

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-508274

(P2012-508274A)

(43) 公表日 平成24年4月5日 (2012. 4. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 3 6 1	4 C 0 5 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006. 01)	C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 3 / 0 4 (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1	
A 6 1 P 3 / 1 0 (2006. 01)	A 6 1 P 3 / 0 4	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 120 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-536383 (P2011-536383)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月3日 (2009. 11. 3)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年5月11日 (2011. 5. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/063020
 (87) 国際公開番号 W02010/056563
 (87) 国際公開日 平成22年5月20日 (2010. 5. 20)
 (31) 優先権主張番号 61/113, 273
 (32) 優先日 平成20年11月11日 (2008. 11. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

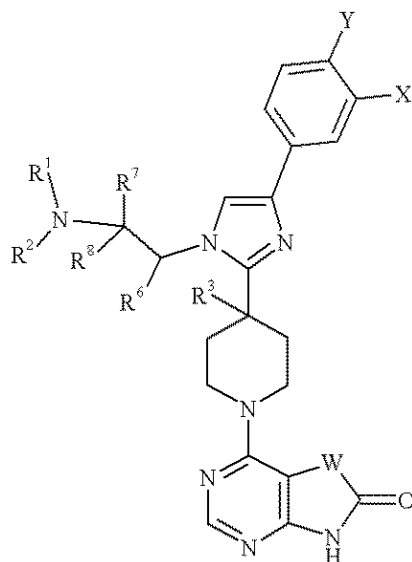
(71) 出願人 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
 8 5 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

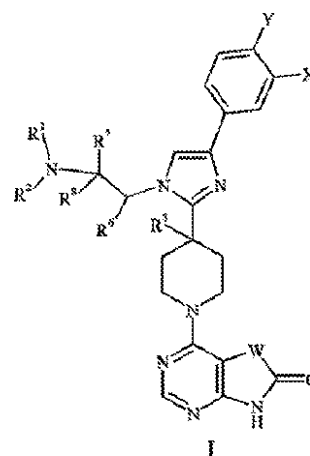
(54) 【発明の名称】 AKTおよびP7OS6キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、式



式 I

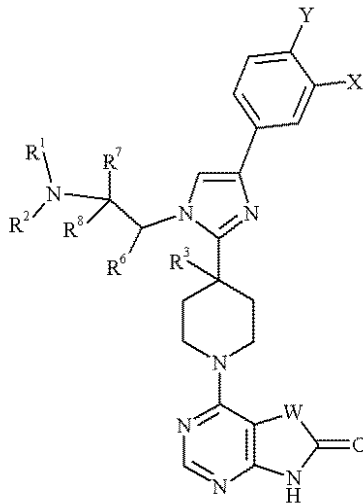


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式の化合物

【化 1】



10

(式中、

XはF、Cl、CF₃、CNまたはHであり、

20

YはF、HまたはClであり、

R¹およびR²は独立して、H、C₁–C₄アルキルまたはCH₂CH₂OHであるか、あるいは、

R¹およびR²は、それらが結合される窒素原子と一緒に、2位においてヒドロキシメチル、もしくは3位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環、または3位においてヒドロキシで置換されているアゼチジン環を形成し、

R³はHまたはOHであり、

R⁶はHであるか、またはR⁶およびR²は、R²が結合される窒素原子と一緒に、ペリジン環を形成し、

R⁷およびR⁸は独立して、HまたはCH₃であるか、あるいはR⁷およびR¹は、R¹が結合される窒素原子と一緒に、ピロリジン環を形成し、

WはCR⁴R⁵、NR¹⁰、C=OまたはC=CH–R⁹であり、

R⁴およびR⁵は独立して、H、CH₃、またはCH₂CH₃であり、R⁴およびR⁵は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロペンタン環を形成するか、あるいはR⁴またはR⁵のうちの1つはベンジルであり、他方はHであり、

R⁹は2-チアゾリル、4-ピリジル、2-メチル-4-チアゾリル、2-イミダゾリル、5-チアゾリル、または4-イミダゾリルであり、

R¹⁰はHまたはC₁–C₃アルキルである)

またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

40

YはF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 3】

XはCl、CF₃またはFである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

WはCR⁴R⁵である、請求項 1～3 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。

【請求項 5】

R⁴およびR⁵は独立して、HまたはCH₃であるか、あるいはR⁴およびR⁵はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロペンタン環を形成する、請求項 4 に記載の化合

50

物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

W は NR^{10} である、請求項 1～3 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。

【請求項 7】

W は $\text{C}=\text{CH}-\text{R}^9$ である、請求項 1～3 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。

【請求項 8】

R^9 は 5-チアゾリルである、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 9】

R^1 および R^2 は独立して、H、 C_1-C_4 アルキルもしくは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であるか、または R^1 および R^2 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、2 位においてヒドロキシメチル、または 3 位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環を形成する、請求項 1～8 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。

【請求項 10】

R^3 は H である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

20

4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オンである、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 12】

請求項 1～11 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、および薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬製剤。

【請求項 13】

治療に使用するための、請求項 1～11 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。

30

【請求項 14】

多形性膠芽腫の治療に使用するための、請求項 1～11 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。

【請求項 15】

哺乳動物における多形性膠芽腫を治療するための方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、請求項 1～11 のいずれか一項に化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項 16】

請求項 1～11 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を含む、治療に使用するための医薬組成物。

40

【請求項 17】

請求項 1～11 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を含む、多形性膠芽腫を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は A K T および P 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ラパマイシン (m T O R) 経路のホスホチジルイノシトール-3-キナーゼ (P I 3 K

50

）／A K T／哺乳動物標的は、細胞増殖および生存の制御に重要である多くのシグナル伝達ポイントを含む。プロテインキナーゼBとしても知られている、A K Tは、この経路における重要な役割を有するセリントレオニンプロテインキナーゼである。A K Tの活性化はP I 3 Kによって媒介される。P I 3 KはA K Tに結合するリン脂質を生成する。結合の際に、A K Tは原形質膜に補充され、リン酸化反応を介して活性化される。A K T活性化およびシグナル伝達は、細胞生存、成長および増殖を促進する。増加したA K T活性化は種々の癌に関与している。P 7 0 S 6 キナーゼは、P I 3 K／A K T／m T O Rシグナル伝達経路の下流エフェクターであるセリントレオニンプロテインキナーゼである。P 7 0 S 6 キナーゼは、細胞中でリボソームタンパク質S 6をリン酸化し、細胞分裂刺激に応答してリボソーム生合成、細胞成長および細胞周期の進行を調節する。P 7 0 S 6 キナーゼは通常、多くの固形腫瘍中で活性化される。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 3】

【特許文献1】国際公開第2 0 0 8／0 7 5 1 0 9号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

A K T阻害活性を有する一連の置換ピペリジン化合物は、特許文献1に開示されている。これらの化合物は、癌を含む、異常細胞成長または異常に停止された細胞死を含むか、あるいはそれらから生じる疾患または状態の治療における使用のために開示されている。癌などの増殖性疾患の治療に使用され得る代替のA K T阻害剤を提供する必要性が存在する。本発明は代替のA K T阻害剤を提供する。本発明の好ましい化合物は、当該技術分野において知られているものより有効なA K T阻害剤である。

20

【0 0 0 5】

さらに、癌などの増殖性疾患の治療に使用され得る代替のp 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤を提供する必要性が存在する。本発明は代替のp 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤を提供する。本発明の好ましい化合物は当該技術分野において知られているものより有効なp 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤である。

【0 0 0 6】

30

本発明の好ましい化合物はA K Tおよびp 7 0 S 6 キナーゼの両方の阻害剤である。本発明のより好ましい化合物は、既知のA K T阻害剤より有効なA K T阻害剤および既知のp 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤より有効なp 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤である。

【0 0 0 7】

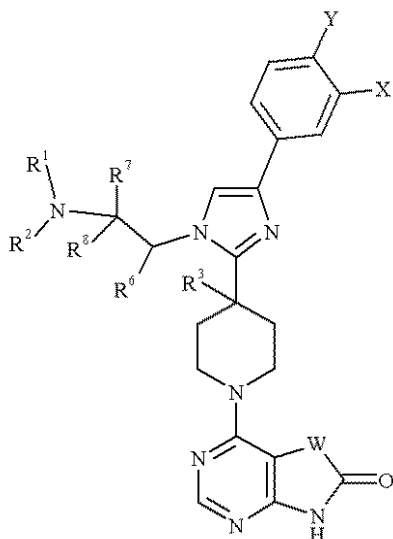
本発明の特定の化合物は当該技術分野において知られているA K Tおよび／またはp 7 0 S 6 キナーゼ阻害剤より低いh E R G活性を有する。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 8】

本発明は、以下の式の化合物

【化 1】



式 I

(式中、

XはF、Cl、CF₃、CNまたはHであり、

YはF、HまたはClであり、

R¹およびR²は独立して、H、C₁–C₄アルキルまたはCH₂CH₂OHであるか、あるいは、

R¹およびR²は、それらが結合される窒素原子と一緒に、2位においてヒドロキシメチル、もしくは3位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環、または3位においてヒドロキシで置換されているアゼチジン環を形成し、

