolate)(12.2 g)の混合物を、140 °Cで16時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、固体を回収した。個体を水(10 mL)中に溶解し、0 °Cで、HCl(2 M)を使用して、pH値を3~4に調整した。濾過により沈殿物を回収し、水で洗浄し、乾燥させ、標題の化合物(2.45 g)を白色固体として得た。MS (ESI): C₈H₉NO₃ 理論値167; 実測値168 [M+H]⁺。

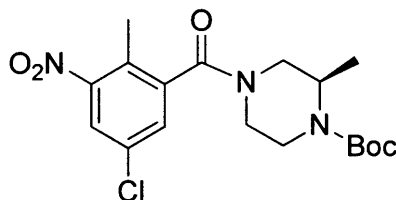
30

【0136】

記載83

4-(5-クロロ-2-メチル-3-ニトロベンゾイル)-2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(D83)

【化57】



40

二塩化硫黄(20 mL)中の5-クロロ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸(D20、5 g)の懸濁液を攪拌し、3時間加熱して還流した。混合物を真空で濃縮し、残渣を、N₂雰囲気下で、氷水浴で冷却したDCM(50 mL)中の、2-メチルピペラジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(4.18 g)およびTEA(7.04 g)の溶液に添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(50 mL)およびブライン(2 x 50 mL)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させた。濾過をした後、溶媒を真空で除去し、標題の化合物(8 g)を白色固体として得た。

【0137】

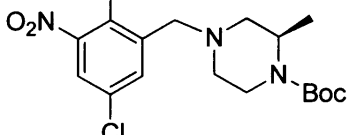
記載84

50

記載 84 は、記載 27 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D84 : 4 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル

【表 12】

記載	構造	特性
D84		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₄ 理論値383; 実測値384 [M+H] ⁺

10

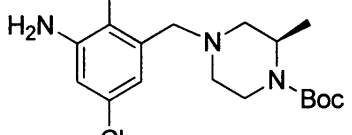
【0138】

記載 85

記載 85 は、記載 74 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D85 : 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル

【表 13】

記載	構造	特性
D85		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ 理論値353; 実測値354 [M+H] ⁺

20

【0139】

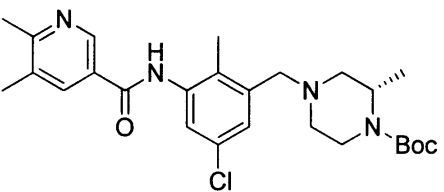
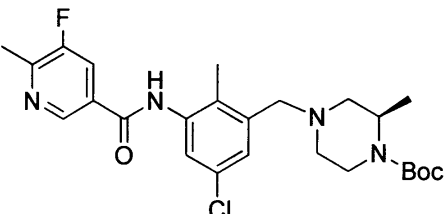
記載 86 ~ 87

記載 86 ~ 87 は、表に示された特定の反応溶媒を使用して、記載 40 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D86 : 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 , 6 - ジメチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

D87 : 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル

【表 14】

記載	構造	溶媒	特性
D86		DCM	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ 理論値486; 実測値487 [M+H] ⁺
D87		DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ 理論値490; 実測値491 [M+H] ⁺

40

【0140】

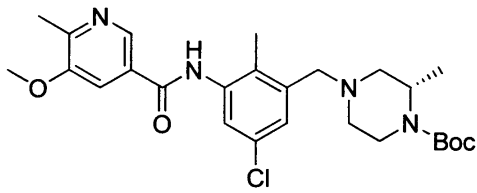
記載 88

50

記載 88 は、記載 34 について記載されたのと同様の手順により製造した。

D88 : 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - t e r t - ブチル

【表 15】

記載	構造	特性
D88		MS (ESI): C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ 理論値502; 実測値503 [M+H] ⁺

10

記載 89 ~ 91

記載 89 ~ 91 は、記載 65 について記載されたのと同様の手順により製造した。

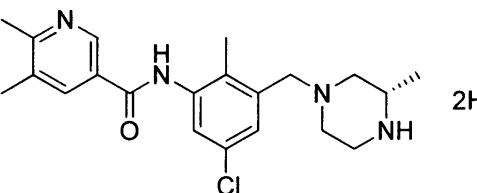
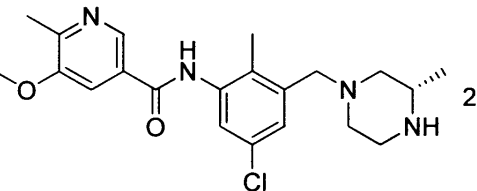
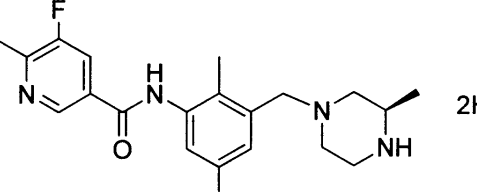
D89 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジメチルニコチンアミド ・ 2 塩酸塩

D90 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド ・ 2 塩酸塩

D91 : (R) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド ・ 2 塩酸塩

20

【表 16】

記載	構造	特性
D89		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O 理論値386; 実測値387 [M+H] ⁺
D90		MS (ESI): C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 理論値402; 実測値403 [M+H] ⁺
D91		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₄ ClFN ₄ O 理論値390; 実測値391 [M+H] ⁺

30

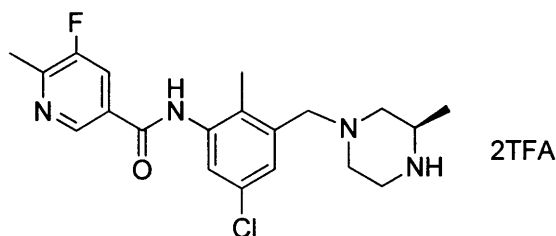
40

【 0 1 4 1 】

記載 92

(R) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド ・ 2 トリフルオロ酢酸塩 (D92)

【化58】



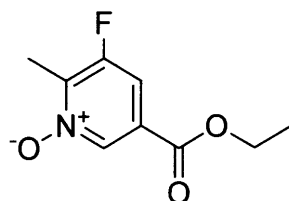
DCM (8 mL) 中の 4 - (5 - クロロ - 3 - (5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド) - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (D 8 7、8 1 4 m g) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 3 m l) を室温で滴下した。反応混合物を一晩攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣を EtOAc (2 0 m L) に溶解し、飽和 Na₂CO₃ 溶液で pH = 1 0 に中和した。抽出をして、水層を EtOAc で 3 回 (3 × 1 0 m L) 抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過をして、濾液を濃縮乾燥させ、標題の化合物 (9 5 0 m g、¹⁹F NMR により TFA 塩であることが示された)。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.87 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): -77.3, -125.3。 MS (ESI): C₂₀H₂₄ClFN₄O 理論値 390; 実測値 391 [M+H]⁺。

【0142】

記載 9 3

5 - (エトキシカルボニル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (D 9 3)

【化59】



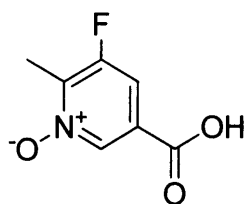
DCM (5 m L) 中の 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチン酸エチル (D 1 6 について記載されたと同様の手順により製造した、2 0 0 m g) の溶液に、2 5 で、3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (3-chlorobenzoperoxoic acid) (2 2 6 m g) を一晩添加した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (P E / E A = 1 / 1) により精製し、標題の化合物 (2 0 0 m g) を白色固体として得た。MS (ESI): C₉H₁₀FNO₃ 理論値 199; 実測値 200 [M+H]⁺。

【0143】

記載 9 4

5 - カルボキシ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (D 9 4)

【化60】



THF (2 m L) 中の 5 - (エトキシカルボニル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (D 9 3、2 0 0 m g) の溶液に、2 5 で、水 (2 . 0 0 0 m L) お

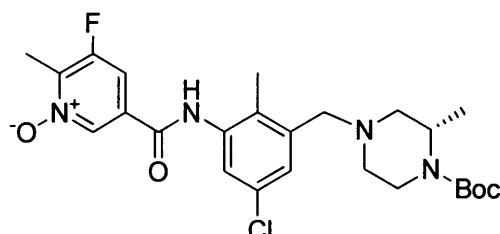
よび水酸化リチウム (72.1 mg) を添加し、添加が完了した後、反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。有機溶媒を真空で除去し、塩化水素 (水溶液、1 M) で水層を pH ~ 3 に酸性化し、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、表外の化合物 (170 mg) を白色固体として得た。MS (ESI): $C_7H_6FNO_3$ 理論値171; 実測値172 [M+H]⁺。

【0144】

記載 9 5

(S) - 5 - ((3 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル)カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (D95)

【化61】



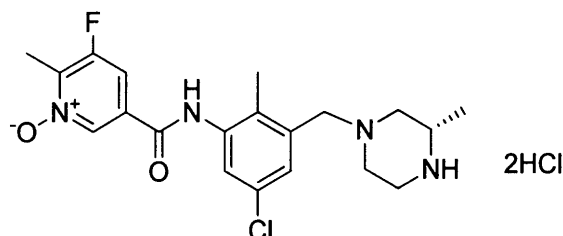
DMF (5 mL) 中の 5 - カルボキシ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (D94、170 mg) の溶液に、25 で、HATU (378 mg)、DIPEA (0.174 mL) および 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (D30、352 mg) を添加し反応混合物を 25 で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン中に溶解した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を、シリカゲル (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1) を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物 (300 mg) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{25}H_{32}ClFN_4O_4$ 理論値506; 実測値507 [M+H]⁺。

【0145】

記載 9 6

(S) - 5 - ((5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド・2 塩酸塩 (D96)

【化62】



1,4 - ジオキサソ (10 mL) 中の (S) - 5 - ((3 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル)カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (D95、300 mg) の溶液に、塩化水素 (108 mg) を添加し、次いで、反応混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次いで、濾過し、標題の化合物 (280 mg) を黄色固体として得た。MS (ESI): $C_{20}H_{24}ClFN_4O_2$ 理論値406; 実測値407 [M+H]⁺。

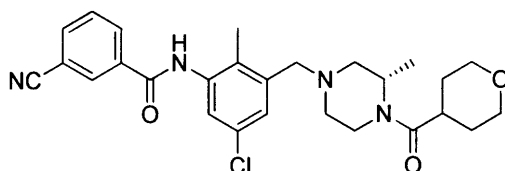
【0146】

実施例 1

(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 - H - ピラン - 4 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - シアノ

ベンズアミド (E1)

【化63】



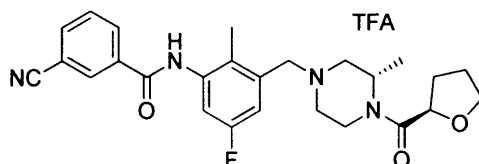
DCM (20 mL) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボン酸 (1.896 g) の溶液に、DMF を 3 滴添加し、次いで、窒素雰囲気下で、DCM (5 mL) 中の塩化オキサリル (1.403 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空で除去した。残渣をアセトニトリル (10 mL) 中に溶解した。得られた混合物を、0 で、アセトニトリル (30 mL) 中の、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D52、4.65 g) および炭酸カリウム (5.04 g) の混合物に滴下した。添加した後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。濾過をした後、濾液を濃縮乾燥させた。残渣を DCM (40 mL) 中に溶解し、飽和 Na₂CO₃ 溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH、MeOH % = 0.5 ~ 2 % で溶出) により精製し、粗生成物 (5.2 g) を白色固体として得、カラムクロマトグラフィー、次いで逆相クロマトグラフィーにより再精製した。精製画分を回収し、凍結乾燥し、標題の化合物の TFA 塩を得、DCM (30 mL) 中に溶解し、NaOH 溶液 (40 mL の水中 0.6 g) および水 (20 mL) で洗浄した。有機層を濃縮乾燥した。残渣をアセトニトリル / 水中に溶解し、再度凍結乾燥し、標題の化合物 (1.9 g) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.29 (brs, 1H), 4.74-4.59 (m, 0.5H), 4.38-4.19 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 0.5H), 3.61-3.34 (m, 4.5H), 3.02-2.63 (m, 3.5H), 2.30 (s, 3H), 2.24-1.93 (m, 2H), 1.91-1.49 (m, 4H), 1.42-1.14 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ 理論値 494; 実測値 495 [M+H]⁺。

【0147】

実施例 2

3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (E2)

【化64】



DCM (5 mL) 中の、(S) - 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)ベンズアミド (D50、109.7 mg) および (R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (40.9 mg) の溶液に、EDC (116.4 mg) および HOBt (60.7 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、水 (10 mL) で洗浄した。有機層を濃縮乾燥し、残渣を MDAP (酸性条件) で精製し、標題の化合物 (65.9 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 4.77-4.55 (m, 2H), 4.47 (brs, 2H), 4.26 (d, J = 13.7 Hz, 0.5H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.66-3.39 (m, 2.5H), 3.29-2.97 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.05 (m,

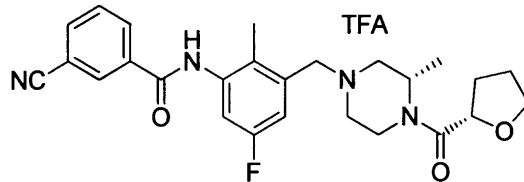
2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.54-1.24 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): -76.6, -116.0。MS (ESI): C₂₆H₂₉FN₄O₃ 理論値464; 実測値465 [M+H]⁺。

【 0 1 4 8 】

実施例 3

3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (E 3)

【 化 6 5 】



10

実施例 3 は、実施例 2 について記載されたのと同様の手順により製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 4.82-4.75 (m, 0.5H), 4.70 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (brs, 0.5H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.32-4.15 (m, 0.5H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.61 (brs, 0.5H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.28-3.00 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.54-1.25 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): -76.6, -116.1。MS (ESI): C₂₆H₂₉FN₄O₃ 理論値464; 実測値465 [M+H]⁺。

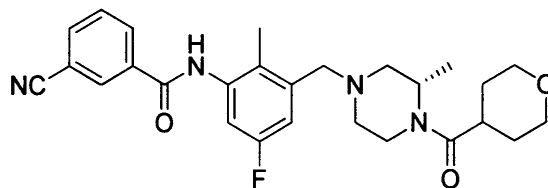
20

【 0 1 4 9 】

実施例 4

(S) - 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド (E 4)

【 化 6 6 】



30

DMF (5 mL) 中の (S) - 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド (D 5 0、240 mg) の混合物に、室温で、HATU (374 mg) を添加した。混合物を 25 °C で 10 分間攪拌し、次いで、DIPEA (169 mg) を添加した。混合物を 25 °C で一晩攪拌した。冷却した後、混合物を EA で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、セライト (celite) の薄いパッド (pad) を通して濾過し、濃縮し、褐色油状物を得、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 で溶出) により精製し、無色油状物を得、逆相クロマトグラフィー (C18、移動相 0.01% NH₄HCO₃ : H₂O、CH₃CN、10 ~ 95%、9.5 分、30 mL / 分) により精製し、淡黄色固体 (250 mg) を得、分取 HPLC (Gilson GX-281、移動相 0.01% NH₄HCO₃ : H₂O、CH₃CN、50 ~ 95%、9.0 分、30 mL / 分) により精製し、標題の化合物 (110 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.76 (brs, 0.5H), 4.38 (d, J = 13.3 Hz, 0.5H), 4.11-3.96 (m, 2.5H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.53-3.33 (m, 4.5H), 2.98-2.87 (m, 0.5H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.09-1.79 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 3H)。MS (ESI): C

40

50

${}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ 理論値478; 実測値479 [M+H]⁺。

【 0 1 5 0 】

実施例 5 ~ 2 1

実施例 5 ~ 2 1 は、表に示された特定の反応塩基または溶媒を使用して、実施例 4 について記載されたのと同様の手順により製造した。

E 5 : 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((3 S) - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド

E 6 : 3 - シアノ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((3 S) - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - メチル) フェニル) ベンズアミド

10

E 7 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((3 S) - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド

E 8 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((3 S) - 3 - メチル - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド

E 9 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - エチルニコチンアミド

20

E 1 0 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - エチルニコチンアミド

E 1 1 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - メチルベンズアミド

E 1 2 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - メチルベンズアミド

E 1 3 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド

30

E 1 4 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - エチルニコチンアミド

E 1 5 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 2 - シアノイソニコチンアミド

E 1 6 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 2 - シアノイソニコチンアミド

40

E 1 7 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - シアノ - 5 - メチルニコチンアミド

E 1 8 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - シアノ - 5 - メチルニコチンアミド

E 1 9 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - シアノ - 5 - メチルニコチンアミド

50

E 20 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - シアノ - 5 - フルオロニコチンアミド

E 21 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - シアノ - 5 - フルオロニコチンアミド

【表 17】

	構造	溶媒/塩基	特性
E5		DMF/DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 0.5H), 4.38-4.26 (m, 0.5H), 4.23-4.11 (m, 0.5H), 3.85-3.68 (m, 2.5H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 0.5H), 2.89-2.71 (m, 1.5H), 2.66 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15-1.74 (m, 6H), 1.32-1.08 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃ 理論値464; 実測値465 [M+H] ⁺
E6		DMF/DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 0.5H), 4.27-4.14 (m, 0.5H), 3.96-3.57 (m, 4.5H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.34-3.14 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 1.5H), 2.65 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16-1.83 (m, 4H), 1.30-1.07 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₃

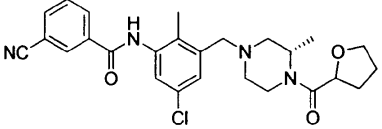
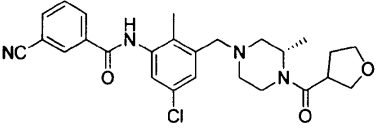
10

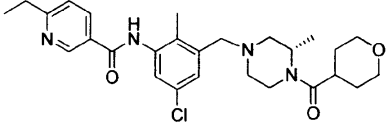
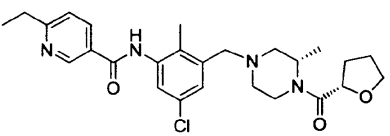
20

30

40

50

			理論値464; 実測値465 [M+H] ⁺	
E7		DMF/DIPEA	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.14 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 0.5H), 4.37-4.28 (m, 0.5H), 4.24-4.12 (m, 0.5H), 3.85-3.69 (m, 2.5H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 0.5H), 2.87-2.71 (m, 1.5H), 2.64 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19-1.75 (m, 6H), 1.32-1.08 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₂₉ClN₄O₃</p> <p>理論値480; 実測値481 [M+H]⁺</p>	10 20
E8		DMF/DIPEA	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 4.61-4.51 (m, 0.5H), 4.28-4.14 (m, 0.5H), 3.97-3.57 (m, 4.5H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 1.5H), 2.65 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18-1.86 (m, 4H), 1.31-1.07 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₂₉ClN₄O₃</p> <p>理論値480; 実測値481 [M+H]⁺</p>	30 40

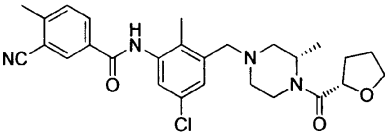
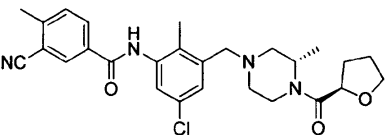
<p>E9</p>		<p>DMF/DIPEA</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.11 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (brs, 1H), 4.60-4.51 (m, 0.5H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2.5H), 3.53-3.36 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 0.5H), 2.90-2.71 (m, 4.5H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-1.84 (m, 2H), 1.73-1.41 (m, 4H), 1.31-1.04 (m, 6H)</p> <p>MS (ESI): C₂₇H₃₅ClN₄O₃</p> <p>理論値498; 実測値499 [M+H]⁺</p>
<p>E10</p>		<p>DCM/DIPEA A</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 10.11 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 0.5H), 4.37-4.28 (m, 0.5H), 4.20-4.12 (m, 0.5H), 3.81-3.67 (m, 2.5H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 0.5H), 2.89-2.79 (m, 2.5H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15-1.76 (m, 6H), 1.31-1.06 (m, 6H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃</p> <p>理論値484; 実測値485 [M+H]⁺</p>

10

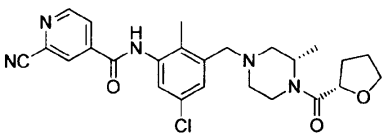
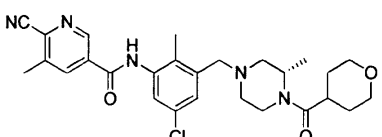
20

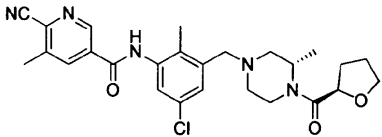
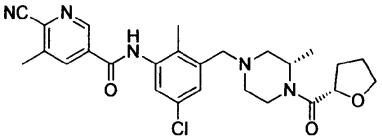
30

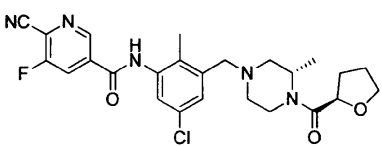
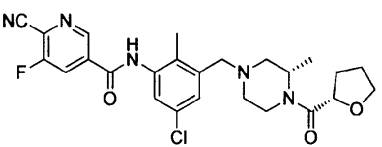
40

<p>E11</p>		<p>DMF/DIPEA</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8.26 (s, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.77-4.54 (m, 2.5H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.76 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 0.5H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 0.5H), 3.00 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 0.5H), 2.83 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.71 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27-1.86 (m, 6H), 1.40-1.21 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ 理論値494; 実測値495 [M+H]⁺</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>E12</p>		<p>DMF/DIPEA</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8.26 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 0.5H), 4.26 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 0.5H), 4.17 (brs, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1.5H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 0.5H), 3.00 (td, <i>J</i> = 12.9 Hz, 3.3 Hz, 0.5H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 11.4 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27-1.87 (m, 6H), 1.41-1.19 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ 理論値494; 実測値495 [M+H]⁺</p>	<p>30</p> <p>40</p>

E13		DMF/DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.11 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (brs, 1H), 4.61-4.51 (m, 0.5H), 4.28-4.14 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 2.5H), 3.52-3.34 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 0.5H), 2.88-2.71 (m, 2.5H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-1.85 (m, 2H), 1.73-1.40 (m, 4H), 1.30-1.08 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ 理論値484; 実測値485 [M+H] ⁺	10
E14		DCM/DIPEA A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.12 (s, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 0.5H), 4.27-4.11 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2.5H), 3.52-3.40 (m, 2.5H), 3.27-3.12 (m, 0.5H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.63 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-1.75 (m, 6H), 1.35-1.07 (m, 6H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ 理論値484; 実測値485 [M+H] ⁺	20 30
E15		DMF/DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.91 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32	40

			(s, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.63 (brs, 0.5H), 4.27 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.5H), 4.18 (brs, 0.5H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1.5H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 0.5H), 3.00 (t, $J = 11.6$ Hz, 0.5H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27-1.85 (m, 6H), 1.42-1.17 (m, 3H) MS (ESI): $C_{25}H_{28}ClN_5O_3$ 理論値481; 実測値482 [M+H] ⁺	10
E16		DMF/DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.91 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.75-4.49 (m, 2.5H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 0.5H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 12.3$ Hz, 0.5H), 3.08-2.92 (m, 0.5H), 2.84 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.84 (m, 6H), 1.43-1.16 (m, 3H) MS (ESI): $C_{25}H_{28}ClN_5O_3$ 理論値481; 実測値482 [M+H] ⁺	20 30
E17		DCM/DIPEA A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.77-4.63 (m, 0.5H), 4.35-4.24 (m, 0.5H), 4.13-3.93 (m, 2.5H), 3.68-3.56 (m, 0.5H), 3.53-3.30 (m, 4.5H), 2.90-2.76	40

			(m, 1H), 2.75-2.56 (m, 5.5H), 2.30 (s, 3H), 2.26-1.78 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.41-1.11 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₇ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ 理論値509; 実測値510 [M+H] ⁺	
E18		DCM/DIPE A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.03 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 7.70 (brs, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1.5H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.87-3.85 (m, 1.5H), 3.44-3.37 (m, 2.5H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 2.25-1.80 (m, 6.5H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1.5H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1.5H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ 理論値495; 実測値496 [M+H] ⁺	10 20
E19		DCM/DIPE A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.15-8.99 (m, 1H), 8.84-8.55 (m, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 4.63-4.49 (m, 1.5H), 4.40-4.26 (m, 0.5H), 4.14-4.02 (m, 0.5H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 0.5H), 3.53-3.22 (m, 2.5H), 2.86-2.60 (m, 4.5H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.38-1.66 (m, 9H), 1.40-1.05 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₃	30 40

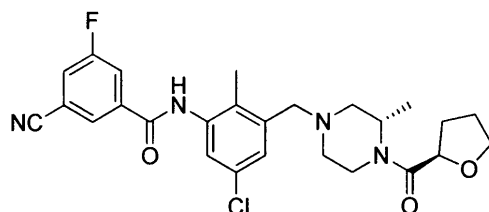
			理論値495; 実測値496 [M+H] ⁺	
E20		DCM/DIPE A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 9.16 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 8.95 (brs, 0.5H), 8.76 (brs, 0.5H), 8.33 (t <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.49 (brs, 0.5H), 4.15 (brs, 0.5H), 4.06-4.03 (m, 0.5H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 1.5H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 0.5H), 2.81-2.77 (m, 0.5H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 3H), 2.21-1.76 (m, 6H), 1.35-1.09 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₅ H ₂₇ ClFN ₅ O ₃ 理論値499; 実測値500 [M+H] ⁺	10 20
E21		DCM/DIPE A	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): 9.61 (brs, 0.5H), 9.27-9.16 (m, 1.5H), 8.45-8.33 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.95-3.68 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.41-3.08 (m, 1.5H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 0.5H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.13-2.12 (m, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.71-1.50 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₅ H ₂₇ ClFN ₅ O ₃ 理論値499; 実測値500 [M+H] ⁺	30 40

【 0 1 5 1 】

実施例 2 2

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド (E 2 2)

【化67】



DCM (20 mL) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル
 ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド・
 2 塩酸塩 (D 6 0 、 1 5 0 m g) の溶液に、(R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン
 酸 (4 3 . 4 m g) 、 H A T U (1 4 2 m g) および D I P E A (0 . 0 6 5 m L) を添
 加した。2 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 H P L C (Gilson
 GX-281、移動相：0 . 0 1 % $\text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ 、 CH_3CN 、5 0 ~ 9 5 %、
 9 . 0 分、3 0 m L / 分) により精製し、標題の化合物 (1 0 0 m g) を白色固体として
 得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.16 (brs, 0.5H), 8.04-8.02 (m, 1.5H), 7.94 (t, J
 = 8.2 Hz 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H),
 4.68-4.61 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 0.5H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3
 .89-3.81 (m, 1.5H), 3.48-3.26 (m, 2.5H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2
 .57 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 2.30 (s, 3H), 2.24-1.87 (m, 6H), 1.36-1.17 (m, 3H)。
 MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ 理論値498; 実測値499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

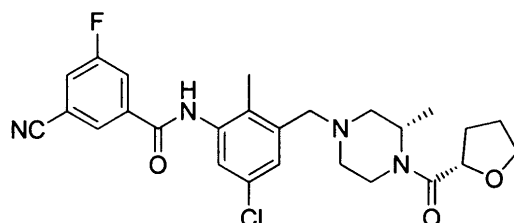
20

【0152】

実施例 2 3

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒ
 ドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ
 - 5 - フルオロベンズアミド (E 2 3)

【化68】



DCM (20 mL) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル
 ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 5 - フルオロベンズアミド・
 2 塩酸塩 (D 6 0 、 1 0 0 m g) の溶液に、(S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン
 酸 (2 9 . 0 m g) 、 H A T U (1 1 4 m g) および D I P E A (0 . 1 3 1 m L) を添
 加した。2 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取 H P L C (Gilson
 GX-281、移動相：0 . 0 1 % $\text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ 、 CH_3CN 、5 0 ~ 9 5 %、
 9 . 0 分、3 0 m L / 分) により精製し、標題の化合物 (5 4 m g) を白色固体として得
 た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.99 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1.5H), 7.82-7.72 (m, 1.5
 H), 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 0.5H), 4.5
 7 (brs, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.78-3.70
 (m, 0.5H), 3.48-3.36 (m, 2.5H), 2.94-2.85 (m, 0.5H), 2.80-2.61 (m, 2H), 2.35-2.1
 5 (m, 5H), 2.10-1.86 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 3H)。MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ 理論値4
 98; 実測値499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

【0153】

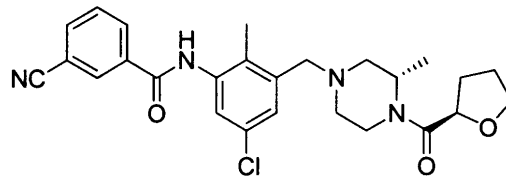
実施例 2 4

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒ
 ドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ

50

ベンズアミド (E 2 4)

【化 6 9】



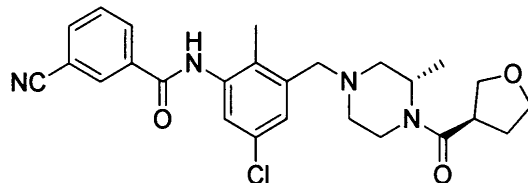
DMF (5 mL) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D 5 2、2 0 0 mg) の混合物に、室温で、H A T U (2 9 8 mg) を添加した。混合物を 2 5 で 1 0 分間攪拌し、次いで、D I P E A (1 3 5 mg) を添加した。混合物を 2 5 で一晩攪拌した。混合物を水と E A との間に分離させた。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、セライト (celite) の薄いパッド (pad) を通して濾過し、濃縮し、褐色油状物を得、分取 H P L C (Gilson GX-281、移動相：0 . 0 1 % $\text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ 、 CH_3CN 、5 0 ~ 9 5 %、9 . 0 分、3 0 mL / 分) により精製し、標題の化合物 (5 0 mg) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 10.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 0.5H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2.5H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 0.5H), 2.85-2.72 (m, 1.5H), 2.64 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-1.75 (m, 6H), 1.28-1.11 (m, 3H)。MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値480; 実測値481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 4】

実施例 2 5

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (E 2 5)

【化 7 0】



DMF (5 mL) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D 5 2、2 0 0 mg) の混合物に、室温で、H A T U (2 9 8 mg) を添加した。混合物を 2 5 で 1 0 分間攪拌し、次いで、D I P E A (1 3 5 mg) を添加した。混合物を 2 5 で一晩攪拌した。得られた混合物を、水と E A との間に分離させた。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、セライト (celite) の薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、褐色油状物を得、分取 H P L C (Gilson GX-281、移動相：0 . 0 1 % $\text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ 、 CH_3CN 、5 0 ~ 9 5 %、9 . 0 分、3 0 mL / 分) により精製し、標題の化合物 (6 0 mg) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 10.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (brs, 1H), 4.56 (brs, 0.5H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 0.5H), 3.85-3.60 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 0.5H), 2.84-2.74 (m, 1.5H), 2.65 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.16-1.90 (m, 4H), 1.27-1.11 (m, 3H)。MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値480; 実測値481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

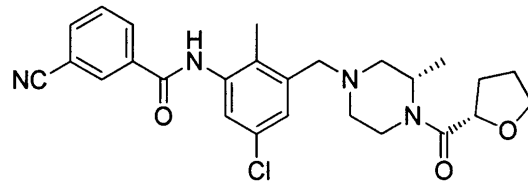
【 0 1 5 5】

実施例 2 6

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒ

ドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ
ベンズアミド (E 2 6)

【化 7 1】



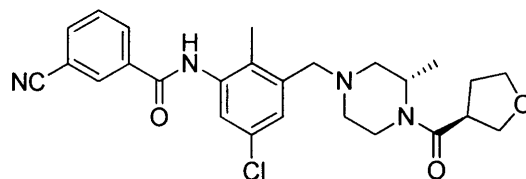
D M F (5 0 m L) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D 5 2、6 0 0
m g) の溶液に、(S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 1 0 m g)、H A T
U (1 1 9 2 m g) および D I P E A (0 . 5 4 7 m L) を添加した。混合物を室温で 2
時間攪拌した。水を添加した。溶液を E A (3 × 5 0 m L) で抽出した。濾液を飽和 N a
H C O ₃ 溶液、水およびブラインで洗浄した。得られた混合物を M g S O ₄ で乾燥させた
。濾過をした後、残渣を、分取 H P L C で精製し、標題の化合物 (5 0 m g) を白色固体
として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.0
6-7.96 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1
H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (brs, 0.5H), 4.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36 (20
brs, 0.5H), 4.31-4.22 (m, 0.5H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.77-3.68
(m, 0.5H), 3.47-3.39 (m, 2.5H), 2.95-2.84 (m, 0.5H), 2.81-2.59 (m, 2H), 2.35-2.
15 (m, 5H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.33-1.21 (m, 3H)。MS (ESI) : C ₂₆H ₂₉ClN ₄O ₃ 理論値 4
80; 実測値 481 [M+H]⁺。