R³はHまたはOHであり、

R⁶はHであるか、またはR⁶およびR²は、R²が結合される窒素原子と一緒に、ペリジン環を形成し、

R⁷およびR⁸は独立して、HまたはCH₃であるか、あるいはR⁷およびR¹は、R¹が結合される窒素原子と一緒に、ピロリジン環を形成し、

WはCR⁴R⁵、NR¹⁰、C=OまたはC=CH–R⁹であり、

R⁴およびR⁵は独立して、H、CH₃、またはCH₂CH₃であり、R⁴およびR⁵は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロペンタン環を形成するか、あるいはR⁴またはR⁵のうちの1つはベンジルであり、他方はHであり、

R⁹は2-チアゾリル、4-ピリジル、2-メチル-4-チアゾリル、2-イミダゾリル、5-チアゾリル、または4-イミダゾリルであり、

R¹⁰はHまたはC₁–C₃アルキルである)

またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0009】

本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬製剤を提供する。

【0010】

本発明は、治療に使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0011】

本発明は、多形性膠芽腫の治療に使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。本発明はさらに、哺乳動物における多形性膠芽腫を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、本発明の化合物、またはその薬

学的に許容可能な塩の有効量を投与する工程を含む、方法を提供する。さらに、本発明は、多形性膠芽腫を治療するための医薬を製造するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらに、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、治療に使用するための医薬組成物を提供し、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、多形性膠芽腫を治療するための医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

上記の式に使用される一般的な化学用語はそれらの通常の意味を有する。例えば、用語「C₁－C₄アルキル」とは、1～4の炭素原子の直鎖または分枝状で一価の飽和脂肪族鎖を指し、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルが挙げられる。同様に、用語「C₁－C₃アルキル」としては、メチル、エチルおよびイソプロピルが挙げられる。メチルおよびエチルは好ましいアルキル基である。

【0013】

本発明の化合物は塩基であり、従って、多数の有機酸および無機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容可能な塩を形成し、本発明は式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩を含む。本明細書で使用される用語「薬学的に許容可能な塩」とは、生物に対して実質的に非毒性である式Iの化合物の塩を指す。このような塩としては、当業者に公知である、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1997)に記載される薬学的に許容可能な塩が挙げられる。遊離塩基ならびに塩酸塩、トシレート、ヘミスクシネートおよびトリストリフルオロメタンスルホン酸塩が好ましい。遊離塩基が特に好ましい。

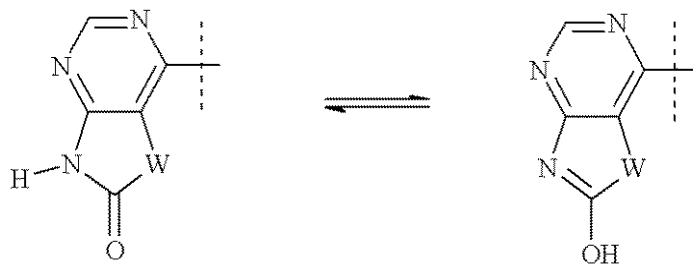
【0014】

本発明の化合物のうちのいくつかは、1つ以上のキラル中心を有し、種々の立体異性構造において存在し得る。これらのキラル中心の結果として、本発明の化合物は、ラセミ体、鏡像異性体の混合物として、および個々の鏡像異性体として、ならびにジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物として存在する。全てのこのようなラセミ体、鏡像異性体、およびジアステレオマーは、本発明の範囲内である。式Iの化合物の特定の立体異性体および鏡像異性体は、J. Jacquesら, 「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」, John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E. L. Eliel and S. H. Wilen, 「Stereochemistry of Organic Compounds」, (Wiley-Interscience 1994)、および1998年4月29日に公開された欧州特許出願EP-A-838448号によって開示されているものなどの周知の技術およびプロセスを利用して当業者によって調製できる。分解の例としては、再結晶技術またはキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

【0015】

当業者はまた、式Iの化合物が互変異性体、例えば

【化2】



として存在することを理解するだろう。互変異性体は構造的に異なるが、当業者は、それ

【0018】

一実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、Y は F である）を含む。

【0019】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、X は Cl、CF₃ または F である）を含む。特に X は CF₃ である。

【0020】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、W は CR⁴R⁵、NR¹⁰ または C=CH-R⁹ である）を含む。

【0021】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、W は CR⁴R⁵ である）を含む。特に、R⁴ および R⁵ は独立して、H または CH₃ であるか、あるいは R⁴ は H であり、R⁵ は CH₂CH₃ であるか、あるいは R⁴ および R⁵ はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロペンタン環を形成する。より特には、R⁴ および R⁵ は独立して、H または CH₃ であるか、あるいは R⁴ および R⁵ はそれらが結合される炭素原子と一緒に、シクロペンタン環を形成する。より特には、R⁴ および R⁵ は独立して H または CH₃ である。さらにより特には、R⁴ および R⁵ の両方は H である。

10

【0022】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、W は NR¹⁰ である）を含む。特に、R¹⁰ はメチルまたはエチルである。

【0023】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、W は C=CH-R⁹ である）を含む。特に、R⁹ は 5-チアゾリルである。

20

【0024】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、R¹ および R² は独立して、H、C₁-C₄ アルキルまたは CH₂CH₂OH であるか、あるいは R¹ および R² はそれらが結合される窒素原子と一緒に、2 位においてヒドロキシメチルまたは 3 位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環を形成する。特に、R¹ および R² は独立して、H または CH₃ であるか、あるいは R¹ および R² はそれらが結合される窒素原子と一緒にピロリジン環を形成する。より特には、R¹ および R² の両方は CH₃ である。

【0025】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、R³ は H である）を含む。

30

【0026】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、R⁶ は H である）を含む。

【0027】

別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、R⁷ は H であるか、あるいは R⁷ および R¹ は R¹ が結合される窒素原子と一緒にピロリジン環を形成する。特に、R⁷ は H である。

【0028】

さらに別の実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、R⁸ は H である）を含む。

40

【0029】

さらなる実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、Y は F であり、X は Cl、CF₃ または F である）を含む。特に、Y は F であり、X は Cl、CF₃ または F であり、W は CR⁴R⁵ である。より特には、Y は F であり、X は Cl、CF₃ または F であり、W は CR⁴R⁵ であり、R⁴ および R⁵ は独立して、H または CH₃ であるか、あるいは R⁴ および R⁵ はそれらが結合される炭素原子と一緒にシクロペンタン環を形成する。さらにより特には、Y は F であり、X は Cl、CF₃ または F であり、W は CR⁴R⁵ であり、R⁴ および R⁵ は独立して H または CH₃ であるか、あるいは R⁴ および R⁵ はそれらが結合される炭素原子と一緒にシクロペンタン環を形成し、R¹ および R² は独立して、H、C₁-C₄ アルキルまたは CH₂CH₂OH であるか、あるいは R¹ および R²

50

はそれらが結合される窒素原子と一緒に、2位においてヒドロキシメチルまたは3位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環を形成する。

【0030】

さらなる実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、YはFであり、XはCl、CF₃またはFであり、WはNR¹⁰である）を含む。特に、YはFであり、XはCl、CF₃またはFであり、WはNR¹⁰であり、R¹およびR²は独立して、H、C₁–C₄アルキルまたはCH₂CH₂OHであるか、あるいはR¹およびR²はそれらが結合される窒素原子と一緒に、2位においてヒドロキシメチルまたは3位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環を形成する。

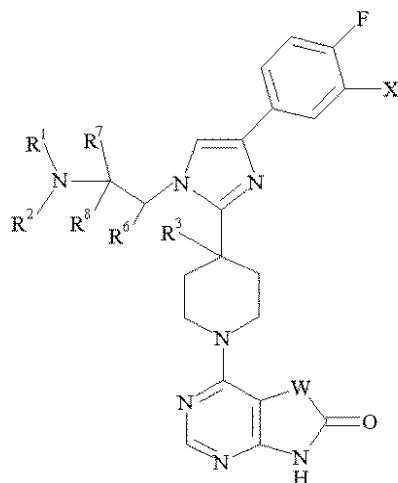
【0031】

さらなる実施形態において、本発明は式 I の化合物（式中、YはFであり、XはCl、CF₃またはFであり、WはC=CH–R⁹である）を含む。特に、YはFであり、XはCl、CF₃またはFであり、WはC=CH–R⁹であり、R⁹は5-チアゾリルである。より特には、YはFであり、XはCl、CF₃またはFであり、WはC=CH–R⁹であり、R⁹は5-チアゾリルであり、R¹およびR²は独立して、H、C₁–C₄アルキルまたはCH₂CH₂OHであるか、あるいはR¹およびR²はそれらが結合される窒素原子と一緒に、2位においてヒドロキシメチルまたは3位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環を形成する。

【0032】

なおさらなる実施形態において、本発明の化合物は、以下の式の化合物

【化4】



式 II

（式中、

XはF、ClまたはCF₃であり、

R¹およびR²は独立して、H、C₁–C₄アルキルまたはCH₂CH₂OHであるか、あるいは、R¹およびR²は、それらが結合される窒素原子と一緒に、2位においてヒドロキシメチル、もしくは3位においてヒドロキシで任意に置換されているピロリジン環を形成し、