【 0 1 5 6 】

実施例 2 7

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒ
ドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ
ベンズアミド (E 2 7)

【化 7 2】



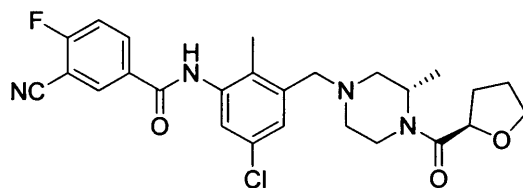
D M F (5 0 m L) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D 5 2、1 5 0
m g) の溶液に、(S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (5 4 . 6 m g)、H A T
U (1 4 9 m g) および D I P E A (0 . 1 3 7 m L) を添加した。混合物を室温で 2
時間攪拌した。水を添加した。溶液を E A (3 × 5 0 m L) で抽出した。濾液を、飽和 N a
H C O ₃ 溶液、水およびブラインで洗浄した。得られた溶液を M g S O ₄ で乾燥させた
。濾過をした後、残渣を、キラル分取 H P L C により精製し、標題の化合物 (2 0 m g)
を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz
, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.68
(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.77 (brs, 0.5H), 4.39 (d, J = 14
.1 Hz, 0.5H), 4.07-3.79 (m, 4.5H), 3.64 (d, J = 13.6 Hz, 0.5H), 3.52-3.32 (m, 2.
5H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.98-2.66 (m, 2.5H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.00 (m, 4H), 1.
36-1.22 (m, 3H)。MS (ESI) : C ₂₆H ₂₉ClN ₄O ₃ 理論値 480; 実測値 481 [M+H]⁺。

【 0 1 5 7 】

実施例 2 8

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - フルオロベンズアミド (E 2 8)

【化 7 3】



10

無水DMF (5 mL) 中の、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - フルオロベンズアミド (D 5 3、96.5 mg) および (R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (36.5 mg) の溶液に、HATU (182.3 mg) およびDIPEA (0.126 mL) を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、MDAP (塩基性条件) で直接精製し、標題の化合物 (65.9 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.39 (dd, J = 5.9 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (brs, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.66-4.55 (m, 1.5H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 0.5H), 4.22-4.14 (m, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1.5H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 0.5H), 3.05-2.96 (m, 0.5H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.07 (m, 3H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.38-1.23 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): -105.1。 MS (ESI): C₂₆H₂₈ClFN₄O₃ 理論値498; 実測値499 [M+H]⁺。

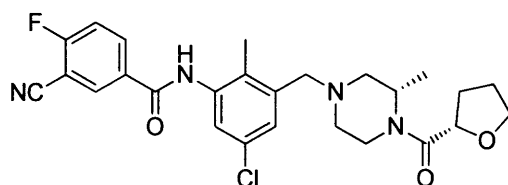
20

【 0 1 5 8 】

実施例 2 9

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - フルオロベンズアミド (E 2 9)

【化 7 4】



30

無水DMF (5 mL) 中の、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノ - 4 - フルオロベンズアミド (D 5 3、99.8 mg) および (S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (39.6 mg) の溶液に、HATU (189.3 mg) およびDIPEA (0.130 mL) を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで、MDAP (塩基性条件) で直接精製し、標題の化合物 (68.9 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.75-4.53 (m, 2.5H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.76 (d, J = 13.7 Hz, 0.5H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 0.5H), 3.07-2.93 (m, 0.5H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-1.87 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄): -106.7。 MS (ESI): C₂₆H₂₈ClFN₄O₃ 理論値498; 実測値499 [M+H]⁺。

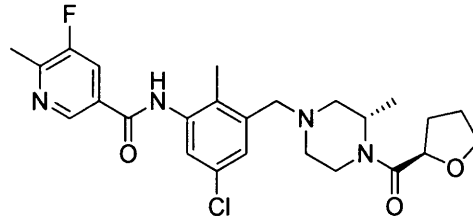
40

【 0 1 5 9 】

実施例 3 0

50

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E 3 0)
【化 7 5】



10

D C M (1 0 m L) 中の、(R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (4 4 . 6 m g)、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (D 5 5、1 5 0 m g) および D I P E A (0 . 2 0 1 m L) の溶液に、0 で、H A T U (1 7 5 m g) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで3回洗浄した。得られた溶液を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取 H P L C で精製し、標題の化合物 (3 4 m g) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 0.5H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 2.5H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 0.5H), 2.86-2.69 (m, 1.5 H), 2.64 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-1.73 (m, 6H), 1.29-1.12 (m, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -124.7。 MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

20

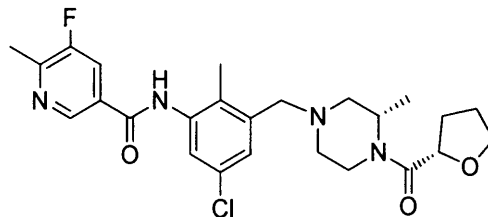
【 0 1 6 0 】

実施例 3 1

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E 3 1)

【化 7 6】

30



D C M (1 0 m L) 中の、(S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (4 4 . 6 m g)、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (D 5 5、1 5 0 m g) および D I P E A (0 . 2 0 1 m L) の溶液に、0 で、H A T U (1 7 5 m g) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで3回洗浄した。得られた溶液を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取 H P L C で精製し、標題の化合物 (3 1 m g) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 0.5H), 4.37-4.26 (m, 0.5H), 4.16 (d, J = 12.0 Hz, 0.5H), 3.85-3.67 (m, 2.5H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 0.5H), 2.89-2.70 (m, 1.5H), 2.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.30-2.14 (m, 4H), 2.05-1.73 (m, 5H), 1.32-1.06 (m, 3 H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆): -124.7。 MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測

40

50

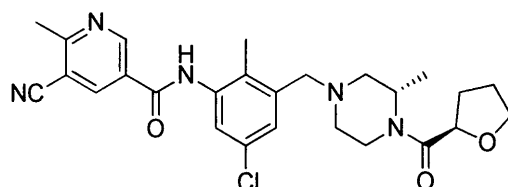
値489 [M+H]⁺。

【0161】

実施例32

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (E 3 2)

【化77】



10

無水DMF (5 mL) 中の、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (D 5 7、95.0 mg) および (R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (40.5 mg) の溶液に、HATU (182.8 mg) およびDIPEA (0.13 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、MDAP (塩基性条件、ACN / H₂O (0.05 % NH₃ H₂O を含む)、ACN % = 30 ~ 70 %) で直接精製し、標題の化合物 (78.5 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : 9.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.44 (brs, 2H), 4.79-4.62 (m, 1.5H), 4.60-4.11 (m, 2H), 3.99-3.79 (m, 2.5H), 3.76-3.35 (m, 2.5H), 3.24-2.96 (m, 1.5H), 2.94-2.67 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.27-1.78 (m, 5H), 1.52-1.13 (m, 3H)。MS (ESI) : C₂₆H₃₀ClN₅O₃ 理論値495; 実測値496 [M+H]⁺。

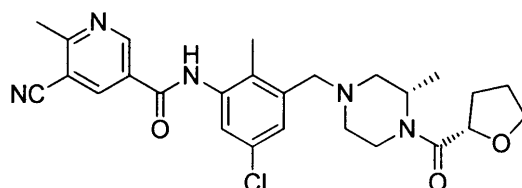
20

【0162】

実施例33

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (E 3 3)

【化78】



30

無水DMF (5 mL) 中の、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (D 5 7、95.6 mg) および (S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (40.0 mg) の溶液に、HATU (176.3 mg) およびDIPEA (0.13 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、MDAP (塩基性条件、ACN / H₂O (0.05 % NH₃ H₂O を含む)、ACN % = 30 ~ 70 %) で直接精製し、標題の化合物 (75.9 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : 9.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.43 (brs, 2H), 4.76-4.60 (m, 1.5H), 4.58-4.11 (m, 2H), 3.96-3.77 (m, 2.5H), 3.75-3.36 (m, 2.5H), 3.21-2.96 (m, 1.5H), 2.93-2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25-1.83 (m, 5H), 1.51-1.13 (m, 3H)。MS (ESI) : C₂₆H₃₀ClN₅O₃ 理論値495; 実測値496 [M+H]⁺。

40

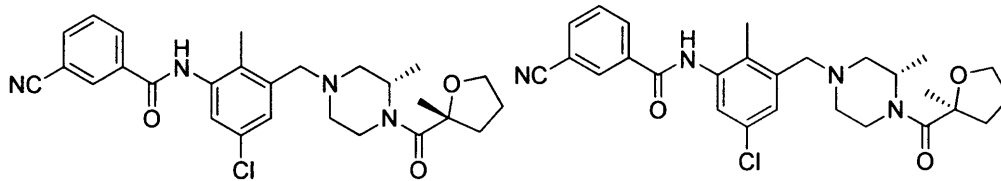
【0163】

実施例34および35

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - メチ

50

ルテトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミドおよび N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (E 3 4 および E 3 5)
【化 7 9】



DMF (6 mL) 中の、 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (5 2 . 1 mg) および (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - シアノベンズアミド (D 5 2、 1 5 3 mg) の溶液に、室温で、 H A T U (2 2 8 mg) を添加した。 1 0 分間攪拌した後、 D I P E A (0 . 1 0 5 mL) を添加した。混合物を 5 0 で 1 8 時間攪拌した。得られた混合物を水 (1 0 mL) で希釈し、次いで、 E A (3 0 mL) で抽出した。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、褐色油状物を得た。残渣を分取 H P L C (Gilson GX-281、移動相 : 0 . 0 1 % N H ₄ H C O ₃ / H ₂ O、 C H ₃ C N、 5 0 ~ 9 5 %、 9 . 0 分、 3 0 mL / 分) で精製し、粗生成物 (1 5 0 mg) を白色固体として得、分取キラル H P L C (カラム : A D - H 4 . 6 x 2 5 0 mm、 5 μ m ; 共溶媒 : M e O H (0 . 1 % D E A) ; カラム温度 3 9 . 9 ; C O ₂ 流速 : 2 . 2 5 mL / 分 ; 共溶媒流速 : 0 . 7 5 mL / 分 ; 共溶媒 : 2 5 %) で精製し、標題の化合物 (5 0 mg および 6 5 mg) を白色固体として得た。異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 8.21 (brs, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.18-5.06 (m, 0.5H), 4.82-4.68 (m, 0.5H), 4.49 (d, J = 13.8 Hz, 0.5 H), 4.29-4.18 (m, 0.5H), 4.08-3.87 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 1H), 3.46-3.30 (m, 2.5 H), 3.00-2.67 (m, 2.5H), 2.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.38-1.15 (m, 3H) 。 MS (ESI) : C ₂₇H ₃₁ClN ₄O ₃ 理論値 494 ; 実測値 495 [M + H] ⁺ 。異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 8.20 (brs, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.8 3-7.76 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.90-4.80 (m, 0.5H), 4.7 2 (d, J = 12.5 Hz, 0.5H), 4.67-4.57 (m, 0.5H), 4.38-4.29 (m, 0.5H), 3.99-3.91 (m , 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 0.5H), 2.96-2.81 (m, 1.5H), 2.80-2.59 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23-1.78 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1. 51-1.38 (m, 3H), 1.37-1.17 (m, 3H) 。 MS (ESI) : C ₂₇H ₃₁ClN ₄O ₃ 理論値 494 ; 実測値 495 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 6 4 】

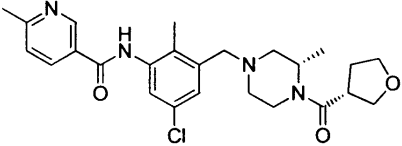
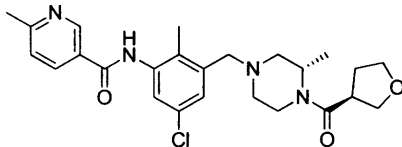
実施例 3 6 ~ 5 5

実施例 3 6 ~ 5 5 は、表に示された特定の反応塩基または溶媒を使用して、実施例 3 4 および 3 5 について記載されたのと同様の手順により製造した。

E 3 6 および E 3 7 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミドおよび N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド

E 3 8 および E 3 9 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミドおよび N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - 2 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド

【表 1 8】

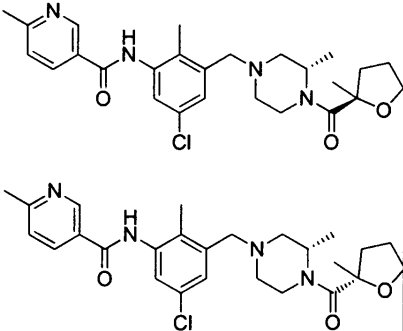
	構造	溶媒／塩基	特性
E36			異性体 1 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 9.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.10-3.71 (m, 5H), 3.55-3.35 (m, 3.5H), 3.01-2.98 (m, 0.5H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29-1.94 (m, 4H), 1.39-1.14 (m, 3H)
&		DCM/DIPEA	MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値470; 実測値471 $[\text{M}+\text{H}]^+$
E37			異性体 2 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 9.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.98-3.74 (m, 5H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1.5H), 3.03-2.96 (m, 0.5H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27-1.94 (m, 4H), 1.38-1.18 (m, 3H)
			MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3$

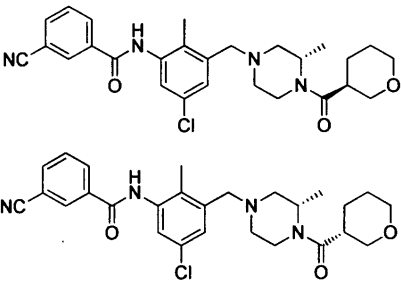
10

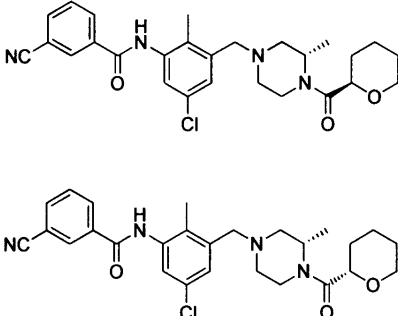
20

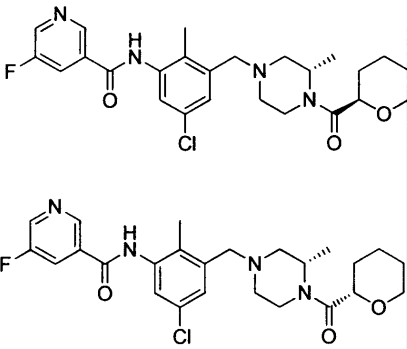
30

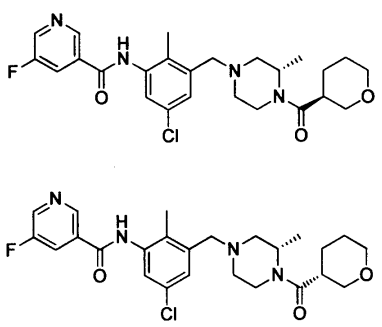
40

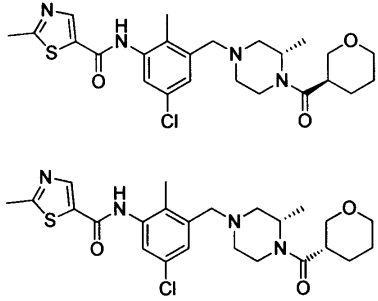
			理論値470; 実測値471 [M+H] ⁺
E38 & E39		DCM/DIPEA	<p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.01 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.11 (brs, 0.5H), 4.71 (brs, 0.5H), 4.52-4.48 (m, 0.5H), 4.25-4.20 (m, 0.5H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 0.5H), 3.73-3.70 (m, 0.5H), 3.50 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 0.5H), 3.07-3.01 (m, 0.5H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.47-1.45 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃</p> <p>理論値484; 実測値485 [M+H]⁺</p> <p>異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.01 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.62 (brs, 0.5H), 4.56 (brs, 0.5H), 4.34-4.32</p>

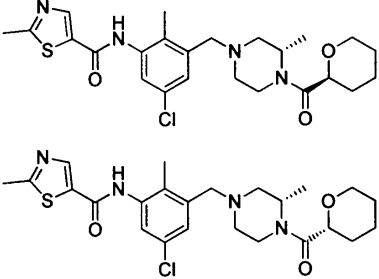
			<p>(m, 0.5H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 0.5H), 3.03-2.98 (m, 0.5H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.98-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.39-1.20 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ 理論値484; 実測値485 [M+H]⁺</p>	10
<p>E40 & E41</p>		<p>DMF/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.22 (brs, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.95-7.78 (m, 3H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.78-4.67 (m, 0.5H), 4.33 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 0.5H), 4.20-4.09 (m, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 0.5H), 3.57-3.30 (m, 4.5H), 2.93-2.59 (m, 3.5H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.42-1.15 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₇H₃₁ClN₄O₃ 理論値494; 実測値495 [M+H]⁺</p> <p>異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20 (brs, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.67 (td, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3.3 Hz, 1H),</p>	<p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

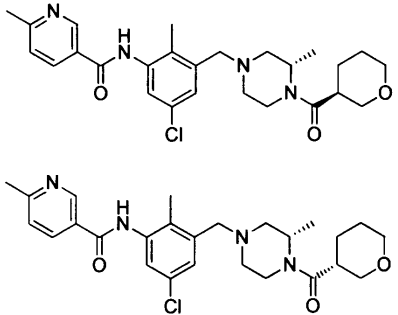
			<p>7.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.32 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.5H), 4.11-4.02 (m, 0.5H), 3.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.71-3.50 (m, 1.5H), 3.49-3.31 (m, 3.5H), 2.92-2.58 (m, 3.5H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.10-1.62 (m, 5H), 1.39-1.15 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): $C_{27}H_{31}ClN_4O_3$ 理論値494; 実測値495 $[M+H]^+$</p>	10
<p>E42 & E43</p>		<p>DMF/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.27-8.14 (m, 2H), 8.11-7.91 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 0.5H), 4.36-4.20 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.5H), 3.52-3.30 (m, 3.5H), 2.97-2.82 (m, 0.5H), 2.81-2.58 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23-1.46 (m, 7.5H), 1.40-1.17 (m, 3H), 0.94-0.80 (m, 0.5H)</p> <p>MS (ESI): $C_{27}H_{31}ClN_4O_3$ 理論値494; 実測値495 $[M+H]^+$</p> <p>異性体 2 : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H),</p>	<p>20</p> <p>30</p> <p>40</p>

			<p>8.01-7.85 (m, 2H), 7.79 (brs, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.3$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.30 (d, $J = 13.3$ Hz, 0.5H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1.5H), 3.82 (d, $J = 13.1$ Hz, 0.5H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.29 (td, $J = 12.5$ Hz, 2.4 Hz, 0.5H), 2.95-2.85 (m, 0.5H), 2.79-2.58 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.45 (m, 7.5H), 1.39-1.17 (m, 3H), 0.93-0.79 (m, 0.5H)</p> <p>MS (ESI): $C_{27}H_{31}ClN_4O_3$ 理論値494; 実測値495 $[M+H]^+$</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>E44 & E45</p>		<p>DCM/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : 1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): 9.01 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.63 (brs, 0.5H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.19-4.18 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 0.5H), 3.52-3.49 (m, 3H), 3.42-3.38 (m, 0.5H), 3.02-2.98 (m, 0.5H), 2.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.38-1.26 (m, 3H)</p>	<p>30</p> <p>40</p>

			<p>MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値484; 実測値489 [M+H]⁺ 異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.01 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.63 (brs, 0.5H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 0.5H), 3.58-3.52 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 0.5H), 3.03-2.97 (m, 0.5H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.92 (brs, 1H), 1.72-1.54 (m, 5H), 1.38-1.26 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>E46 & E47</p>		<p>DCM/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.10 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.64 (brs, 0.5H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2.5H), 3.52-3.38 (m, 4.5H), 2.95-2.71 (m, 3.5H), 2.32 (s, 3H), 2.18-1.66 (m, 6H), 1.38-1.23 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃</p>	<p>30</p> <p>40</p>

			<p>理論値488; 実測値489 [M+H]⁺ 異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.01 (s, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.63 (brs, 0.5H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2.5H), 3.55-3.38 (m, 4.5H), 2.93-2.71 (m, 3.5H), 2.32 (s, 3H), 2.26-1.88 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃</p> <p>理論値488; 実測値489 [M+H]⁺</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>E48 & E49</p>		<p>DCM/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 4.73 (brs, 0.5H), 4.38-4.34 (m, 0.5H), 4.06 (brs, 0.5H), 3.95-3.93 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 3.5H), 2.87-2.82 (m, 0.5H), 2.79-2.75 (s, 3.5H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.88-1.65 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.5H), 1.25 (s, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.5H)</p> <p>MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S</p>	<p>30</p> <p>40</p>

		<p>理論値490; 実測値491 [M+H]⁺ 異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 4.74 (brs, 0.5H), 4.37-4.34 (m, 0.5H), 4.13-4.11 (m, 0.5H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 0.5H), 3.54-3.34 (m, 5H), 2.89-2.82 (m, 0.5H), 2.79-2.74 (m, 3.5H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.67 (brs, 2H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.5H), 1.25 (brs, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.5H) MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S 理論値490; 実測値491 [M+H]⁺</p>	10 20
<p>E50 & E51</p>	 <p>DCM/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.73 (brs, 0.5H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 0.5H), 3.45-3.37 (m, 3.5H), 2.94-2.86 (m, 0.5H), 2.78-2.75 (s, 3.5H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.03-1.58 (m, 6.5H), 1.35-1.22 (m, 4H) MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S</p>	30 40

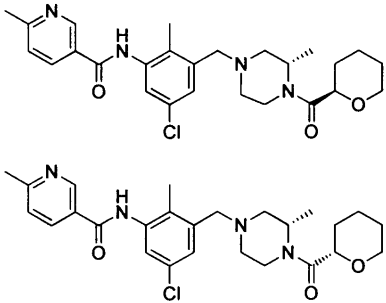
		<p>理論値490; 実測値491 [M+H]⁺ 異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.73 (br, 0.5H), 4.39-4.36 (m, 0.5H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1.5H), 3.83-3.79 (m, 0.5H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38-3.26 (m, 1.5H), 2.95-2.87 (m, 0.5H), 2.78-2.71 (s, 3.5H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.07-1.62 (m, 6.5H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1.5H), 1.26-1.21 (m, 2.5H) MS (ESI): C₂₄H₃₁ClN₄O₃S 理論値490; 実測値491 [M+H]⁺</p>	
<p>E52 & E53</p>		<p>DMF/DIPEA</p> <p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.00 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.64 (brs, 0.5H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 2.5H), 3.51-3.36 (m, 4.5H), 2.97-2.70 (m, 3.5H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.245-1.66 (m, 6H), 1.38-1.23 (m, 3H)</p>	

10

20

30

40

			<p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ 理論値484; 実測値485 [M+H]⁺ 異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.64 (brs, 0.5H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2.5H), 3.55-3.47 (m, 4.5H), 2.93-2.71 (m, 3.5H), 2.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25-1.90 (m, 3H), 1.72-1.67 (m, 3H), 1.39-1.23 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ 理論値484; 実測値485 [M+H]⁺</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p>E54 & E55</p>		<p>DMF/DIPEA</p>	<p>異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.65 (brs, 0.5H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 0.5H), 3.55-3.52 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 0.5H), 3.04-2.97 (m, 0.5H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29-1.93 (m, 3H),</p>	<p>30</p> <p>40</p>

		<p>1.70-1.57 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃</p> <p>理論値484; 実測値485 [M+H]⁺</p> <p>異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.65 (brs, 0.5H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 0.5H), 3.57-3.53 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 0.5H), 3.04-2.97 (m, 0.5H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29-1.93 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃</p> <p>理論値484; 実測値485 [M+H]⁺</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

20

30

【 0 1 6 5 】

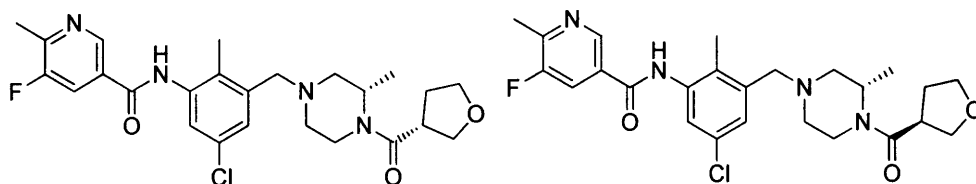
実施例 5 6 および 5 7

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E 5 6)

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E 5 7)

40

【 化 8 0 】



D C M (1 5 0 m L) 中 の 、 H A T U (4 3 8 m g) 、 D I P E A (0 . 4 0 2 m L)

50

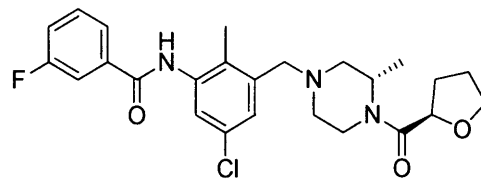
、(S)-N-(5-クロロ-2-メチル-3-((3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-5-フルオロ-6-メチルニコチンアミド(D55、300mg)およびテトラヒドロフラン-3-カルボン酸(89mg)の混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を真空で濃縮し、分取HPLCにより精製し、粗生成物(260mg)を得、キラルHPLCにより分離し、標題の化合物(E56(55mg)およびE57(50mg))を白色固体として得た。E56:キラルSFC:カラム:OJ-H、4.6×250mm、5μm;共溶媒:MeOH(0.1%DEAを含む);カラム温度:36.7;CO₂流速:2.4mL/分;共溶媒流速:0.6mL/分;共溶媒:20%;t_R=7.40分。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): 8.88 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.68 (brs, 0.5H), 4.34-4.31 (m, 0.5H), 4.25 (brs, 0.5H), 4.04-3.99 (m, 0.5H), 3.96-3.77 (m, 4H), 3.56-3.36 (m, 3.5H), 3.05-2.97 (m, 0.5H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.61 (brs, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.32-1.28 (m, 3H)。¹⁹F NMR(376 MHz, MeOD-d₄): -125.4。MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。E57:キラルSFC:カラム:OJ-H、4.6×250mm、5μm;共溶媒:MeOH(0.1%DEAを含む);カラム温度:40;CO₂流速:2.4mL/分;共溶媒流速:0.6mL/分;共溶媒:20%;t_R=8.51分。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): 8.88 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.67 (brs, 0.5H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 4.5H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 1.5H), 2.99-2.85 (m, 0.5H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.61 (brs, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.32-1.28 (m, 3H)。¹⁹F NMR(376 MHz, MeOD-d₄): -125.4。MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

【0166】

実施例58

N-(5-クロロ-2-メチル-3-(((S)-3-メチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-フルオロベンズアミド(E58)

【化81】



DCM(10mL)中の、((S)-4-(3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン(D75、100mg)、DMAP(38.2mg)の混合物に、3-フルオロベンゾイルクロリド(45.1mg)をゆっくり添加した。混合物を20で16時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を分取HPLCで精製し、標題の化合物(63mg)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOD-d₄): 7.83-7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 0.5H), 4.31-4.28 (brs, 0.5H), 4.25-4.15 (m, 0.5H), 4.00-3.82 (m, 2.5H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 0.5H), 3.06-2.99 (m, 0.5H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27-1.94 (m, 6H), 1.40-1.25 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₂₉ClFN₃O₃ 理論値473; 実測値474 [M+H]⁺。

【0167】

実施例59~65

実施例59~65は、実施例58について記載されたのと同様の手順により製造した。E59:N-(5-クロロ-2-メチル-3-(((S)-3-メチル-4-((S)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3

- フルオロベンズアミド

E 6 0 : 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド

E 6 1 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド

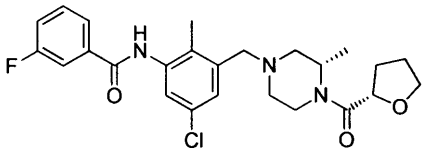
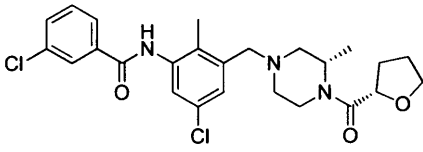
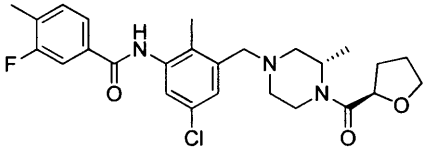
E 6 2 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - フルオロ - 4 - メチルベンズアミド

E 6 3 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 , 5 - ジフルオロベンズアミド

E 6 4 : N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 , 5 - ジフルオロベンズアミド

E 6 5 : 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ベンズアミド

【表 19】

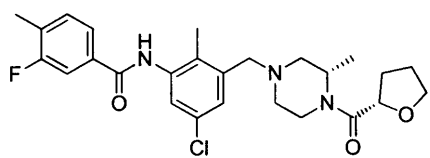
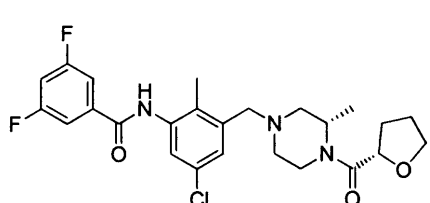
	構造	特性
E59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 4.70-4.61 (m, 1.5H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 2.5H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 0.5H), 3.03-2.95 (m, 0.5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.20-1.83 (m, 6H), 1.35-1.14 (m, 3H) MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ 理論値473; 実測値474 [M+H] ⁺
E60		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.81-4.65 (m, 1.5H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 0.5H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 0.5H), 3.04-2.98 (m, 0.5H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25-1.89 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 3H) MS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 理論値489; 実測値490 [M+H] ⁺
E61		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 7.72-7.64 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.86-4.63 (m, 1.5H), 4.29-4.17 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 2.5H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 0.5H), 3.04-2.97 (m, 0.5H),

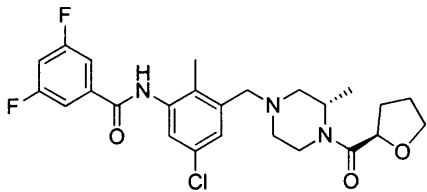
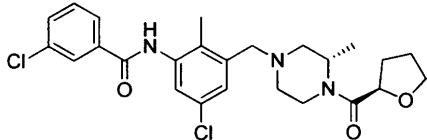
10

20

30

40

		<p>2.87-2.72 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25-1.92 (m, 6H), 1.37-1.23 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃</p> <p>理論値487; 実測値488 [M+H]⁺</p>	
E62		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7.74-7.66 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.35-7.31 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.76-4.63 (m, 1.5H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.98-3.70 (m, 2.5H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 0.5H), 3.04-2.97 (m, 0.5H), 2.95-2.72 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25-1.92 (m, 6H), 1.40-1.17 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃</p> <p>理論値487; 実測値488 [M+H]⁺</p>	10 20
E63		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7.61 (dd, <i>J</i> = 12.4 Hz, 6.8 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1.5H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 0.5H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 0.5H), 3.05-2.98 (m, 0.5H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-1.92 (m, 6H), 1.38-1.27 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₂₈ClF₂N₃O₃</p> <p>理論値491; 実測値492 [M+H]⁺</p>	30 40

<p>E64</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7.63-7.60 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.64 (brs, 0.5H), 4.30-4.28 (m, 0.5H), 4.18 (brs, 0.5H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1.5H), 3.53-4.97 (m, 2H), 3.35-3.34 (m, 0.5H), 3.03-2.97 (m, 0.5H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26-1.90 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₂₈ClF₂N₃O₃ 理論値491; 実測値492 [M+H]⁺</p>	10
<p>E65</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 0.5H), 4.28 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 0.5H), 4.22-4.14 (m, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1.5H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 0.5H), 3.06-2.96 (m, 0.5H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27-1.87 (m, 6H), 1.41-1.21 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃ 理論値489; 実測値490 [M+H]⁺</p>	20

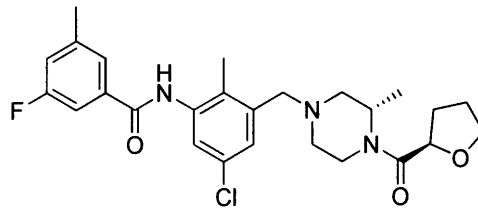
【 0 1 6 8 】

実施例 6 6

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - フルオロ - 5 - メチルベンズアミド (E 6 6)