R³はHまたはOHであり、

R⁶はHであるか、またはR⁶およびR²は、R²が結合される窒素原子と一緒に、ピペリジン環を形成し、

R⁷およびR⁸は独立して、HまたはCH₃であるか、あるいはR⁷およびR¹は、R¹が結合される窒素原子と一緒に、ピロリジン環を形成し、

WはCR⁴R⁵、NR¹⁰、またはC=CH–R⁹であり、

R^4 および R^5 は独立して、H または CH_3 であるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロペンタン環を形成し、

R^9 は 5-チアゾリルであり、

R^{10} は H または C_1-C_3 アルキルである)

またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0033】

一実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、X は CF_3 である）を含む。

【0034】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、W は CR^4R^5 であり、 R^4 および R^5 は独立して H または CH_3 である）を含む。特に、 R^4 および R^5 の両方は H である。

10

【0035】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、W は NR^{10} であり、 R^{10} はメチルまたはエチルである）を含む。

【0036】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、 R^1 および R^2 は独立して H または CH_3 であるか、あるいは R^1 および R^2 はそれらが結合される窒素原子と一緒にピロリジン環を形成する）を含む。特に、 R^1 および R^2 の両方は CH_3 である。

【0037】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、 R^3 は H である）を含む。

20

【0038】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、 R^6 は H である）を含む。

【0039】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、 R^7 は H であるか、または R^7 および R^1 は、 R^1 が結合される窒素原子と一緒にピロリジン環を形成する）を含む。特に、 R^7 は H である。

【0040】

別の実施形態において、本発明は式 I I の化合物（式中、 R^8 は H である）を含む。

【0041】

本発明の以下の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が好ましい：

30

4- { 4- [4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1- (2-メチルアミノ-エチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン；

4- { 4- [1- (2-アミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン；

4- { 4- [4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1- ((R) - 1-メチル-ピペリジン-3-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン；

4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} - 5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン；

40

4- { 4- [4- (3, 4-ジヒドロ-フェニル) - 1- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン；

4- { 4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル) - 1- (2-ピロリジン-1-イル-エチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン；

4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-イル} -

50

5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン;
 7-エチル-6-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-イル}-7H-プリン-8(9H)-オン;
 6-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン;
 6-{4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン;
 6-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-イソプロピル-7H-プリン-8(9H)-オン;
 6-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン;
 6-{4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン;
 4-{4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-エチル-5, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン;
 4-{4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン;
 4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5, 5-ジメチル-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン; および
 4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン。

10

20

30

【0042】

化合物4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-6-オン、またはその薬学的に許容可能な塩が特に好ましい。

【0043】

好ましい実施形態において、化合物4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-6-オン、またはその薬学的に許容可能な塩は、結晶性4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-6-オン半水化物である。結晶性4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]-ピリミジン-6-オン半水化物は、以下のピーク; 7. 4, 14. 9, 21. 1, 19. 8または10. 5(±0. 1°2θ)のうちの少なくとも1つを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、7. 4, 14. 9, 21. 1, 19. 8および10. 5(±0. 1°2θ)におけるピークを含むX線粉末回折パターンに

40

50

よって特徴付けられる。結晶性 4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン半水化物もまた、以下の共鳴； 179. 8、156. 9、151. 9、137. 5 または 33. 8 ppm のうちの少なくとも 1 つを含む SSNMR スペクトルによって特徴付けられ得る。好ましくは、179. 8、156. 9、151. 9、137. 5 および 33. 8 ppm における共鳴を含む SSNMR スペクトルによって特徴付けられる。

【0044】

別の実施形態において、化合物 4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン、またはその薬学的に許容可能な塩は、4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オントリストリフルオロメタンスルホン酸である。4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オントリストリフルオロメタンスルホン酸は、以下のピーク： 22. 6、21. 7、21. 5、21. 1、20. 4、20. 2、18. 6、18. 5、15. 5、15. 0 および 13. 2 ($\pm 0. 1^{\circ} 2\theta$) のうちの少なくとも 1 つを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。好ましくは、22. 6、21. 7、21. 5、21. 1、20. 4、20. 2、18. 6、18. 5、15. 5、15. 0 および 13. 2 ($\pm 0. 1^{\circ} 2\theta$) におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オントリストリフルオロメタンスルホン酸もまた、以下の共鳴； 176. 9、155. 4、150. 0、148. 0、94. 6、57. 7、36. 4、32. 0 および 27. 4 ppm のうちの少なくとも 1 つを含む SSNMR スペクトルによって特徴付けられ得る。好ましくは、176. 9、155. 4、150. 0、148. 0、94. 6、57. 7、36. 4、32. 0 および 27. 4 ppm における共鳴を含む SSNMR スペクトルによって特徴付けられる。

【0045】

別の実施形態において、化合物 4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン、またはその薬学的に許容可能な塩は、4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン-水和物である。4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン-水和物は、以下の共鳴； 164. 9、150. 7、138. 3 および 61. 6 ppm のうちの少なくとも 1 つを含む SSNMR スペクトルによって特徴付けられる。好ましくは、164. 9、150. 7、138. 3 および 61. 6 ppm における共鳴を含む SSNMR スペクトルによって特徴付けられる。

【0046】

代替の実施形態において、以下から選択される化合物が提供される：

5-エチル-4- { 4- [4- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) - 1- ((S)-ピペリジン-2-イルメチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] -ピ

10

20

30

40

50

ペリジン-1-イル} - 5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン
トリス塩酸塩;

4- { 4- [4- (3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル) - 1- (((R) -
1-メチルピペリジン-2-イル) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] -ピペリ
ジン-1-イル} - 5-エチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-
6-オン; および

(R) - 6- { 4- [4- (3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル) - 1- (((R) -
1-メチルピペリジン-2-イル) メチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] -ピペリ
ジン-1-イル} - 7-エチル-7H-プリン-8 (9H) -オン。

【0047】

本発明の化合物は、AKTおよびp70 S6キナーゼの阻害剤であり、従って、肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン耐性、高血糖症、高アミノ酸血症、および脂質異常症などの代謝性疾患および障害の治療に有用である。本発明の化合物はまた、哺乳動物における癌、特に多形性膠芽腫、結腸腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、シスプラチン耐性小細胞肺癌、卵巣癌、白血病、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、腎細胞癌、多発性骨髄腫、カポジ肉腫 (Sodhiら, Cancer Cell, 10:133-143 (2006))、ホジキンリンパ腫 (Duttonら, J. Pathol., 205:498-506 (2005))、リンパ脈管筋腫症 (Goncharovaら, J. Biol. Chem., 277:34, 30958-30967 (2002))、非ホジキンリンパ腫、肉腫および神経内分泌腫瘍、特に膵臓または小腸の神経内分泌腫瘍 (Wongら, 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract no. 174) の治療に有用である。AKTおよびp70 S6キナーゼの阻害剤もまた、哺乳動物における血管形成の有用な阻害剤である。治療される哺乳動物はヒトであることが好ましい。

【0048】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における癌、特に上記の癌を治療する方法であって、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、方法に使用され得る。本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、癌、特に上記の癌の治療に使用され得る。さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、癌、特に上記の癌の治療のための医薬の製造に使用され得る。本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、癌、特に上記の癌を治療するための医薬組成物もまた提供される。

【0049】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、哺乳動物における血管形成を阻害する方法であって、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与する工程を含む、方法に使用され得る。本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、血管形成の阻害に使用され得る。さらに、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、血管形成を阻害するための医薬の製造に使用され得る。本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、血管形成を阻害するための医薬組成物もまた提供される。

【0050】

本発明の化合物は、他の治療薬、特に、mTOR (ラパマイシンの哺乳動物標的) 阻害剤、EGFR (上皮成長因子受容体) 阻害剤、ゲムシタビン (Gemzar (登録商標))、シスプラチン、タシスラム (tasissulam) (ナトリウムN-[(5-ブromoチオフェン-2-イル) スルホニル]-2, 4-ジクロロベンズアミド)、ペメトレキサド (Alimta (登録商標))、ドセタキセル (Taxotere (登録商標))、ドキシソルピシン (Doxil (登録商標)) またはイリノテカン (Campoto (登録商標)) ; Campotosar (登録商標)) と併せて使用され得る。好ましいmTOR阻害剤としては、エベロリムス (42-O-(2-ヒドロキシ) エチル-ラパマイシン; 欧州特許第1413581号に開示されている)、テムシロリムス (42-(3-ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

2-（ヒドロキシメチル）-2-メチルプロパノエート）-ラパマイシン；Torisel（登録商標）；国際公開第95/28406号に開示されている）およびデホロリムス（deforolimus）（42-（ジメチルホスフィナート）ラパマイシン；国際公開第03/64383号に開示されている）などのラパマイシン（シロリムスとしても公知である）ならびにその類似体が挙げられる。好ましいEGFR阻害剤としては、エルロチニブ、セツキシマブ（Erbitux（登録商標）；欧州特許第0359282号に開示されている）、パニツムマブ（Vectibix（登録商標）；欧州特許第0359282号に開示されている）およびゲフィチニブ（gefinitib）（Iressa（登録商標）；欧州特許第0566226号に開示されている）が挙げられる。