40

【化 8 2】



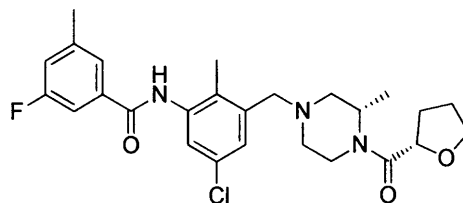
二塩化硫黄 (338 mg) 中の 3 - フルオロ - 5 - メチル安息香酸 (65.7 mg) の混合物を、80 で 1 時間攪拌した。次いで、混合物を真空で濃縮した。残渣を、DCM (8 mL) 中の、((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン (D75、100 mg) および DMA P (38.2 mg) の混合物に添加した。混合物を 20 で 16 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、分取 HPLC およびキラル HPLC により精製し、標題の化合物 (5 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.76-4.63 (m, 1.5H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.98-3.70 (m, 2.5H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 0.5H), 3.04-2.97 (m, 0.5H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25-1.90 (m, 6H), 1.41-1.17 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃ 理論値487; 実測値488 [M+H]⁺。

【0169】

実施例 6 7

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 3 - フルオロ - 5 - メチルベンズアミド (E 6 7)

【化 8 3】



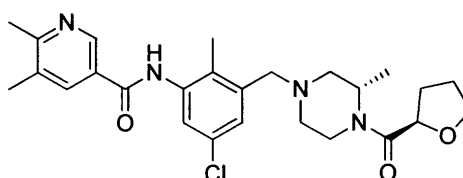
実施例 6 7 は、実施例 6 6 について記載されたのと同様の手順により製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.76-4.60 (m, 1.5H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.98-3.70 (m, 2.5H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 0.5H), 3.04-2.96 (m, 0.5H), 2.87-2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25-1.88 (m, 6H), 1.37-1.13 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₆H₃₁ClFN₃O₃ 理論値487; 実測値488 [M+H]⁺。

【0170】

実施例 6 8

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5, 6 - ジメチルニコチンアミド (E 6 8)

【化 8 4】



窒素雰囲気下、DCM (5 mL) 中の、5, 6 - ジメチルニコチン酸 (D 3、55 mg

10

20

30

40

50

) および 1 滴の DMF の溶液に、塩化オキサリル (0 . 0 8 0 m L) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を DCM (5 m L) に溶解し、((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン (D 7 5 、 1 2 8 m g) および D I P E A (0 . 1 9 1 m L) を添加した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、真空で濃縮した。粗生成物を分取 T L C (P E : E A = 1 : 3 で溶出) で精製し、油状物を得た。油状物を分取 H P L C により精製し、標題の化合物 (2 0 m g) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) : 8.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 0.5H), 4.33-4.26 (d, 0.5H), 4.22-4.18 (m, 0.5H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1.5H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 0.5H), 3.03-2.98 (m, 0.5H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29-1.94 (m, 6H), 1.40-1.25 (m, 3H) 。 MS (ESI) : C₂₆H₃₃ClN₄O₃ 理論値 484 ; 実測値 485 [M + H] ⁺ 。

【 0 1 7 1 】

実施例 6 9 ~ 7 2

実施例 6 9 ~ 7 2 は、表に示された特定の反応塩基を使用して、実施例 6 8 について記載されたのと同様の手順により製造した。

E 6 9 : N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジメチルニコチンアミド

E 7 0 : N - (5 - クロロ - 3 - (((S) - 3 - エチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチルフェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド

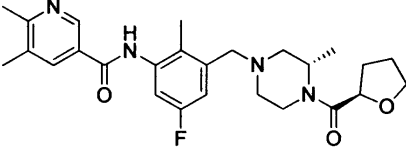
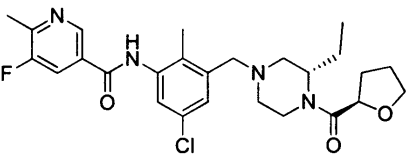
E 7 1 : 5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ニコチンアミド・トリフルオロ酢酸塩

E 7 2 : 5 - フルオロ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチン酸アミド

10

20

【表 2 0】

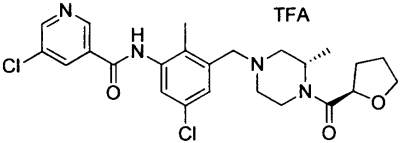
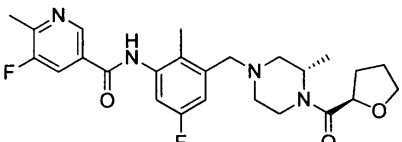
	構造	塩基	特性
E69		DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 0.5H), 4.32-4.26 (m, 0.5H), 4.20 (brs, 0.5H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1.5H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 0.5H), 3.07-3.01 (m, 0.5H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.41-1.26 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₃ 理論値468; 実測値469 [M+H] ⁺
E70		DIPEA	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.89 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.78-4.74 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 0.5H), 2.99-2.91 (m, 0.5H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 2.28-1.70 (m, 8H), 0.89-0.80 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ 理論値502; 実測値503 [M+H] ⁺

10

20

30

40

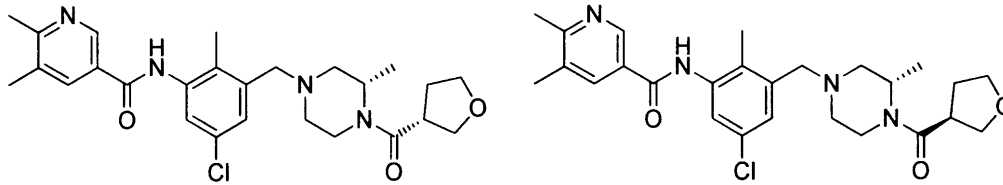
E71		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.06 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 4.80-4.66 (m, 1.5H), 4.57-4.56 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2.5H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.53-4.98 (m, 0.5H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.17-2.66 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19-1.92 (m, 4.5H), 1.46-1.31 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): -77.24</p> <p>MS (ESI): C₂₄H₂₈Cl₂N₄O₃ 理論値490; 実測値491 [M+H]⁺</p>	10 20
E72		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 8.89 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 0.5H), 4.33-4.26 (m, 0.5H), 4.20 (brs, 0.5H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1.5H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 0.5H), 3.06-3.01 (m, 0.5H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28-1.93 (m, 6H), 1.41-1.26 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₃₀F₂N₄O₃ 理論値472; 実測値473 [M+H]⁺</p>	30 40

【 0 1 7 2 】

実施例 7 3 および 7 4

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジメチルニコチンアミドおよび N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジメチルニコチンアミド (E 7 3 および E 7 4)

【化 8 5】



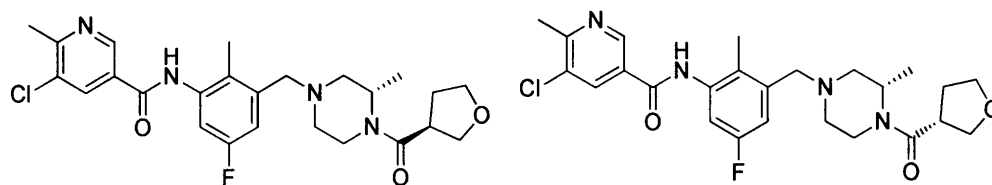
二塩化オキサリル (3 . 0 7 m L) 中の 5 , 6 - ジメチルニコチン酸 (D 3 、 0 . 1 2 9 g) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を、DCM (2 0 m L) 中の、((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン (D 7 6 、 2 0 0 m g) および D I P E A (0 . 1 4 7 g) の溶液に添加した。混合物を 2 0 で 1 6 時間撹拌し、次いで、濃縮した。得られた混合物を分取 H P L C およびキラル H P L C で精製し、標題の化合物 (1 0 m g および 8 m g) を白色固体として得た。異性体 1 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) : 8.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (brs, 0.5H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.04-4.00 (0.5H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.55-3.34 (m, 3.5H), 3.03-2.96 (m, 0.5H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24-1.98 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 3H)。MS (ESI) : $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値 484 ; 実測値 485 [M + H] $^+$ 。異性体 2 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) : 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.66 (brs, 0.5H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.97-3.75 (m, 4.5H), 3.56-3.37 (m, 3.5H), 3.03-2.95 (m, 0.5H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.98 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 3H)。MS (ESI) : $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 理論値 484 ; 実測値 485 [M + H] $^+$ 。

【 0 1 7 3 】

実施例 7 5 および 7 6

5 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミドおよび 5 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド (E 7 5 および E 7 6)

【化 8 6】



DCM (2 m L) 中の 5 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸 (D 5 、 4 0 0 m g) の溶液に、塩化オキサリル (0 . 6 1 2 m L) を注意深く添加した。混合物を 0 . 5 時間撹拌し、次いで、濃縮し、5 - クロロ - 6 - メチルニコチノイルクロリド (5 0 0 m g) を得た。残渣 (1 1 3 m g) の一部を、DCM (3 m L) 中の、((S) - 4 - (3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタノン (D 8 0 、 2 0 0 m g) および D M A P (2 1 9 m g) の溶液に添加した。混合物を 2 時間撹拌し、次いで、濾過した。濃縮した後、水を添加した。得られた混合物を E A で抽出した。有機相を乾燥し、濃縮し、分取 H P L C により精製し、標題の化合物 (6 m g および 1 2 m g) を得た。異性体 1 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) : 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.67

(m, 0.5H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 0.5H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.56-3.35 (m, 3.5H), 3.04-2.97 (m, 0.5H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25-1.98 (m, 4H), 1.39-1.24 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₃₀O₃ClFN₄ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。異性体 2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 4.66 (m, 0.5H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.97-3.75 (m, 4.5H), 3.56-3.37 (m, 3.5H), 3.03-2.95 (m, 0.5H), 2.87 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27-1.98 (m, 4H), 1.37-1.24 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₃₀O₃ClFN₄ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

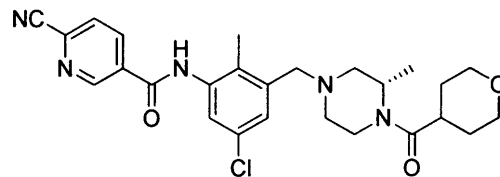
【0174】

10

実施例 77

(S)-N-(5-クロロ-2-メチル-3-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-シアニコチンアミド(E77)

【化87】



20

無水DMF(5mL)中の、(S)-(4-(3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチルピペラジン-1-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン(D81、112.7mg)および6-シアニコチン酸(51.7mg)の溶液に、HATU(178.7mg)およびDIPEA(0.161mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、MDAP(塩基性条件、ACN/H₂O(0.05%NH₃H₂O含有)、ACN%=30%~80%)で精製し、標題の化合物(40.7mg)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 9.23 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.72-4.54 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.84 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 3.58-3.44 (m, 4.5H), 3.44-3.36 (m, 0.5H), 3.03-2.82 (m, 2.5H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28-1.95 (m, 2H), 1.93-1.50 (m, 4H), 1.42-1.17 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₆H₃₀O₃ClN₅ 理論値495; 実測値496 [M+H]⁺。

30

【0175】

実施例 78 ~ 87

実施例 78 ~ 87 は、実施例 77 について記載されたのと同様の手順により製造した。

E78: (S)-N-(5-クロロ-2-メチル-3-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-2-シアノイソニコチンアミド

E79: (S)-N-(5-クロロ-2-メチル-3-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-5-シアノ-6-メチルニコチンアミド・トリフルオロ酢酸塩

40

E80: (S)-N-(5-クロロ-2-メチル-3-((3-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-3-シアノ-4-メチルベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

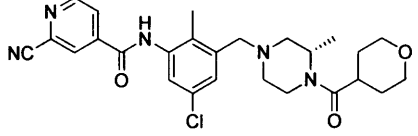
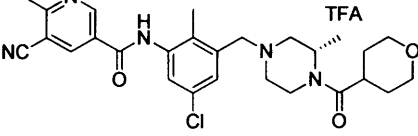
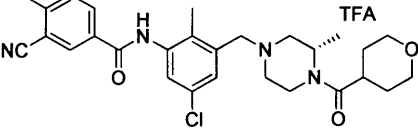
E81: N-(5-クロロ-2-メチル-3-(((S)-3-メチル-4-((R)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-(フルオロメチル)ニコチン酸アミド

E82: N-(5-クロロ-2-メチル-3-(((S)-3-メチル-4-((S)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-(フルオロメチル)ニコチンアミド

50

- E 8 3 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メトキシニコチンアミド
- E 8 4 : (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド
- E 8 5 : 5 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド
- E 8 6 : 5 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド
- E 8 7 : N - (5 - クロロ - 3 - (((S) - 3 - エチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - メチルニコチンアミド

【表 2 1】

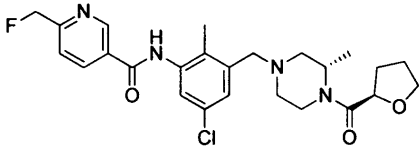
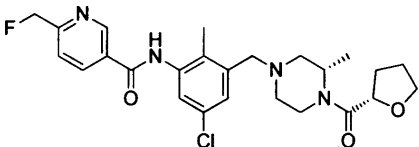
	構造	特性
E78		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 8.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.84 (d, J = 13.0 Hz, 0.5H), 3.57-3.44 (m, 4.5H), 3.44-3.34 (m, 0.5H), 3.03-2.81 (m, 2.5H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27-1.96 (m, 2H), 1.94-1.51 (m, 4H), 1.42-1.17 (m, 3H) MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 理論値495; 実測値496 [M+H] ⁺
E79		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 9.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.24 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 6H), 3.18-1.90 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.91-1.52 (m, 4H), 1.52-1.22 (m, 3H) MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 理論値509; 実測値510 [M+H] ⁺
E80		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4): 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.64-3.46 (m, 3H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.22-2.88 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.92-1.55 (m, 4H), 1.51-1.22 (m, 3H). ^{19}F

10

20

30

40

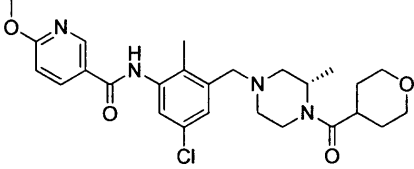
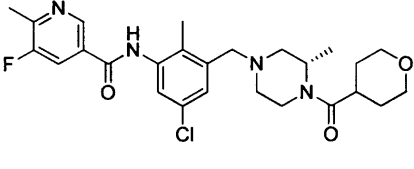
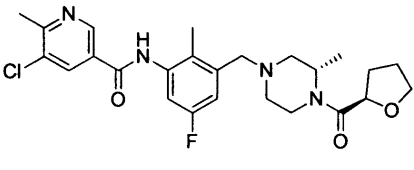
		<p>NMR (376 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): -77.2</p> <p>MS (ESI): C₂₈H₃₃ClN₄O₃</p> <p>理論値508; 実測値509 [M+H]⁺</p>
E81		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.11 (s, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 46.7 Hz, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 0.5H), 4.28 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 0.5H), 4.22-4.14 (m, 0.5H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1.5H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 0.5H), 3.06-2.97 (m, 0.5H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.74 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-1.86 (m, 6H), 1.40-1.21 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃</p> <p>理論値488; 実測値489 [M+H]⁺</p>
E82		<p>¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄): 9.11 (s, 1H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 46.7 Hz, 2H), 4.75-4.59 (m, 1.5H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 0.5H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 0.5H), 3.07-2.95 (m, 0.5H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29-1.89 (m, 6H), 1.41-1.20 (m, 3H)</p> <p>MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃</p> <p>理論値488; 実測値489 [M+H]⁺</p>

10

20

30

40

E83		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.79 (brs, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.56 (m, 1H), 4.37-4.18 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 0.5H), 3.60-3.45 (m, 4.5H), 3.43-3.34 (m, 0.5H), 3.04-2.71 (m, 2.5H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26-1.94 (m, 2H), 1.93-1.49 (m, 4H), 1.44-1.14 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ 理論値500; 実測値501 [M+H] ⁺	10
E84		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.87 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.66 (brs, 0.5H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 0.5H), 3.52-3.36 (m, 4.5H), 2.30-2.84 (m, 2.5H), 2.77-2.71 (m, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25-1.97 (m, 2H), 1.91-1.54 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ 理論値502; 実測値503 [M+H] ⁺	20
E85		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 0.5H), 4.28 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 0.5H), 4.22-4.13 (m, 0.5H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1.5H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 0.5H), 3.07-2.96 (m, 0.5H), 2.90-2.80 (m, 1H),	40

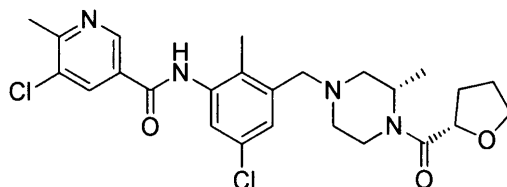
		2.79-2.67 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.26-1.86 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ 理論値488; 実測値489 [M+H] ⁺	
E86		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8.93 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 4.75-4.58 (m, 1.5H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 0.5H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 0.5H), 3.07-2.94 (m, 0.5H), 2.85 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 2.77-2.67 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.26-1.87 (m, 6H), 1.44-1.21 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₃ 理論値488; 実測値489 [M+H] ⁺	10 20
E87		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9.02 (s, 1H), 8.29 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.28-3.27 (m, 0.5H), 2.99-2.92 (m, 0.5H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 2.28-1.70 (m, 8H), 0.89-0.80 (m, 3H) MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ 理論値484; 実測値485 [M+H] ⁺	30 40

【 0 1 7 6 】

実施例 8 8

5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 6 - メチルニコチンアミド (E 8 8)

【化 8 8】



DCM (15 mL) 中の、((S)-4-(3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベン
 ジル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)
 メタノン(D74、100 mg)、5-クロロ-6-メチルニコチン酸(D5、48.8
 mg)、HATU(162 mg)の溶液に、DIPEA(0.099 mL)を添加した。
 混合物を室温で一晩攪拌した。冷水(30 mL)を添加し、水層をDCM(2×30 mL)
)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣
 をカラムクロマトグラフィー(PE:EA=50%~100%で溶出)および分取HPLC
 により精製し、標題の化合物(26 mg)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz,
 MeOD-d₄): 8.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8
 Hz, 1H), 4.74-4.59 (m, 1.5H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.88-3.80
 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 0.5H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 0.5H), 3.06-2.95
 (m, 0.5H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.2
 7-1.68 (m, 6H), 1.41-1.22 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₃ 理論値504; 実測値505
 [M+H]⁺。

10

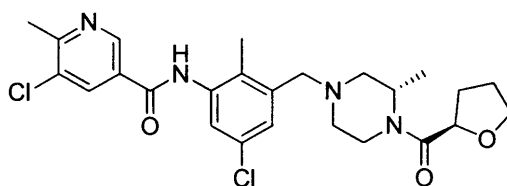
20

【0177】

実施例 89

5-クロロ-N-(5-クロロ-2-メチル-3-(((S)-3-メチル-4-((R)-
 テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)
 -6-メチルニコチンアミド(E89)

【化 8 9】



30

DCM (10 mL) 中の、((S)-4-(3-アミノ-5-クロロ-2-メチルベン
 ジル)-2-メチルピペラジン-1-イル)((R)-テトラヒドロフラン-2-イル)
 メタノン(D75、100 mg)、5-クロロ-6-メチルニコチン酸(D5、48.8
 mg)およびHATU(162 mg)の溶液に、DIPEA(0.099 mL)を添加し
 した。混合物を室温で一晩攪拌した。冷水(30 mL)を添加し、水層をDCM(2×30
 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した
 。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA:PE=0%~50%で溶出)および分取HPLC
 により精製し、標題の化合物(10 mg)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz,
 MeOD-d₄): 8.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.3
 2 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.90-4.69 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 0.5H), 4.33-4.20 (m, 1H)
 , 3.97-3.94 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1.5H), 3.53-4.99 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 0.5H)
 , 3.04-2.99 (m, 0.5H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.26-
 1.92 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₃ 理論値504; 実測値505 [M
 +H]⁺。

40

【0178】

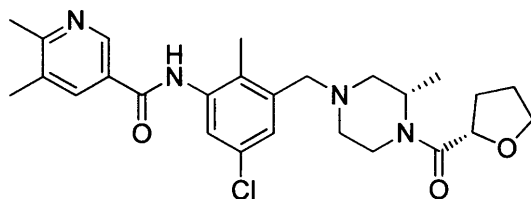
実施例 90

N-(5-クロロ-2-メチル-3-(((S)-3-メチル-4-((S)-テトラヒ

50

ドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジ
メチルニコチンアミド (E 9 0)

【化 9 0】



D C M (2 m L) 中の、 (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 6 - ジメチルニコチンアミド・2 塩酸
塩 (D 8 9、 1 0 0 m g)、 (S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (3 0 . 0 m
g)、 D I P E A (6 6 . 8 m g) および H A T U (1 4 7 m g) の混合物を、 2 時間攪
拌した。混合物を濃縮し、分取 H P L C により精製し、標題の化合物 (1 0 m g) を得た。
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H
) , 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1.5H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.96-3.75 (m,
2.5H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 0.5H), 3.04-2.98 (m, 0.5H), 2.86-2.83
(m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.89
(m, 6H), 1.38-1.25 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₃ 理論値484; 実測値485 [M+H]⁺

10

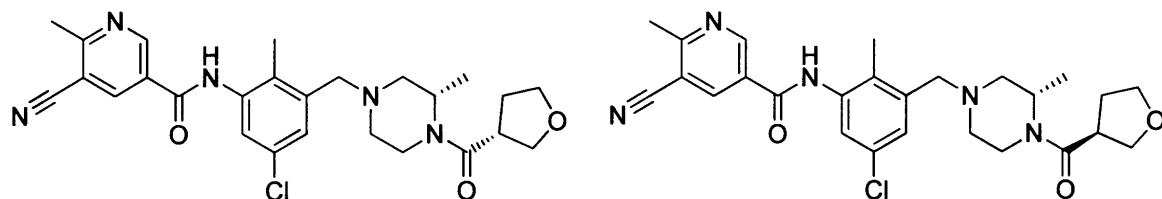
20

【 0 1 7 9】

実施例 9 1 および 9 2

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒ
ドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ
- 6 - メチルニコチンアミドおよび N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3
- メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル
) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (E 9 1 および E 9 2)

【化 9 1】



30

D M F (3 m L) 中の (S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピ
ペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - メチルニコチンアミド (D
5 7、 2 3 8 m g) の溶液に、テトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (8 3 m g)、 H A
T U (2 7 3 m g) および T E A (1 8 2 m g) を添加し、得られた混合物を室温で一晩
攪拌した。混合物を E A と水との間に分離させ、有機層をブラインで洗浄し、無水 N a₂
S O₄ で乾燥させた。濃縮した後、混合物をまず分取 H P L C により精製し、キラル H P
L C によりさらに精製し、標題の化合物 (5 6 m g および 5 4 m g) を黄色固体として得
た。異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.27 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H
) , 8.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.56 (brs, 0
.5H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.96-3.59 (m, 5H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 0.5
H), 3.22-3.16 (m, 0.5H), 2.84-2.73 (m, 4.5H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2
.16-1.86 (m, 4H), 1.26-1.11 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₃ 理論値495; 実測値496
[M+H]⁺。異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.28 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.6 Hz,
1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.55 (brs
, 0.5H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.96-3.64 (m, 5H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.29-3.25 (m,
0.5H), 3.24-3.18 (m, 0.5H), 2.84-2.74 (m, 4.5H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)

40

50

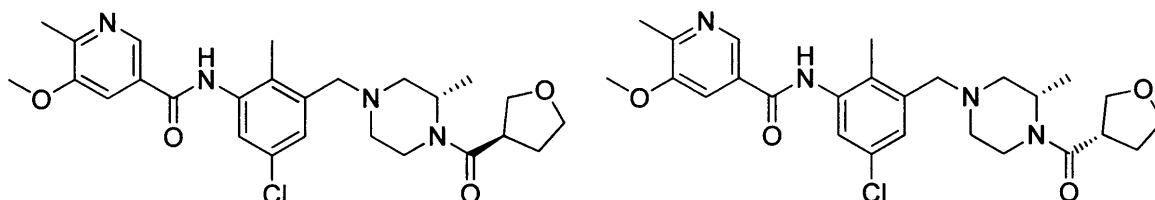
, 2.18-1.85 (m, 4H), 1.25-1.12 (m, 3H)。MS (ESI): $C_{26}H_{30}ClN_5O_3$ 理論値495; 実測値496 [M+H]⁺。

【0180】

実施例93および94

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミドおよび N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((S) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド (E 9 3 および E 9 4)

【化92】



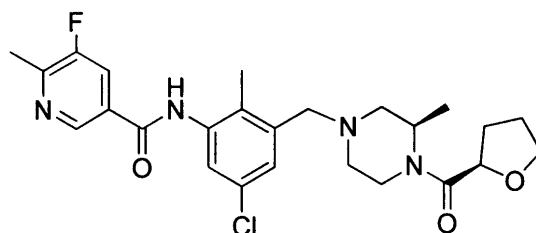
DCM (2 0 m L) 中のテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (1 7 . 2 9 m g) の混合物に、(S) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - メトキシ - 6 - メチルニコチンアミド・2 塩酸塩 (D 9 0 、 6 0 m g) 、 H A T U (6 7 . 9 m g) 、 T E A (4 5 . 2 m g) を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。混合物をEAと水との間に分離し、有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮した後、混合物をまず分取HPLCにより精製し、キラルHPLCによりさらに精製し、標題の化合物 (5 m g および 1 7 m g) を黄色固体として得た。異性体 1 : ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.77 (brs, 0.5H), 4.42-4.39 (m, 0.5H), 4.05-3.81 (m, 7H), 3.65-3.62 (m, 0.5H), 3.51-3.32 (m, 2.5H), 3.20 (brs, 1H), 2.99-2.93 (m, 0.5H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 4.5 H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 4H)。MS (ESI) : $C_{26}H_{33}ClN_4O_4$ 理論値500; 実測値501 [M+H]⁺。異性体 2 : ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 4.76 (brs, 0.5H), 4.43-4.40 (m, 0.5H), 4.12-3.84 (m, 7H), 3.62-3.58 (m, 0.5H), 3.51-3.35 (m, 2.5 H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 0.5H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24-1.98 (m, 3.5H), 1.37-1.23 (m, 4H)。MS (ESI) : $C_{26}H_{33}ClN_4O_4$ 理論値500; 実測値501 [M+H]⁺。

【0181】

実施例95

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E 9 5)

【化93】



DMF (5 m L) 中の、(R) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチル

10

20

30

40

50

ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド・2塩酸塩 (D91、100mg)、(R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (25.04mg)、HATU (123mg) およびDIPEA (0.188mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を水 (50mL) で希釈し、EA (3 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮した後、残渣を分取HPLCで精製し、標題の化合物 (60mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.87 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1.5H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 2.5H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 0.5H), 3.03-2.98 (m, 0.5H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.60 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.30-1.89 (m, 9H), 1.37-1.24 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

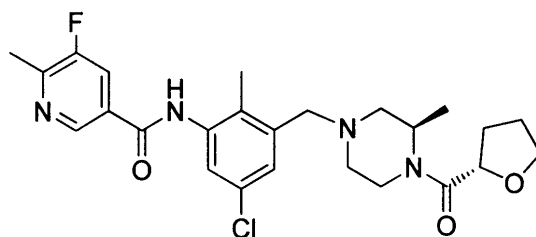
10

【0182】

実施例96

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E96)

【化94】



20

DMF (5mL) 中の、(R) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド・2塩酸塩 (D91、100mg)、(S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (25.04mg)、HATU (123mg) およびDIPEA (0.188mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を水 (50mL) で希釈し、EA (3 × 50mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮した後、残渣を分取HPLCで精製し、標題の化合物 (60mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.87 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 4.72-4.62 (m, 1.5H), 4.29-4.26 (m, 0.5H), 4.18 (brs, 0.5H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1.5H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 0.5H), 3.04-2.98 (m, 0.5H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.60 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.30-1.91 (m, 9H), 1.38-1.23 (m, 3H)。MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

30

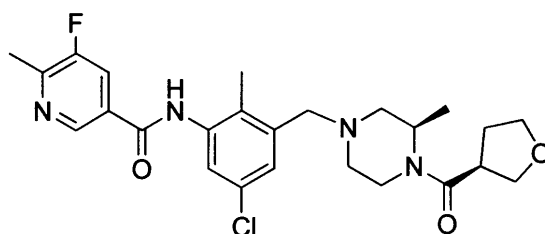
【0183】

実施例97

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((R) - 3 - メチル - 4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E97)

40

【化95】



50

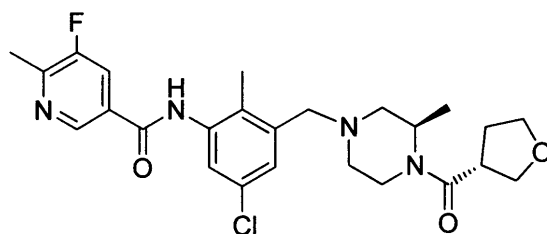
DMF (4 mL) 中の (R) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド・2トリフルオロ酢酸塩 (D92、415 mg) の溶液に、DMF (1 mL) 中の (S) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (137.4 mg、97% ee) を添加し、次いで、HATU (741.3 mg) および DIPEA (0.55 mL) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。混合物を分取 HPLC により精製し、キラル SFC によりさらに精製し、標題の化合物 (20 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.87 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 9.8, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (brs, 0.5H), 4.32 (d, J = 13.7 Hz, 0.5H), 4.24 (brs, 0.5H), 4.06-3.75 (m, 4.5H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1.5H), 3.05-2.95 (m, 0.5H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.60 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.97 (m, 4H), 1.40-1.19 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄) -126.9。MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

【0184】

実施例 98

N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((R) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド (E98)

【化96】



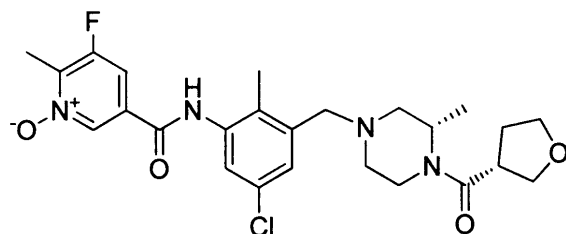
DMF (4 mL) 中の (R) - N - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5 - フルオロ - 6 - メチルニコチンアミド・2トリフルオロ酢酸塩 (D92、415 mg) の溶液に、DMF (1 mL) 中の (R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (136.7 mg、90% ee) の溶液を添加し、次いで、HATU (741.3 mg) および DIPEA (0.55 mL) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。混合物を分取 HPLC により精製し、キラル SFC によりさらに精製し、標題の化合物 (65 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) 8.87 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.66 (brs, 0.5H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.99-3.72 (m, 4.5H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1.5H), 3.05-2.95 (m, 0.5H), 2.86 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.60 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28-1.96 (m, 4H), 1.38-1.20 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD-d₄) -125.4。MS (ESI): C₂₅H₃₀ClFN₄O₃ 理論値488; 実測値489 [M+H]⁺。

【0185】

実施例 99

5 - ((5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((S) - 3 - メチル - 4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル)カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (E99)

【化97】



DMF (10 mL) 中の (S) - 5 - ((5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - ((3 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) カルバモイル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド・2 塩酸塩 (D 9 6、2 8 0 m g) の溶液に、2 5 で、H A T U (3 3 3 m g)、D I P E A (0 . 6 1 2 m L) および (R) - テトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (1 0 2 m g) を添加し、反応混合物を 2 5 で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 2) により精製し、標題の化合物 (1 4 0 m g) を白色固体として得た。MS (ESI) : C₂₅H₃₀ClFN₄O₄ 理論値 505 ; 実測値 505 [M + H]⁺。

【0186】

生物学的データ

上述のように、式 I の化合物は R O R モジュレーターであり、R O R により媒介される疾患の治療に有用である。式 I の化合物の生物学的活性は、R O R モジュレーターとしての候補化合物の活性を決定するための任意の好適なアッセイ、ならびに組織および in vivo モデルを用いて決定することができる。

【0187】

蛍光エネルギー移動 (F R E T) アッセイ

アッセイは、3 8 4 ウェルプレート (Greiner 784076, Longwood, FL) 中で、5 0 m M の N a F、5 0 m M の 3 - (N - モルホリノ) プロパンスルホン酸、p H 7 . 5 で 5 0 μ M の 3 - [(3 - コラミドプロピル) ジメチルアンモニオ] - プロパンスルホネート、0 . 1 m g / m L のウシ血清アルブミン、および 1 0 m M のジチオトレイトールからなるアッセイ緩衝液中で行った。総容量は 1 0 μ L / ウェルであった。ユーロピウム標識 S R C 1 溶液は、適切な量のピオチン化 S R C およびユーロピウム標識ストレプトアビジン (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, MA) を、アッセイ緩衝液に、それぞれ 2 7 n M および 3 . 3 n M の最終濃度となるように添加することによって調製した。アロフィコシアニン (A P C) 標識 L B D 溶液は、適切な量のピオチン化 R O R - L B D および A P C 標識ストレプトアビジン (CR130-100; PerkinElmer Life and Analytical Sciences) を、それぞれ 3 3 n M の最終濃度となるように添加することによって調製した。室温で 1 5 分間インキュベートした後、2 0 倍過剰のピオチンを添加して、残存する遊離ストレプトアビジンをブロックした。次いで、ユーロピウム標識 S R C で標識された R O R - L B D と、ユーロピウム標識 A P C で標識された R O R - L B D とを、同量、0 . 2 μ M の代替アゴニストである N - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) - N - ((2 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) ベンゼンスルホンアミド (Zhang, W. et al., Mol. Pharmacol. 2012, 82, 583-590) と混合し、1 0 μ L 容量 / ウェルで 3 8 4 ウェルのアッセイプレートに分注した。3 8 4 ウェルのアッセイプレートは、各ウェルに予め分注された D M S O 中に 1 0 0 n L の試験化合物を有していた。プレートを室温で 1 時間インキュベートし、次いで、ユーロピウム - A P C 標識用に構成された L A N C E モードにより、V i e w L u x (PerkinElmer Life and Analytical Sciences) で読み取った。データを収集し、A c t i v i t y b a s e で分析した。