【0051】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および治療において同時、別々または連続して使用するための併用製剤として上記のものから選択される治療薬を含む製剤を提供する。本発明はさらに、多形性膠芽腫、結腸腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、シスプラチン耐性小細胞肺癌、卵巣癌、白血病、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、腎細胞癌、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、ホジキンリンパ腫、リンパ脈管筋腫症、非ホジキンリンパ腫または肉腫の治療において上記のものから選択される治療薬と併せて同時、別々および連続して使用するための本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。本発明はさらに、多形性膠芽腫、結腸腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、シスプラチン耐性小細胞肺癌、卵巣癌、白血病、膵臓癌、前立腺癌、乳癌、腎細胞癌、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、ホジキンリンパ腫、リンパ脈管筋腫症、非ホジキンリンパ腫および肉腫からなる群より選択される癌を治療する方法であって、それを必要とする患者に、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および組み合わせが有効である量で上記のものから選択される治療薬を投与する工程を含む、方法を提供する。

【0052】

別の実施形態において、本発明は、薬学的に許容可能な担体および必要に応じて他の治療薬と一緒に本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、治療薬は上記のものから選択される。

【0053】

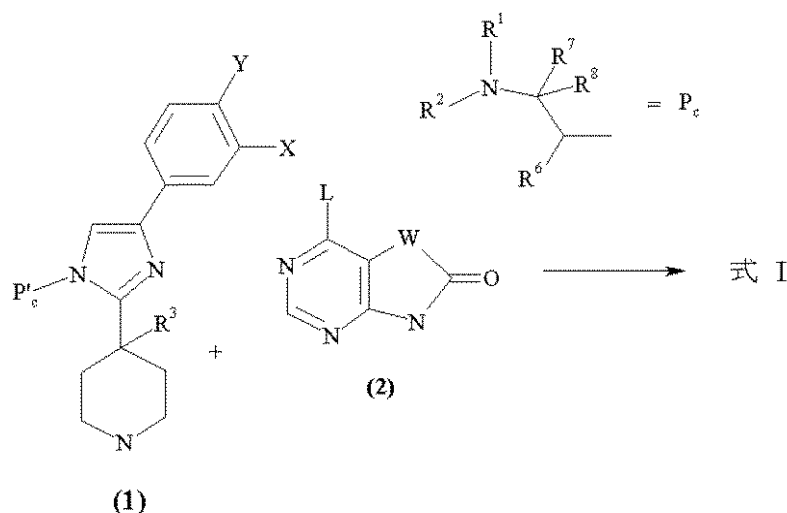
本発明の化合物の経口投与が好ましい。本発明の化合物の静脈内投与もまた、好ましい。状況に応じて、他の投与経路が用いられてもよいし、さらに好まれてもよい。例えば、経皮投与が、内服薬をとることを忘れやすいか、または内服薬をとることにいらいる患者にとって非常に望ましい場合もある。本発明の化合物はまた、特定の状況において経皮、筋肉内、鼻腔内または直腸内経路によって投与されてもよい。投与経路は、薬物の物理的性質、患者および介護士の簡便さ、および他の関連状況（Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co. (1990)）によって制限される、任意の方法で変更されてもよい。

【0054】

式Iの化合物は、当該技術分野で認識されている技術および手順に従って、当業者によって調製されうる。より具体的に言えば、式Iの化合物は、以下に示されるスキーム、調製例、および実施例に示されるようにして、調製されうる。当業者なら、以下のスキームの中の個々の工程は、式Iの化合物を与えるために変更されてもよいということは認識するであろう。試薬および出発物質は、当業者にとって容易に入手できる。すべての置換基は、特段の記載がない限り、これまでに画定されたとおりである。

【化 5】

スキーム 1



10

【0055】

溶媒（プロパノール、イソプロピルアルコール（IPA）、NN-ジメチルホルムアミド（DMF）、メタノール、N-メチルピロリデン（NMP）またはジメチルスルホキシド（DMSO）など）の中の式（1）の置換イミダゾールピペリジン、式（2）の置換ケトン、および塩基（トリエチルアミン（TEA）、ジイソプロピルエチルアミン（DIEPA）または1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）など）は高温に加熱され、式 I の化合物を形成する。Lは脱離基（例えば、塩素）である。あるいは、この反応は、まずカリウムtert-ブトキシド、N, N'-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イリデン-アセチルアセトネートパラジウムクロリド [I Pr Pd (a c a c) Cl (J. Org. Chem. 2006, 71 (10), 3816-3821)] を混合し、そして窒素でバージすることにより、行われてもよい。次いで無水1, 2-ジメトキシエタン（DME）および化合物（1）および（2）が加えられ、80℃に加熱される。

20

30

【0056】

R⁴またはR⁵のうちの1つがベンジルであり、かつ他方が水素である式 I の化合物は、化合物（1）を、ベンジリデン基で置換されている式（2）の化合物と反応させ、その後、このベンジリデン基をベンジル基へと還元することにより、調製されてもよい。

【0057】

P'_c基は、これまでに画定されたとおりの置換基を有する所望の最終のアミンフラグメント（P_c）、P_cへの前駆体または保護されたP_cフラグメントを表しうる。すべての他の置換基はこれまでに画定されている。P'_cの中の保護基がカルボキシベンジル基である場合、所望のアミンを与えるための脱保護は化合物（2）との反応の前または後に行われてもよい。このカルボキシベンジル保護基は、濃HClとの反応によって除去されてもよい。あるいは、それは、P_cにおいて画定されたとおりのメチル置換アミン置換基を与えるために、テトラヒドロフラン（THF）中で、水素化アルミニウムリチウムの存在下で除去されてもよい。

40

【0058】

注：4-（4-（4-（4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル）-1-（2-（イソプロピル-メチル-アミノ）-エチル）-1H-イミダゾール-2-イル）-ピペリジン-1-イル）-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5, 6-ジオン塩酸塩の例では、当該ケトンへの、5位のメチレンの酸化は、当該反応条件下で観察され得る。

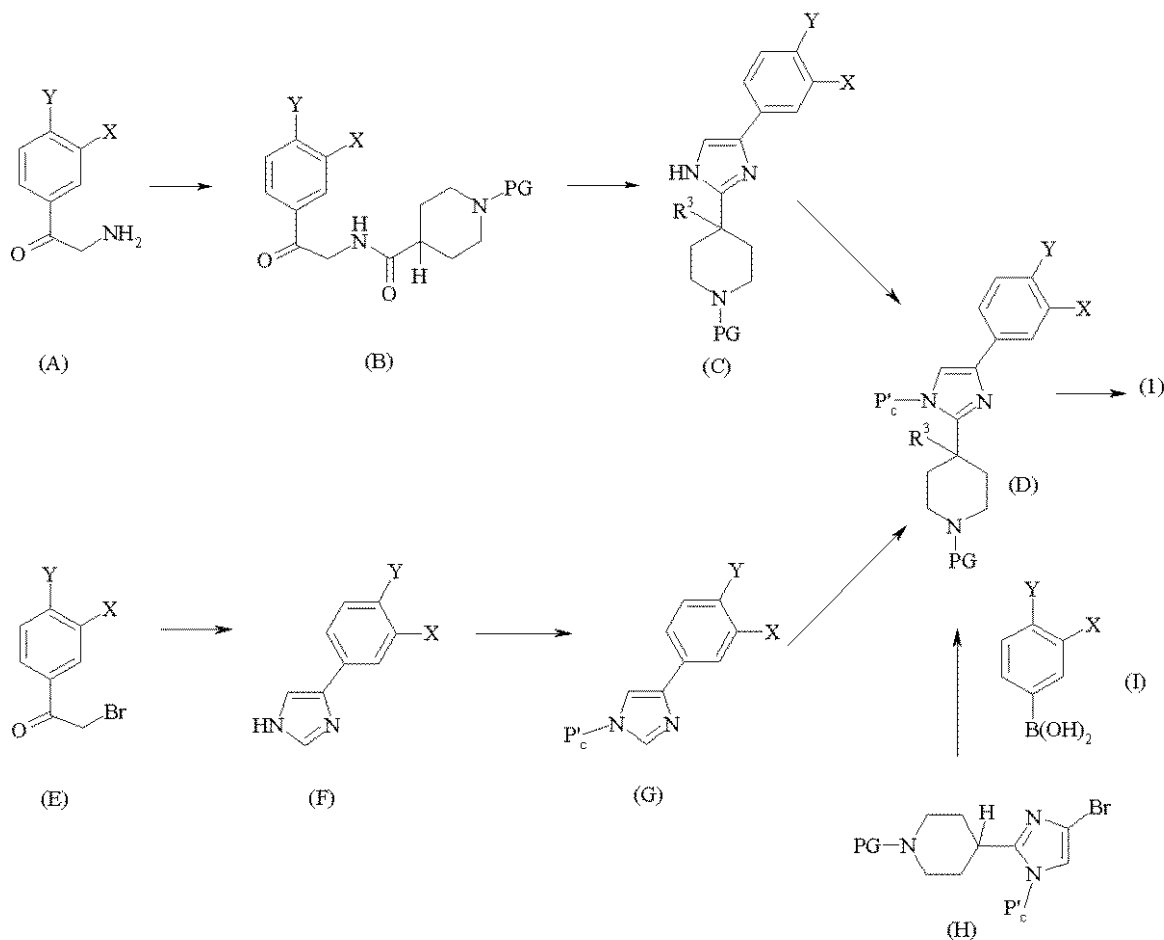
50

【0059】

式(1)の置換イミダゾールピペリジン化合物は、スキーム2に示されるようにして調製される。スキーム中、PGは窒素保護基であり、すべての他の置換基はこれまでに記載されたとおりである。