【0188】

二重蛍光エネルギー移動 (F R E T) アッセイ

このアッセイは、核受容体ガリグンド依存的様式で補因子 (転写因子) と相互作用する

という知見に基づく。ROR は、リガンド結合ドメイン(LBD)内に、コアクチベーターと相互作用するAF2ドメインを有するという点で典型的な核受容体である。これらの相互作用部位は、コアクチベーターSRC1(2)配列内のLXXLLモチーフにマッピングされている。LXXLLモチーフを含む短いペプチド配列は、全長コアクチベーターの挙動を模倣する。

【0189】

このアッセイでは、リガンド結合を間接的に評価するために、リガンドにより媒介されるコアクチベーターペプチドの、精製された細菌により発現されたROR リガンド結合ドメイン(ROR-LBD)との相互作用を測定する。ROR は、リガンドの不在下で、コアクチベーターSRC1(2)との規定レベルの相互作用を有し、従って、ROR / SRC1(2)相互作用を阻害または増強するリガンドを見つけることができる。

10

【0190】

材料

ROR-LBD細菌発現プラスミドの作製

ヒトROR リガンド結合ドメイン(ROR-LBD)を大腸菌(E.coli)株BL21(DE3)でアミノ末端ポリヒスチジンタグ付き融合タンパク質として発現させた。この組換えタンパク質をコードするDNAを修飾pET21a発現ベクター(Novagen)にサブクローニングした。修飾ポリヒスチジンタグ(MKKHHHHHLLVPRGS)はインフレームでヒトROR 配列の残基263~518と融合された。

20

【0191】

タンパク質精製

およそ50gの大腸菌細胞ペレットを300mLの溶解バッファー(30mMイミダゾール pH7.0および150mM NaCl)に再懸濁させた。細胞を音波処理により溶解させ、細胞残渣を4、20、000gで30分間の遠心分離により除去した。清澄な上清を0.45µmセルロースアセテートメンブレンフィルターで濾過した。明澄化した溶解液を、ProBondニッケルキレートゼリン(Invitrogen)を充填し、30mMイミダゾール pH7.0および150mM NaClで予め平衡化したカラム(XK-26)にロードした。平衡化バッファーでベースライン吸光度まで洗浄した後、カラムを30から500mMイミダゾール pH7.0の勾配で展開した。ROR-LBDタンパク質を含有するカラム画分をプールし、5mLの容量まで濃縮した。濃縮タンパク質を、20mM Tris-Cl pH7.2および200mM NaClで予め平衡化したSuperdex 200カラムにロードした。目的のROR-LBDタンパク質を含有する画分を一緒にプールした。

30

【0192】

タンパク質ビオチン化

精製したROR-LBDに、PBS[100mMリン酸Na、pH8および150mM NaCl]に対して徹底透析[少なくとも20倍容量を3回交換(>8000倍)]により、バッファー交換を行った。ROR-LBDの濃度は、PBS中およそ30µMであった。5倍モル過剰のNHS-LC-ビオチン(Pierce)を最少容量のPBS中で加えた。この溶液を周囲の室温で60分間、随時穏やかに混合しながらインキュベートした。修飾ROR-LBDを、各少なくとも20倍の容量で2回のバッファー交換(5mM DTT、2mM EDTAおよび2%スクロースを含有するTBS pH8.0)で透析した。修飾タンパク質をアリコートに分け、ドライアイス上で凍結させ、-80で保存した。ビオチン化ROR-LBDに対して、ビオチン化試薬による修飾の程度を明らかにするために質量分析を行った。一般に、およそ95%のタンパク質が少なくとも単一部位のビオチン化を有し、全体のビオチン化程度は1~5の範囲の複数の部位の正規分布に従った。コアクチベーターステロイド受容体コアクチベーターSRC1(2)のアミノ酸676~700(CPSSHSSLTERHKILHRLLEGGSPS)に相当するビオチン化ペプチドも同様の方法を用いて作製した。

40

【0193】

50

アッセイ

ユウロピウム標識 SRC 1 (2) ペプチドの作製：ビオチン化 SRC 1 (2) 溶液は、100 μM 保存溶液からの適量のビオチン化 SRC 1 (2) を、固体から新たに加えた 10 mM の DTT を含有するバッファーに加えて終濃度 40 nM とすることにより作製した。次に、適量のユウロピウム標識ストレプトアビジンを、試験管内のビオチン化 SRC 1 (2) 溶液に加えて終濃度 10 nM とした。この試験管を穏やかに転倒させ、室温で 15 分間インキュベートした。10 mM 保存溶液から 20 倍過剰のビオチンを加え、試験管を穏やかに転倒させ、室温で 10 分間インキュベートした。

【 0 1 9 4 】

APC 標識 ROR - LBD の作製：ビオチン化 ROR - LBD 溶液は、保存溶液から適量のビオチン化 ROR - LBD を、固体から新たに加えた 10 mM の DTT を含有するバッファーに加えて終濃度 40 nM とすることにより作製した。次に、適量の APC 標識ストレプトアビジンを、試験管内のビオチン化 ROR - LBD 溶液に加えて終濃度 20 nM とした。この試験管を穏やかに転倒させ、室温で 15 分間インキュベートした。10 mM 保存溶液から 20 倍過剰のビオチンを加え、試験管を穏やかに転倒させ、室温で 10 分間インキュベートした。

【 0 1 9 5 】

等容量の上記ユウロピウム標識 SRC 1 (2) ペプチドおよび APC 標識 ROR - LBD を穏やかに一緒に混合し、20 nM ROR - LBD、10 nM APC - ストレプトアビジン (Streptavidin)、20 nM SRC 1 (2) および 5 nM ユウロピウム - ストレプトアビジンとした。この反応混合物を 5 分間インキュベートした。Thermo Combi Multidrop384 スタッカーユニットを用い、1 ウェル当たり 25 μl の反応混合物を、1 ウェル当たり 100 % DMSO 中 1 μl の試験化合物を含有する 384 ウェルアッセイプレートに加えた。これらのプレートを 1 時間インキュベートした後、ViewLux にて EU / APC 用の Lance モードで読み取った。

【 0 1 9 6 】

Jurkat 細胞ルシフェラーゼアッセイ

ROR は、IL17 プロモーターの CNS (保存された非コード配列) エンハンサーエレメントと結合することが知られている。このアッセイでは、ROR 特異的 CNS エンハンサーエレメントを有するヒト IL17 プロモーターを含むルシフェラーゼリポーター構築物を用いて ROR 活性を間接的に評価する。化合物による ROR 活性の阻害は、リポーター構築物でトランスフェクトされた Jurkat 細胞のルシフェラーゼ活性の低下をもたらす。

【 0 1 9 7 】

材料

Jurkat 細胞株

ルシフェラーゼリポータープラスミドについては、ROR 特異的 CNS エンハンサーエレメントを含有する 3 Kb ヒト IL17 プロモーターを、ヒトゲノム DNA から PCR 増幅し、pGL4 - Luc2 / hygro リポータープラスミドに XhoI - HindIII 断片 (1 . 1 Kb) および KpnI - XhoI (1 . 9 Kb) 断片として連続的にクローニングした。1 . 1 Kb 断片では、PCR を用いて、次のようなプライマー：フォワードプライマー、5' - CTCGAGTAGAGCAGGACAGGGAGGAA - 3' (XhoI 部位に下線) およびリバースプライマー、5' - AAGCTTGGATGGATGAGTTTGTGCCT - 3' (HindIII 部位に下線) を用い、293T 細胞のゲノム DNA からヒト IL17 近位プロモーター領域を増幅した。1 . 1 kb DNA バンドを切り出し、精製し、pMD19 - T Simple ベクター (Takara) に挿入した。DNA シーケンシングの確認の後、1 . 1 kb DNA を XhoI および HindIII で消化し、pGL4 . 31 [luc2P / GAL4 UAS / Hygro] (Promega) の XhoI / HindIII 部位に挿入し、pIL17 - 1 kb - luc リポーター構築物を作成した。1 . 9 Kb 断片では、PCR を用いて、次のようなプライマー：フォ

10

20

30

40

50

ードプライマー、5' - GGTACCTGCCCTGCTCTATCCTGAGT - 3' (KpnI部位に下線)およびリバースプライマー、5' - CTCGAGTGGTGA TGCTGAGAGATGG - 3' (XhoI部位に下線)を用い、ゲノムDNAからヒトIL17プロモーター領域を増幅した。得られた1.9 kb DNAバンドを切り出し、ゲル精製し、pMD19-T Simpleベクター (Takara) にクローニングした。DNAシーケンシング分析によれば、3つの点突然変異が存在したが、それらにROR結合に影響を及ぼしたものは無かったことが明らかになった。1.9 kb DNA断片を、KpnIおよびXhoIでの二重消化により遊離させ、pIL17-1kb-lucに挿入し、ルシフェラーゼリポータープラスミド「pIL17-3kb-CNS-luc」を作出した。ROR tを過剰発現させるため、公開されている配列NM_001001523と同一のヒトROR tの全長cDNAをpcDNA3.1のKpnI-NotIクローニング部位にクローニングし、ROR t過剰発現プラスミド「CDNA3.1DhROR 49-8」を作出した。

【0198】

ルシフェラーゼリポータープラスミドおよびROR t過剰発現プラスミドをJurkat細胞株にトランスフェクトし、安定なクローンを同定した。安定なクローンを、800 ug/ml ジェネティシンおよび400 ug/ml ハイグロメシン (hygromycin) を含むRPMI (1640) 中、10% 透析済みFBSで増殖させた。

【0199】

アッセイ

化合物をDMSO中に3種類の濃度、10 mM、400 uMおよび16 uMで溶かし、384ウェルアッセイプレートにそれぞれ40 nl、12.5 nl、5 nl分注した。容量は、純粋なDMSOで最終40 nlの均一な容量となるように調整した。上記のJurkat細胞を計数し、遠心分離した。増殖培地を廃棄し、細胞をアッセイ媒体 (フェノールレッド不含RPMI) に1E-6/mlで再懸濁させた。細胞をアッセイプレート中の各化合物に加えた。細胞は非処理とするか、またはCD3マイクロビーズ (Miltenyi Biotec) で、500,000細胞当たり1 ulのビーズとして処理した。細胞を一晩培養し、ルシフェラーゼアッセイ (Promega) を行った。データはViewLux (ルシフェラーゼグライナー384設定) により収集した。

【0200】

Th17細胞分化アッセイ

ELISA

CD4+T細胞単離IIキットを製造者の説明書 (Miltenyi Biotec) に従って用い、マウスCD4+細胞を精製した。96ウェルプレートを抗mCD3抗体でプレコーティングした。非コーティングウェルを対照として使用した。CD4+細胞をRPMI 1640完全培地に再懸濁させ、96ウェルプレートに加えた。次に、サイトカインカクテルおよび化合物をこれらのウェルに加えた。アッセイに使用した抗体およびサイトカイン (全てR&D Systemsから) は、以下: 抗mCD3; 抗mCD28; 抗mIFN; 抗mIL4; mIL-6; mIL-23; mIL-1; hTGF-1から選択した。培養物を37で3日間インキュベートし、ELISAのために上清を回収した。IL-17のELISAは、製造者の説明書 (R&D Systems) に従って行った。これらの結果を、Prismソフトウェアを用いて非線形回帰で分析し、pIC₅₀を求めた。

【0201】

細胞内染色

上記のTh17分化培養物を5日間維持し、細胞を、製造者の説明書 (BD Biosciences) に従い、IL-17およびIFN-細胞内染色により分析した。

【0202】

アッセイデータ

下記のデータは、試験が2回以上実施された場合には多重検定結果の平均pIC₅₀値を表す。以下に示すデータは、試験の実施者が用いた特定の条件および手順によって妥当

10

20

30

40

50

な変動を持ち得ると理解される。

【0203】

実施例97～99以外の全ての例示化合物を、上記FRETアッセイで試験した。全ての試験化合物が5～8の間のpIC₅₀を有することが判明した。例えば、実施例57および91の化合物は、それぞれ約6.9および6.6のpIC₅₀値を示した。

【0204】

実施例14、18、45、46、53、66、74、75、81、82、93、97および98を除く全ての例示化合物を、上記の二重FRETアッセイで試験した。全ての試験化合物が5～8の間のpIC₅₀を有することが判明した。例えば、実施例57および91の化合物は、それぞれ約6.7および6.1のpIC₅₀値を示した。

10

【0205】

実施例2～6、10、15、16、20、21、28、29、34、35、38、39、44～55、63、64、68～72、75～79、81～84、87、89および95～99を除くすべての例示化合物を、上記のJurkat細胞ルシフェラーゼアッセイで試験した。全ての試験化合物が5～9の間のpIC₅₀を有することが判明した。例えば、実施例57および91の化合物は、それぞれ7.6および7.9のpIC₅₀値を示した。

【0206】

実施例20、21、38、39、48～51、54、55、61～64、66、67、77、79、81、82および95～99を除く全ての例示化合物を、上記のTh17細胞分化アッセイで試験した。全ての試験化合物が6～9の間のpIC₅₀を有することが判明した。例えば、実施例57および91の化合物は、それぞれ約7.09および7.76のpIC₅₀値を示した。

20

【0207】

EAE試験

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、多発性硬化症の動物モデルである。試験化合物のEAEを改善する能力はEAE試験で測定することができる。C57BL/6(B6)系統の野生型マウスを病原体除去条件下で維持する。EAEは、0日目の100ngの百日咳毒素(List Biological Laboratories)の静注およびPBS中MOG₃₅₋₅₅ペプチド(300μg/マウス)と、5mg/mlの加熱殺菌結核菌(Mycobacterium tuberculosis)H37Ra(Difco Laboratories)を含有する等容量の完全フロイントアジュバントから構成されるエマルジョンによる皮下免疫、その後、2日目の上述のような100ngの百日咳毒素のさらなる静注によって誘導する(Wang et al. (2006) J. Clin. Invest. 116: 2434-2441)。EAEの処置については、各化合物またはビヒクルPBSを0日目から、3、10、30および100mg/kgから選択される種々の用量で、1日2回経口で与える。EAE採点システム(Wang et al. (2006) J. Clin. Invest. 116: 2434-2441): 0、疾患の明らかな徴候が無い; 1、尾の引きずりまたは後肢弱体化、ただし両方ではない; 2、尾の引きずりおよび不全対麻痺(1本または2本の後肢の弱体化、不完全麻痺); 3、対麻痺(2本の後肢の完全な麻痺); 4、前肢の弱体化または麻痺を伴う対麻痺; および5、瀕死状態または死亡、を用いて毎日、疾患の重篤度に関してマウスを採点した。臨床スコアデータは平均±S.E.Mとして表すことができる。

30

40

【0208】

In Vitro経皮試験

in vitro経皮試験は、乾癬の局所用処方物中の化合物に関して得られる経皮浸透のレベルを予測することを目的とする。このアッセイは化合物の固有の効力と合わせて、化合物が標的と結合できる尤度を予測するために使用される。固有の効力に対する経皮浸透の比が大きいほど、固有の効力に対する局所的皮膚濃度の比が大きくなり、従って、局所用処方物において化合物が標的と結合する機会が増える。

【0209】

化合物は、pH=6で改変型水性クリームとして製造することができる。

50

【 0 2 1 0 】

【 表 2 2 】

水性クリーム組成物

成分	% w/w
セトステアリルアルコール	7.2
セトマクロゴール 1000	1.8
白色軟パラフィン	15.0
流動パラフィン	6.0
水	57.0
Na ₂ HPO ₄	0.6
クエン酸	0.2
プロピレングリコール	10.0
メチルパラベン	0.1
カフェイン	0.1
API #1	1.0
API #2	1.0
API #3	1.0

10

20

【 0 2 1 1 】

本試験は、デルマトームで採皮した3名の皮膚ドナーに由来する腹部ヒト皮膚で、2 cm² フランツ型拡散セルを用いて行うことができる。受容液は Phosphate 緩衝生理食塩水中 0.1% w/v アジ化ナトリウム中のウシ血清アルブミン (4% w/v) からなり、皮膚表面で 32 とするために 37 に加熱することができる。クリーム処方物をドナー側に 10 mg 用量、すなわち、5 mg/cm² で塗布することができる。以下の時点：t = 0、3、6、9 および 24 時間にサンプルを採取することができる。次に、レーザーサンプルは、アセトニトリルによるタンパク質沈澱に基づく方法とその後の LC/MS/MS 分析を用いてアッセイすることができる。cm² 当たり 24 時間でレーザーコンパートメントに浸透してきた個々の API (複数の組成) を用いて経皮フラックス (ng/cm²/時) を決定することができる。

30

【 0 2 1 2 】

イミキモド誘発皮膚炎症

イミキモドは、特定の Toll 様受容体 (例えば、TLR7) を強く活性化し、免疫系の IL23R/ROR γ /IL17 軸を必要とする皮膚の刺激/炎症を誘発する免疫調節薬である (van der Fits et al, (2009) J Immunol; 182:5836-5845; Gray et al, (2013) Nature Immunol; Jun;14(6):584-92)。イミキモド誘発皮膚炎症モデルは、マウスにおいて、Th17 により駆動される炎症を軽減する ROR γ 阻害剤の能力を評価するために使用することができる。耳のみの皮膚炎症モデルでは (耳の厚さをデジタル工業用ノギス (Mitutoyo PK-0505) で測定する)、8~12 週齢の雌の野生型 C57BL/6 N T a c マウスは T a c o n i c (Hudson, NY) から入手可能であり、連続最大 4 日間、およそ 11:00 に両耳に配分した 1 日局所用量 10 mg の市販イミキモドクリーム (5%) (Aldara; Medicis) を与えた。あるいは、連続 3 日間、およそ 11:00 に 72 mg のアルダラをマウスの両耳と剃毛/脱毛した背の皮膚に配分し、ROR γ 依存的遺伝子発現 (Qiazol とその後の、RNeasy プロトコール (Qiagen、ジャーマンタウン、MD); B2M (Mm00437762__m1)、IL-17A (Mm00439619__m1)、IL-17F (Mm00521423__m1)、または IL-22 (Mm004442

40

50

41 __ m 1) (Thermo Fisher Scientific, Inc .、ウォルサム、MA) の Taqman
 プローブ / プライマーセットを用いた精製を用いて両耳から単離された RNA) および ex
 vivo 刺激 (抗 CD 3 (2 ug / ml、クローン e Bio 5 0 0 A 2、e Biosci e
 n c e、サンディエゴ、CA)、抗 CD 2 8 (1 ug / ml、クローン 3 7 . 5 1、BD B
 ioscience、サンノゼ、CA)、組換えマウス IL - 1 (2 0 ng / ml、R&D System
 s、ミネアポリス、MN)、および組換えマウス IL - 2 3 (2 0 ng / ml、R&D Syst
 ems、ミネアポリス、MN) 全血からの IL - 1 7 A タンパク質発現 (Meso Scale Discov
 ery、ロックヴィル、MD) を検討する。これらのモデルにおける皮膚炎症の処置につい
 ては、各化合物またはピヒクル (水中メチルセルロース、1 % w / v、Sigma Aldrich、
 セントルイス、MO) を、1、3、1 0、および 3 0 mg / kg から選択される種々の用
 量でおよそ 0 8 : 0 0 および 1 6 : 0 0 に強制経口投与により投与する。

10

【 0 2 1 3 】

ヒト末梢血 CD 4 + T 細胞培養およびサイトカイン分析

ヒト生体サンプルは、A 1 1 C e 1 1、L L C および / または Stemcell Technologies,
 Inc から購入可能な低温保存ヒト CD 4 + T 細胞である。CD 4 + T 細胞を、抗 CD 3 抗
 体 (2 μ g / mL) でコーティングした組織培養プレートにて、1 0 % H I - F B S、5
 5 μ M 2 - メルカプトエタノールおよび可溶性抗 CD 2 8 (3 μ g / mL) を含有する
 イスコブの改変ダルベッコ培地 (I M D M) 中、IL - 1 (1 0 ng / mL)、IL -
 6 (3 0 ng / mL)、T G F (0 . 5 ng / mL)、IL - 2 1 (1 0 ng / mL)
 、IL - 2 3 (1 0 ng / mL)、抗 I F N (1 0 μ g / mL) および抗 IL - 4 (1
 0 μ g / mL) を含む Th 1 7 スキューイングカクテルの存在下で 5 日間培養すること
 により、Th 1 7 サブタイプに分化させる。Th 1 7 分極に及ぼす化合物の効果を検討する
 ために、全ての Th 1 7 分極カクテル成分 (上記) を添加した I M D M 中、新しく解凍し
 た CD 4 + 細胞を、すでに連続希釈化合物を含有する抗 CD 3 コーティング丸底 9 6 ウェ
 ルプレートに直接、低細胞密度 (2 0 , 0 0 0 細胞 / ウェル) で播種する。細胞を静止状
 態で (undisturbed) 3 7 にて 5 日間インキュベートする。培養後すぐに、上清を、それ
 ぞれ M S D 電気化学発光サイトカインアッセイ (Mesoscale Discovery) および E L I S
 A (Quantikine アッセイ、R&D Systems) により、IL - 1 7 A タンパク質および IL -
 2 2 タンパク質の分泌に関して分析する。化合物処理は 3 反復で行い得る。

20

【 0 2 1 4 】

使用方法

式 I の化合物は R O R のモジュレーターであり、R O R により媒介される疾患、特
 に、自己免疫疾患または炎症性疾患の処置において有用であり得る。本発明の炎症性疾患
 または自己免疫疾患の例としては、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、
 クローン病、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome)、視神経炎、慢性
 閉塞性肺疾患、喘息、I 型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症 (Myasthenia Gavis)、ブ
 ドウ膜炎、ギラン - バレー症候群、乾癬性関節炎、グレーブス病 (Graves ' disease) およ
 びアレルギーが挙げられる。よって、別の態様において、本発明は、R O R により媒介
 される自己免疫疾患および炎症性疾患を処置する方法を対象とする。

30

【 0 2 1 5 】

さらなる態様において、本発明はまた、治療に使用するための式 (I) の化合物、また
 はその薬学的に許容される塩も提供する。

40

【 0 2 1 6 】

さらなる態様において、本発明はまた、R O R により媒介される炎症性疾患および自
 己免疫疾患の処置において使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容
 される塩も提供する。

【 0 2 1 7 】

さらなる態様において、本発明は、多発性硬化症の処置において使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 2 1 8 】

50

さらなる態様において、本発明は、強直性脊椎炎の処置において使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 2 1 9 】

さらなる態様において、本発明は、必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、R O R により媒介される炎症性疾患または自己免疫疾患の処置方を対象とする。

【 0 2 2 0 】

なおさらなる態様において、本発明は、必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、多発性硬化症の処置方法を対象とする。

10

【 0 2 2 1 】

なおさらなる態様において、本発明は、必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、強直性脊椎炎の処置方法を対象とする。

【 0 2 2 2 】

さらなる態様において、本発明は、R O R により媒介される炎症性疾患または自己免疫疾患の処置において使用するための薬剤の製造における、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を対象とする。

【 0 2 2 3 】

さらなる態様において、本発明は、多発性硬化症の処置において使用するための薬剤の製造における、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を対象とする。

20

【 0 2 2 4 】

さらなる態様において、本発明は、強直性脊椎炎の処置において使用するための薬剤の製造における、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を対象とする。

【 0 2 2 5 】

本明細書で使用される場合、ある病態に関して「処置する」とは、(1) その病態もしくはその病態の 1 以上の生物学的徴候を改善または予防すること、(2) (a) その病態に至るもしくは原因となる生物学的カスケードの 1 以上の点、または (b) その病態の 1 以上の生物学的徴候に干渉すること、(3) その病態に関連する 1 以上の症状もしくは影響を緩和すること、または (4) その病態もしくはその病態の 1 以上の生物学的徴候の進行を緩徐化することを意味する。

30

【 0 2 2 6 】

上記で示したように、ある病態の「処置」は、その病態の予防を含む。当業者には、「予防」は絶対的な用語ではないと認識されるであろう。医学では、「予防」は、ある病態もしくはその生物学的徴候の尤度もしくは重篤度を実質的に低減するため、またはそのような病態もしくはその生物学的徴候の発症を遅延させるための薬物の予防的投与を意味すると理解される。

【 0 2 2 7 】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の両方を含むいずれの好適な投与経路によって投与されてもよい。全身投与には、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、および吸入による投与が含まれる。非経口投与は、腸内、経皮または吸入以外の投与経路を意味し、一般に注射または注入によるものである。非経口投与には、静脈内、筋肉内、および皮下注射または注入が含まれる。吸入は、口を介した吸入であれ鼻道を介した吸入であれ、ヒト肺への投与を意味する。局所投与には、皮膚への適用ならびに眼内、耳内、膈内、および鼻腔内投与が含まれる。

40

【 0 2 2 8 】

本発明の化合物は、1回で、または所与の期間、様々な時間間隔で複数回の用量が投与される投与計画に従って投与され得る。例えば、用量は、1日に1回、2回、3回、また

50

は4回投与してよい。用量は、所望の治療効果が達成されるまで、または所望の治療効果を維持するために無期限に投与してよい。本発明の化合物の好適な投与計画は、当業者により決定され得る吸収、分布、および半減期などのその化合物の薬物動態特性によって異なる。加えて、本発明の化合物の好適な投与計画は、そのような投与計画が実施される期間を含め、処置される病態、処置される病態の重篤度、処置される個体の年齢および体調、処置される個体の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果などの、当業者の知識および専門技術の範囲内の因子によって異なる。さらに当業者には、好適な投与計画は、個体の変更を必要とすれば、その投与計画に対する個体の応答を考慮してまたは経時的に調節を必要とすることも理解されるであろう。

【0229】

典型的な1日用量は、選択された特定の投与経路によって異なり得る。経口投与の典型的な1日用量は、0.1mg~1000mgの範囲である。局所投与の典型的な1日用量は、約0.001%~約10%w/w(重量パーセント)、好ましくは約0.01%~約1%w/wの範囲である。

【0230】

加えて、本発明の化合物はプロドラッグとして投与してもよい。本明細書で使用される場合、本発明の化合物の「プロドラッグ」は、個体への投与時にin vivoで最終的に本発明の化合物を遊離する化合物の機能的誘導体である。プロドラッグとしての本発明の化合物の投与により、当業者は、以下：(a) in vivoにおける化合物の誘導の改変；(b) in vivoにおける化合物の作用期間の改変；(c) in vivoにおける化合物の輸送または分布の改変；(d) in vivoにおける化合物の溶解度の改変；および(e)副作用または化合物を用いた場合に遭遇する他の難点の克服または克服、の1以上を行うことができる。プロドラッグを作製するために使用される典型的な機能的誘導体には、in vivoで化学的または酵素的に切断される化合物の修飾が含まれる。リン酸塩、アミド、エステル、チオエステル、炭酸塩、およびカルバミン酸塩の作製を含むこのような修飾は当業者に周知である。

【0231】

組成物

本発明の化合物は、必ずというわけではないが通常、個体への投与前に医薬組成物へと処方される。よって、別の態様において、本発明は、本発明の化合物と1以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0232】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の安全かつ有効な量が抽出され、次に、粉末またはシロップなどととも個体に与えることができるバルク形態で作製および包装され得る。あるいは、本発明の医薬組成物は、物理的に分離した各单位が安全かつ有効な量の本発明の化合物を含有する単位投与形で作製および包装されてもよい。単位投与形で作製される場合、本発明の医薬組成物は一般に0.1mg~1000mgを含有する。

【0233】

本発明の医薬組成物は一般に、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。例えば、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、2種類の本発明の化合物を含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、1種類以上の付加的な薬学的に有効な化合物をさらに含んでなってもよい。

【0234】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」とは、医薬組成物への形状または稠度の付与に關与する薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、個体に投与された際に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用および薬学的に許容可能でない医薬組成物をもたらす相互作用が回避されるよう、混合した際に医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。加えて、各賦形剤は、当然のことながら、それを薬学的に許容可能とするに十分高い純度でなければならない。

10

20

30

40

50

【0235】

本発明の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤または賦形剤は一般に、所望の投与経路によって個体に投与するのに適合した投与形に処方される。例えば、投与形には、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ、エリキシル、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤、およびカシェ剤などの経口投与に適合したもの；(2)無菌溶液、懸濁液、および再構成用散剤などの非経口投与に適合したもの；(3)経皮パッチなどの経皮投与に適合したもの；(4)坐剤などの直腸投与に適合したもの；(5)ドライパウダー、エアゾール、懸濁液、および溶液などの吸入に適合したもの；ならびに(6)クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびゲルなどの局所投与に適合したものが含まれる。

10

【0236】

好適な薬学的に許容可能な賦形剤は、選択された特定の投与形によって異なる。加えて、好適な薬学的に許容可能な賦形剤は、それらが組成物中で果たし得る特定の機能に関して選択することもできる。例えば、特定の薬学的に許容可能な賦形剤は、均質な投与形の製造を助けるそれらの能力に関して選択することができる。特定の薬学的に許容可能な賦形剤は、安定な投与形の製造を助けるそれらの能力に関して選択することができる。特定の薬学的に許容可能な賦形剤は、ひと度患者に投与されると、ある器官または身体部分から別の器官または身体部分への、本発明の1または複数の化合物の運搬または輸送を助けるそれらの能力に関して選択することができる。特定の薬学的に許容可能な賦形剤は、コンプライアンスを高めるそれらの能力に関して選択することができる。

20

【0237】

好適な薬学的に許容可能な賦形剤には、下記のタイプの賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、保湿剤、キレート剤、可塑剤、増粘剤、酸化防止剤、保存剤、安定剤、界面活性剤および緩衝剤が含まれる。当業者ならば、特定の薬学的に許容可能な賦形剤が2つ以上の機能を果たす場合があり、どの程度の賦形剤が処方物中に存在するかおよび他のどんな成分が処方物中に存在するかによって、別の機能を果たす場合があることを認識するであろう。

【0238】

当業者は、本発明で使用するための適当な量の好適な薬学的に許容可能な賦形剤を選択することを可能とする当技術分野の知識および技能を持っている。加えて、薬学的に許容可能な賦形剤を記載し、好適な薬学的に許容可能な賦形剤を選択するのに有用であり得る、当業者に利用可能ないくつかの資料がある。例として、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

30

【0239】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて作製される。当技術分野で慣用される方法のいくつかはRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

40

【0240】

1つの態様において、本発明は、安全かつ有効な量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤を含んでなる錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤には、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン)、セルロースおよびその誘導体(例えば、微晶質セルロース)、硫酸カルシウム、および第二リン酸カルシウムが含まれる。経口固体投与形は、結合剤をさらに含んでなり得る。好適な結合剤には、デンプン(例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプンおよびアルファ化デンプン)、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導体(例

50

えば、微晶質セルロース)が含まれる。経口固体投与形は、崩壊剤をさらに含んでなり得る。好適な崩壊剤には、クロスボビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが含まれる。経口固体投与形は、滑沢剤をさらに含んでなり得る。好適な滑沢剤には、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが含まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 417/14 (2006.01) C 0 7 D 417/14

(74)代理人 100082991

弁理士 佐藤 泰和

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(72)発明者 レイ、ホイ

中華人民共和国上海、ブドン、ニュー、エリア、チャンジアン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 マ、シン

中華人民共和国上海、ブドン、ニュー、エリア、チャンジアン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 レン、フェン

中華人民共和国上海、ブドン、ニュー、エリア、チャンジアン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 リン、シチェン

中華人民共和国上海、ブドン、ニュー、エリア、チャンジアン、ハイ-テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン、(チャイナ)、アールアンドディー、カンパニー、リミテッド

(72)発明者 ロバート、ダブリュ・マーキス、ジュニア

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第2013/036912(WO,A2)

国際公開第2012/158784(WO,A2)

国際公開第2014/062658(WO,A1)

国際公開第2014/023367(WO,A1)

国際公開第2013/100027(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C 0 7 D 4 0 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0

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