【化6】

スキーム2



【0060】

式(A)の化合物は、対応する2-ブロモフェニルエタノン化合物から調製することができる。R⁶およびR²がピペリジン環を形成する式Iの化合物の合成では、保護されたピペリジン環は、化合物(B)を形成するための反応の前にはアミン置換基として化合物(A)の中に存在する。このアミン置換化合物は、溶媒(DMFなど)中、塩基(TEAなど)の存在下での、3-アミノピペリジン-1-カルボン酸と式(E)の化合物との反応によって合成される。この合成の後期に、このピペリジン-3-イル上の保護基は取り除かれてメチル置換基で置き換えられてもよい。

【0061】

R³=Hの場合、式(A)のアミンは、溶媒(THF、ジクロロメタン(DCM)、またはDMFなど)中、低温で、カップリング剤(クロロギ酸イソブチル、1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]-カルボジイミド塩酸塩(EDC)、1-プロパンホスホン酸環状無水物(PPA)または塩化チオニルなど)および塩基(N-メチルモルホリン(NMM)、DIPEAまたはTEAなど)の存在下で、窒素が保護されたピペリジンカルボン酸と反応し、式(B)のアミドを形成する。式(C)のイミダゾールピペリジンは、密閉容器中の式(B)の化合物、酢酸アンモニウムまたは塩化アンモニウム、および塩基(TEAなど)が加圧下でマイクロ波の熱に曝露されるとき、形成される。フェニルが非置換である化合物(C)の中間体は、液体アンモニア中で一晩、2-オキソ-2-

フェニルアセトアルデヒドを4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルと縮合させることにより、調製することができる。

【0062】

次いで式(C)の化合物はアルキル化され、 R^3 が水素である式(D)の化合物を与える。より具体的に言えば、式(C)の化合物は、溶媒(DMSOなど)の中で塩基(KOHまたは水素化ナトリウムなど)を用いて脱保護され、次いで脱離基(ハロゲン、特に塩素、など)を有する P'_c が付加される。このアルキル化剤のほとんどは市販されているかまたは当該技術分野で公知の方法によって合成される。例えば、アルキル化剤は、塩化水素酸水溶液中の塩化チオニルまたはベンゼン中の三臭化リンの存在下で対応するアルコールから調製することができる。

10

【0063】

このアルキル化剤のアミンはベンジル基によってさらに置換されてもよい。このベンジル基は、その後クロロギ酸ベンジルとの反応によりカルボキシベンジル保護基によって置き換えられてもよく、これは1工程または2工程で行うことができる。あるいは、このアルキル化剤は、還元されてアミンを形成するニトリル基を含んでもよい。次いで、得られたアミンはカルボキシベンジル基によって保護されてもよい。

【0064】

式(C)の化合物は、それぞれ P'_c が2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル基または2-(*tert*-ブチルジメチルシランイルオキシ)-エチル基である式(D)の化合物を形成するために、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランまたは(2-ブロモエトキシ)-*tert*-ブチルジメチルシランとの反応に供されてもよい。これらの基は、2-ヒドロキシエチル置換基に、次いで2-メタンスルホンオキシエチル置換基に変換される。次いでこのメタンスルホンイルオキシ(メシル)脱離基は、所望のアミンによって置き換えることができる。

20

【0065】

所望の P_c 基がピロリジン-2-イルメチルである場合、当該カルボキシベンジルで保護されたピロリジン-2-イルメチルは、2-(トルエン-4-スルホンイルオキシメチル)-ピロリデン-1-カルボン酸ベンジルエステルとの反応により式(C)の化合物に付加される。

【0066】

あるいは、式(H)の4-ブロモイミダゾールは、パラジウム(0)触媒の存在下でフェニルボロン酸(phenylboronate)化合物(I)とのカップリングを受け、 R^3 が水素である式(D)の化合物を形成する。式(H)の化合物は、4-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルから調製されてもよい。まず P'_c が付加され、次いでこの化合物はN-ブロモスクシンイミドと反応され4,5-二置換化合物を形成し、最後にこれは、低温でのn-ブチルリチウム(nBuLi)との反応により4-ブロモ置換化合物(H)へと変換される。 P'_c は、上に示された方法によって所望の P_c 基へと変換されてもよい。

30

【0067】

R^3 がヒドロキシ基である式(D)の化合物は、スキーム2の中央の順序に示されるようにして合成される。まず、式(F)のイミダゾール化合物は、高温での式(E)の臭化アシルおよびホルムアミドの反応によって形成される。次いで式(F)のイミダゾール化合物は上記と同様のアルキル化条件下でアルキル化されて式(G)の化合物を与える。イミダゾール化合物(G)は、溶媒(THFなど)中、低温および不活性雰囲気下で、金属化剤(nBuLiなど)で処理され、次いで環窒素が保護された4-ピペリジノンで処理されて式(D)の化合物を与える。

40

【0068】

次いで式(1)の化合物を与えるために、式(D)のピペリジン保護基が除去される。

【0069】

式(A)のアミンおよび式(E)の臭化アシルは、市販されているか、または当該技術

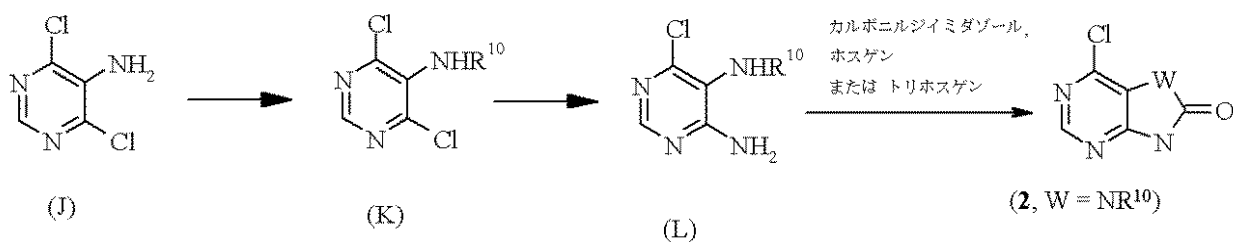
50

分野で公知の方法によって合成されるかのいずれかである。

【化 7】

スキーム

3



10

【0070】

W = NR¹⁰である式(2)の中間体は、市販されているか、または当業者に公知の方法によって合成されるかのいずれかである。例えば、5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(J)は、強塩基の存在下でR¹⁰-ハロゲン化物を用いてアルキル化され、N-アルキル化されたピリミジン(K)を与える。化合物(K)の中の塩素のうちの1つは、密閉容器中で加熱することによりアンモニアによって置き換えられ、ピリミジンジアミン(L)を与える。ホスゲン、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールを用いた環化によりW = NR¹⁰である中間体(2)が与えられる。

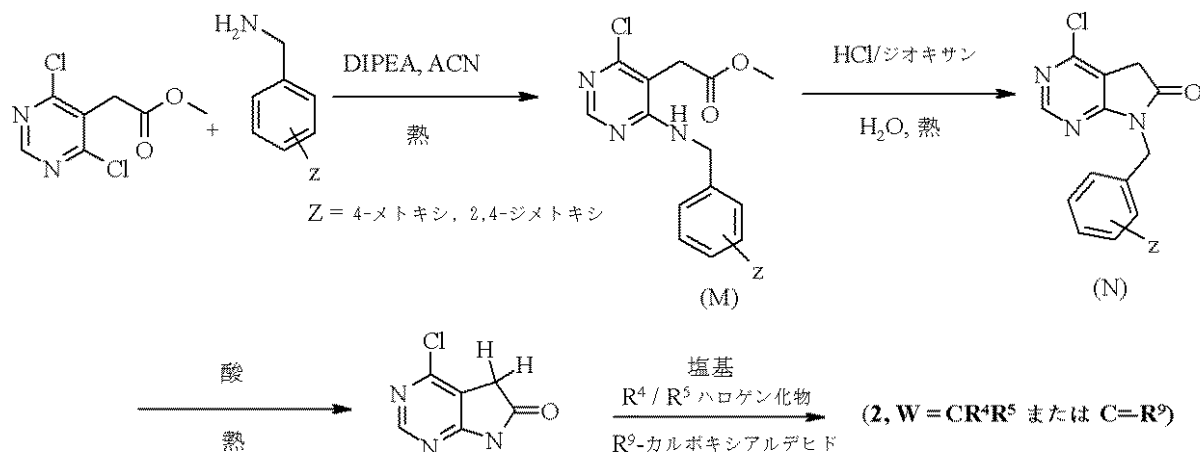
20

【0071】

スキーム 4

W = CR⁴R⁵またはC=CH-R⁹である式(2)の中間体は、当業者に公知の方法によって合成される。例えば、

【化 8】



30

【0072】

2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酢酸メチルは、2-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酢酸メチルから調製されうる。また、このジヒドロキシ化合物は、1,1,2-エタントリカルボン酸トリエチルエステルをメタノール中のナトリウムメトキシドの溶液に加え、次いでホルムアミジン塩酸塩を加えることにより調製されうる。

40

【0073】

2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酢酸メチルは、塩基(例えば、DIPEA)および溶媒(例えば、アセトニトリル(ACN))の存在下で4-メトキシベンジルアミンまたは2,4-ジメトキシベンジルアミンと反応し、ベンジルで保護された酢酸エステル(M)を与える。酸水溶液中および加熱下での化合物(M)の処理により、ベンジルで保護されたプリノン(N)が与えられる。化合物(N)は、強酸、例えばトリフル

50

オロ酢酸 (TFA) または 40% HBr 水溶液の中、および加熱下で脱保護され、公知の中間体 4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンを与える。4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンは、ピリジニウムブロミドペルブロミドとの反応によって 4-クロロ-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンから順に調製される 5, 5-ジプロモ-4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンから調製されうる。

【0074】

4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンは、 R^4 / R^5 -ハロゲン化物および塩基を用いてアルキル化されるか、または R^9 -カルボキシアルデヒドと縮合されるかのいずれかによって、化合物 (2) を与える。 R^4 および R^5 が一緒にシクロペンタン環を形成する式 (2) の化合物は、1, 4-ジヨードブタンとの反応によって 4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンから形成される。

10

【0075】

別の方法では、ベンジルで保護された化合物 (N) は、スキーム 1 のカップリング反応の中の化合物 (2) の代わりに使用され、次いでこのベンジル保護基が除去される。

【0076】

当業者なら、式 I の化合物の中の置換基のすべてが当該化合物を合成するために用いられる特定の反応条件に耐えるわけではないということはわかるであろう。これらの部分は、当該合成の中の好都合な時点で導入されてもよいし、または必要または所望に応じて保護され次いで脱保護されてもよい。当業者なら、保護基は、本発明の化合物の合成の中のいずれの好都合な時点で除去されてもよいということもわかるであろう。窒素保護基を導入および除去するための方法は当該技術分野で周知である。例えば、Greene および Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 3 版、John Wiley and Sons、New York、第 7 章 (1999) を参照のこと。さらには、当業者なら、多くの状況では、部分が導入される順序は重要ではないということはわかるであろう。式 I の化合物を生成するために必要とされる工程の特定の順序は、合成しようとする特定の化合物、出発化合物ならびに置換中間体および生成物の相対的な不安定性 (liability) に依存する。

20

【実施例】

30

【0077】

調製例 1

2-アミノ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン、4-メチルベンゼンスルホネート

アジ化ナトリウム (1.76 g; 1.05 当量) を、THF (50 mL) 中の 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン (9.19 g; 1.00 当量) の溶液に一度に加えた。この混合物を室温 (RT) で一晩攪拌した。この固体を濾過し、THF で洗浄した。この粗製アジドを、THF (50 mL) 中のトリフェニルホスフィン (1.06 当量; 8.64 g) および p-トルエンスルホン酸 (2.2 当量; 12.0 g) の溶液に 20°C で加えた。この混合物を一晩攪拌した。固体を濾過し、次いで THF で洗浄し、5.5 g の標記の化合物を得た。MS (ES): $m/z = 217.2$ [M+H]。

40

【0078】

調製例 1 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 1】

調製例	化合物名	物理化学データ
2	2-アミノ-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エタノン 4-メチルベンゼンスルホネート	^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ : 8.25 (m, 4H), 8.05 (ddd, $J=8.7, 4.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).
3	2-アミノ-1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノン 4-メチルベンゼンスルホネート	^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ : 8.25 (s, 3H), 8.11 (ddd, $J=11.0, 7.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.70 (dt, $J=10.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).

10

20

【0079】

調製例 4

2-アミノ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン、塩酸塩

酢酸エチル (EA) (450 mL; 4.60 mol (mol)) 中の 2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン (60.00 g, 1.00 当量; 210.50 mmol (mmol)) の溶液に、1, 3, 5, 7-テトラアザトリシクロ-[3.3.1.1^{3,7}]デカン (メテナミン、1.10 当量; 231.55 mmol; 32.46 g) を加え、室温で一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、固体をメチル-*t*-ブチルエーテル (MTBE) で粉にし、濾過し、真空中で乾燥した。エタノール (450 mL; 7.73 mol) を加え、次いで塩化水素 (水中 36.5 wt/wt %) (150 mL; 8.30 当量; 1.75 mol) を加え、この混合物を一晩攪拌した。真空中で溶媒を除去し、固体を真空中、50℃で1週間乾燥し、いくらかの量のアンモニウム塩とともに、標記の化合物 (54.23 g; 100% 収率) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8.69-8.59 (m, 4H), 8.07-8.01 (m, 1H), 4.95 (d, $J=5.2$ Hz, 2H)。この固体をそのまま使用した。

30

40

【0080】

調製例 5

4-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキシエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

THF (400 mL) 中のピペリジン-1, 4-ジカルボン酸モノ-*tert*-ブチルエステル (1.20 当量; 252.61 mmol; 57.92 g) の溶液に、NMM (3 当量; 631.52 mmol; 69.66 mL) を加えた。ドライアイス-アセトン浴を用いて-10℃に冷却した。温度を-5℃より低く維持しながら、クロロギ酸イソブチル (1.1 当量; 231.56 mmol; 30.26 mL) を滴下した。-5~10℃で30分後、THF (300 mL) に懸濁させた2-アミノ-1-(4-フルオロ-3-(ト

50

リフルオロメチル)－フェニル)－エタノン塩酸塩(54.23g; 1.00当量; 210.51mmol)を加え、この混合物を浴の中で−5℃で20分間、次いで室温で1時間攪拌した。水とEAとの間で分配し、有機層を水で、次いで飽和NaCl水溶液(ブライン)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をMTBEに懸濁させ、2時間攪拌した。この固体を濾過し、真空中で乾燥し、標記の化合物(64.44g; 70.79%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO): 8.37–8.26(m, 3H), 7.74–7.68(m, 1H), 4.61(d, J=5.5Hz, 2H), 3.91(d, J=12.9Hz, 2H), 2.75–2.64(m, 2H), 2.46–2.37(m, 1H), 1.69–1.60(m, 2H), 1.39(s, 12H)。

10

【0081】

調製例5に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表2】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H – tBu)
6	4-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-オキソエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	343.1
7	4-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	327.1

20

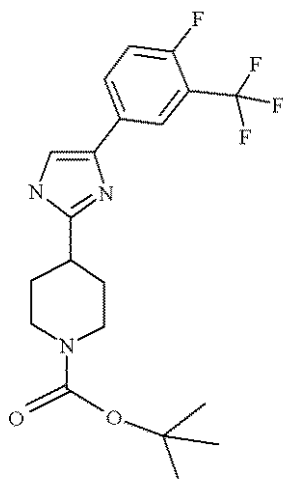
【0082】

調製例8

4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

【化9】



40

1-ブタノール(150mL; 1.64mol)中の4-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(29.4g; 1.00当量; 67.99mmol)の溶液に、酢酸アンモニウム(15当量; 1.02mol; 78.61g)を加え、次いでTEA(1当量; 67.99mmol; 9.48mL)を加えた。この混合物を、

50

封管中で160℃で攪拌した。3時間後、室温まで冷却し、EAと水との間で分配し、有機層を水およびブラインで洗浄した。真空中で濃縮した。残渣をMTBEの中で粉にし、濾過し、真空中で乾燥し、標記の化合物(18.23g; 44.10mmol; 64.86%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO): 12.01(s, 1H), 8.08–8.04(m, 2H), 7.70(d, J=1.4Hz, 1H), 7.49–7.43(m, 1H), 3.99(d, J=12.6Hz, 2H), 2.92–2.85(m, 3H), 1.91–1.87(m, 2H), 1.64–1.51(m, 2H), 1.41(s, 9H)。

【0083】

調製例8に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

10

【表3】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z [M+H]
9	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	380.1
10	4-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	364.2

20

【0084】

調製例11

2-オキソ-2-フェニルアセトアルデヒド

SeO₂(4.6g; 0.042mol; 1.0当量)、酢酸(1.2mL; 0.021mol; 0.5当量)、水(1.5mL; 0.083mol; 2.0当量)を1,4-ジオキサン(15mL)に加え、この溶液が透明になるまで80℃で攪拌した。この反応液を室温まで冷却し、アセトフェノン(5.0g; 0.042mol; 1.0当量)を加え、80℃で18時間攪拌した。この反応液を室温まで冷却し、セライト(登録商標)に通して濾過し、残渣をEAで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をエバポレーションし、ヘキサン中のEAを使用して50gのシリカで精製し、標記の化合物(4.0g、72.7%)を得た。MS(ES+): m/z = 135(M+H)。

30

【0085】

調製例12

4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-ホルミル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(3.8g; 0.017mol; 0.6当量)および2-オキソ-2-フェニルアセトアルデヒド(4.0g; 0.029mol; 1.0当量)をメタノール(40mL)中で混合した。反応液を0~10℃に冷却した。水酸化アンモニウム溶液(25%溶液、40mL)をゆっくり加えた。この反応液を室温で16時間攪拌した。この反応物を真空下で濃縮し、水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を濃縮し、固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥し、標記の化合物(3.0g、51.7%)を得た。MS(ES+): m/z = 328(M+H)。

40

【0086】

調製例13

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エ

50

チル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(2-クロロ-エチル)-ジメチル-アミン塩酸塩 (1.10 当量; 579 μmol ; 83 mg) を、DMSO (3 mL) 中の 4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 当量; 526 μmol ; 200 mg) および粉末 KOH (2.5 当量; 1.316 mmol; 73.8 mg) の混合物に一度に加えた。50℃まで加温し、2時間攪拌した。DCMで希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、10% メタノール/ACNを用いて40gのシリカゲル上で精製し、標記の化合物 (194 mg; 0.43 mmol; 82%) を得た。MS (ES+): m/z = 451 (M+H)。

10

【0087】

調製例 13に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 4】

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
14	4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	485
15	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	476
16	4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	511
17	4-[1-(2-ジメチルアミノ-2-メチル-プロピル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	513
18	4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	399

20

30

40

【0088】

50

調製例 19

4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg; 1.38 mmol) を、DMSO (50 mL) 中の NaH (110 mg; 2.76 mmol) の溶液に 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。(N,N-ジメチル)エチルクロリド塩酸塩 (238 mg; 1.65 mmol) を得られた混合物に加え、室温で 18 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィ (TLC) によって反応をモニターした。この反応混合物を氷水でクエンチし、EA で抽出した。有機層を分離し、ブラインで 2 回 (2×50 mL) 洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下でエバポレーションした。DCM:メタノール (98:2) を溶離液として使用して、シリカゲル (60/120 メッシュ) でのカラムクロマトグラフィによって残渣を精製し、0.5 g (86%) の標記の化合物を得た。LCMS = 484 (M+H)。

【0089】

調製例 19 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 5】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H)
20	4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	462

【0090】

調製例 21

4-{4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.29 g; 13.93 mmol)、粉末 KOH (111.46 mmol; 6.95 g) を DMSO (69 mL) 中に溶解し、40℃ に 10 分間加熱した。2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (34.83 mmol; 5.48 mL) を 45 分間にわたって滴下し、次いで 30 分間攪拌した。冷却し、EA で希釈し、3×300 mL の飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。0~10% EA/DCM を用いて 400 g のシリカゲルで精製し、標記の化合物 (6.848 g、97%) を得た。MS (ES) : m/z = 508 (M+H)。

【0091】

調製例 21 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 6】

調製例	化合物名	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
22	4-{4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	542

10

【0092】

調製例 23

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

4-{4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (6.85 g; 13.48 mmol) を THF (200 mL) 中に溶解し、1 M 塩化水素酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で 18 時間撹拌した。EA で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。残渣を、2:1 DCM/EA を用いて 330 g のシリカゲルで精製し、標記の化合物 (5.07 g; 89%) を白色の結晶性固体として得た。MS (ES): *m/z* = 424 (M+H)。

20

【0093】

調製例 23 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 7】

30

調製例	化合物名	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
24	4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	458
25	4-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	408

40

【0094】

調製例 26

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メタンスルホニルオキシ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

50

tert-ブチルエステル

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.07 g; 11.96 mmol) および TEA (35.88 mmol; 5.0 mL) を DCM (50 mL) 中に懸濁させ、氷浴中で冷却した。塩化メタンスルホニル (14.35 mmol; 1.1 mL) を9分間にわたって滴下し、さらに30分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、標記の化合物 (6.246 g; 104%) をフォーム状物として得た。MS (ES): m/z = 502 (M+H)。

【0095】

10

調製例26に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表8】

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
27	4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	536
28	4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	486

20

30

【0096】

調製例29

4-{4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-[2-(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (500 mg; 1当量; 933 μmol); D-プロリノール (3.00当量; 2.80 mmol; 283 mg); DMF (1 mL) を加え、密閉容器中で50℃で18時間加熱した。EAで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、1~10% MeOH/DCMを用いて40gのシリカゲル上で精製し、標記の化合物 (506.9 mg; 0.94 mmol; 100%) を得た。MS (ES+): m/z = 541 (M+H)。

40

【0097】

調製例29に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 9】

調製例	化合物名	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
30	4-{4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-[2-(イソプロピル-メチル-アミノ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	513
31	4-{4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-[2-(イソプロピル-メチル-アミノ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	479
32	4-[1-(2- <i>tert</i> -ブチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	513
33	4-[1-(2- <i>tert</i> -ブチルアミノ-エチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	479
34	4-{4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-[2-(エチル-イソプロピル-アミノ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	493

10

20

30

【0098】

調製例 35

4-[1-[2-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

4-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (10.0 g; 0.028 mol; 1.0 当量)、(2-ブロモ-エトキシ)-*tert*-ブチル-ジメチル-シラン (13.16 g; 0.055 mol; 2.0 当量)、粉末 KOH (7.72 g; 0.14 mol; 5.0 当量) を THF (100 mL) 中で混合し、40℃で16時間攪拌した。この反応液を水でクエンチし、EAで抽出した。エバポレーションし、標記の化合物 (14.3 g、粗製) を得た。MS (ES+) : *m/z* = 522 (M+H)。

40

【0099】

調製例 36

50

4-〔4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

4-〔1-〔2-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル〕-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (18.3 g; 0.035 mol; 1.0 当量)、フッ化テトラブチルアンモニウム (20.3 g; 0.07 mol; 2.0 当量) を THF (100 mL) 中で混合し、室温で3時間攪拌した。濃縮し、この反応液を水でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物 (3.5 g; 24.49%) を得た。MS (ES⁺): $m/z = 408$ (M+H)。

10

【0100】

調製例 37

4-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-{2-〔(2-ヒドロキシエチル)-メチル-アミノ〕-エチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

4-〔4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (3.0 g; 0.0061 mol; 1.0 当量)、2-メチルアミノエタノール (1.48 g; 0.031 mol; 5.0 当量) を DMF (30 mL) 中で混合し、40~50℃で16時間攪拌した。水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をエバポレーションし、0~10% MeOH/DCMを用いて50gのシリカゲルで精製した。画分をプールし、標記の化合物 (1.5 g; 52.2%) を得た。MS (ES⁺): $m/z = 465$ (M+H)。

20

【0101】

調製例 37に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 10】

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
38	4-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	477
39	4-(1-(2-(3-(<i>tert</i> -ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)アゼチジン-1-イル)エチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	577

30

40

【0102】

調製例 40

ベンジル-(2-クロロエチル)-メチルアミン、塩酸塩

塩化水素 (50 mL; 4 M ジオキサン溶液)、N-ベンジル-N-メチルエタノールアミン (61.12 mmol; 10 g)、塩化チオニル (73.30 mmol; 5.34

50

m L) を混合し、90℃に加熱した。2時間攪拌し、エバポレーションし、エーテルの下で固体を砕き、15分間超音波処理し、濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、標記の化合物(10.75g; 80%)を得た。MS(ES): $m/z = 184$ (M+H)。

【0103】

ベンジル-(2-クロロエチル)-メチルアミン、塩酸塩について記載した方法と同様の方法で、1-フェニルメチル-(2R)-ピロリジンメタノールから以下の中間体を調製した:

【表11】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H)
41	(R)-1-ベンジル-2-クロロメチル-ピロリジン塩酸塩	210

10

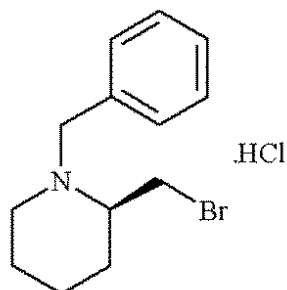
【0104】

調製例41a

(R)-1-ベンジル-2-(ブロモメチル)ピペリジン塩酸塩

20

【化10】



350 mLのベンゼンの中に(R)-(1-ベンジルピペリジン-2-イル)メタノール(30.0g、0.146mol、約1.0当量、粗製)を入れ、ベンゼン中の三臭化リン(20.6mL、0.219mol、1.5当量)の溶液を、窒素雰囲気下、0℃で加えた。この反応物(react ion mass)を70℃で16時間加熱した。反応の完結後、この反応液を炭酸ナトリウムの飽和溶液(100mL)でクエンチし、化合物をEA(3×100mL)の中に抽出した。この有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、固体残渣をジエチルエーテルに溶解した。溶解した分を濾過し、HCl(1.2当量、2N ジエチルエーテル溶液)をゆっくり加え、室温で30分間攪拌した。沈殿した塩を濾過し、EAで洗浄し、次いでヘキサンで洗浄した。高真空下で乾燥し、13.2gの(R)-1-ベンジル-2-(ブロモメチル)ピペリジンを塩酸塩として得た。MS(ES): $m/z = 268, 270$ (M+H)。

30

40

【0105】

調製例41aに記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した:

【表12】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H)
41b	(S)-1-ベンジル-2-(ブロモメチル)ピペリジン塩酸塩	268, 270

50

【0106】

調製例 4 2

4-[1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

粉末 KOH (283 mg; 5.05 mmol) および 4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.02 mmol; 768 mg) を DMSO (6 mL) に加えた。次いで、ベンジル-(2-クロロ-エチル)-メチルアミン塩酸塩 (2.22 mmol; 0.49 mL) を一度に加え、40℃に18時間加熱した。冷却し、DCM/水で希釈し、ブラインを加え、層を分離した。有機相を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。1% MeOH/DCMを用いて120gのシリカゲルで精製し、標記の化合物 (840.5 mg; 79%) を得た。MS (ES): *m/z* = 527 (M+H)。

10

【0107】

調製例 4 2 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 1 3】

調製例	化合物名	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
43	4-[1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	561
44	4-[1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	511
45	4-[1-((S)-1-ベンジル-ピロリジン-2-イルメチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	553
46	4-[1-(R)-1-ベンジル-ピロリジン-2-イルメチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	553

20

30

40

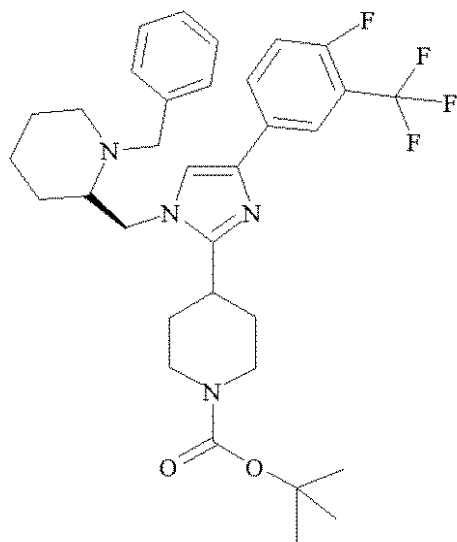
【0108】

調製例 4 6 a

50

(R) 4-((1-((1-ベンジルピペリジン-2-イル)メチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化11】



10

DMSO (100 mL) 中の 4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.5 g、0.011 mol、1.0 当量) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で粉末 KOH (3.0 g、0.055 mol、5.0 当量) を加え、30 分間攪拌した。得られた溶液に、(R)-1-ベンジル-2-(プロモメチル)ピペリジン塩酸塩 (5.0 g、0.0165 mol、1.5 当量) を加え、この反応物を室温で 16 時間攪拌した。完結後、この反応液を水 (100 mL) で希釈し、化合物を EA (3×100 mL) の中に抽出した。有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を減圧下で濃縮し、2% アセトン-DCM を使用してシリカ (100~200 メッシュ) で精製し、3.0 g (46%) の標記の化合物を得た。(ES+): m/z = 601 (M+H)。

20

30

【0109】

調製例 46a に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表14】

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
46b	(S) 4-((1-((1-ベンジルピペリジン-2-イル)メチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	601

40

【0110】

調製例 47

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(3-クロロ-4-

50

フルオロフェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.47 mmol; 775 mg); 1,8-ナフタレンジアミン、N, N, N', N'-テトラメチル- (0.044 mmol; 9.4 mg) を 1,2-ジクロロエタン (DCE 20 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。クロロギ酸 1-クロロエチル (4.41 mmol; 0.48 mL) を 2、3 分間にわたって滴下し、無色の溶液を得て、15 分間攪拌し、次いで氷浴を取り除き、70 °C に 2 時間加熱した。室温まで冷却し、エバポレーションした。残渣をメタノール (20 mL) に溶解し、40 分間加熱して還流させ、エバポレーションし、残渣を DCM に溶解し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、標記の化合物 (681 mg; 106%) を得た。MS (ES): *m/z* = 437 (M+H)。

10

【0111】

調製例 47 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 15】

調製例	化合物名	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
48	4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	471
49	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	463
50	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	463

20

30

【0112】

調製例 51

4-[1-[2-(ベンジルオキシカルボニル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル
4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.56 mmol; 680 mg) を DCM (10 mL) に溶解し、クロロギ酸ベンジル (1.56 mmol; 0.23 mL) および DIPEA (3.11 mmol; 0.54 mL) を加えた。15 分間攪拌し、エバポレーションした。残渣を、DCM から 20% EA/DCM を用いて 120 g のシリカゲルで精製し、標記の化合物 (741 mg; 83%) を得た。MS (ES): *m/z* = 571 (M+H)。

40

【0113】

50

調製例 5 1 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 1 6】

調製例	化合物名	MS (ES): <i>m/z</i> (M+H)
52	4-[1-[2-(ベンジルオキシカルボニル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(4-フル オロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペ リジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	605
53	4-[1-((S)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメチ ル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペ リジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	597
54	4-[1-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメチ ル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペ リジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	597

10

20

【0 1 1 4】

調製例 5 5

4-[1-[2-(ベンジルオキシカルボニル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

30

窒素下で A C N (40 mL) 中に 4-[1-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-エチル]-4-(3, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.8 g; 0.0035 mol; 1.0 当量) を入れ、0℃でクロロギ酸ベンジルを滴下した。この反応液を 30 分間攪拌し、室温まで加温した。室温で 1.5 時間攪拌した。完結後、この反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、E A 中に抽出した。水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で溶媒を留去した。15% E A/ヘキサンを使用してシリカカラムで精製し、標記の化合物 (1.6 g; 82%) を得た。(E S+): *m/z* = 555 (M+H)。

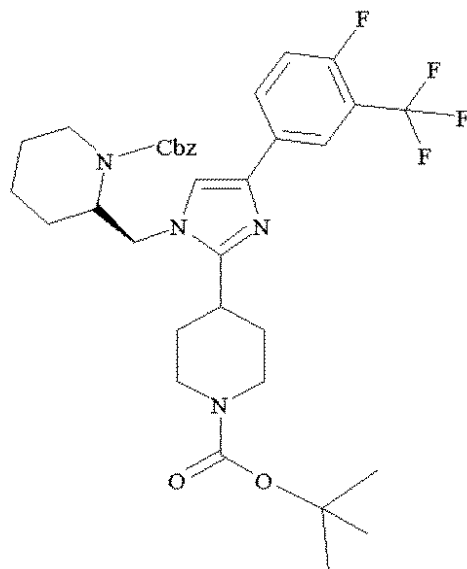
40

【0 1 1 5】

調製例 5 5 a

(R)-ベンジル 2-((2-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 2】



10

20

(R) 4-((1-((1-ベンジルピペリジン-2-イル)メチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.0 g、0.005 mol、1.0 当量) をトルエン (15 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、0℃でクロロギ酸ベンジル (8.5 mL、50% トルエン溶液、0.025 mol、5.0 当量) を加えた。この反応物を室温で16時間攪拌した。完結後、この反応物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EA (3×100 mL) 中に抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液 (3×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、この粗製化合物を、2.5% アセトン-DCM を溶離液として使用してシリカゲル (100~200 メッシュ) カラムで精製し、2.6 g (81%) の標記の化合物を緑がかった黄色のガム状液体として得た。(ES+) : m/z = 645 (M+H)。

【0116】

調製例 55a に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 17】

30

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
55b	(S)-ベンジル 2-((2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	645

40

【0117】

調製例 56

4-[1-(1-ベンジロキシカルボニル-ピロリジン-2-イルメチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

乾燥した丸底フラスコの中で、乾燥 DMF (30 mL) 中に 4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g; 0.0036 mol; 1.0 当量) を入れ、0℃に冷却した。窒素下で NaH (0.26 g; 0.011 mol; 3.

50

0 当量) を少しずつ加え、室温で 30 分間攪拌した。2-(トルエン-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (2.46 g; 0.0072 mol; 2.0 当量) を室温で加え、40℃で一晩加熱した。冷水でクエンチし、EA 中に抽出した。この有機層を水およびブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。10~20% EA/ヘキサンを用いてシリカ (100~200 メッシュ) で粗製残渣を精製し、標記の化合物 (1.14 g; 51.6%) を得た。(ES+): m/z = 631 (M+H)。

【0118】

調製例 56 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 18】

10

調製例	化合物名
57	4-[1-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル-メチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0119】

20

参考調製例 58

4-[1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[1-(2-アミノ-エチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.94 mmol; 396.7 mg) を DCM (20 mL) に溶解し、DIPEA (1.41 mmol; 0.25 mL) およびクロロギ酸ベンジル (0.94 mmol; 0.14 mL) を加えた。20 分間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。0~40% EA/DCM を用いて 40 g のシリカゲルで精製し、標記の化合物 (222 mg; 42%) を得た。MS (ES): m/z = 557 (M+H)。

30

【0120】

参考調製例 58 に記載した方法と同様の方法で以下の中間体を調製した：

【表 19】

40

調製例	化合物名
59	4-[1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0121】

参考調製例 60

50

4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-シアノメチル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.55 mmol; 969 mg)、臭化テトラ-N-ブチルアンモニウム (0.26 mmol; 82 mg)、50重量% 水酸化ナトリウム水溶液 (8.42 mmol; 0.45 mL) およびDCM (25 mL) を混合した。プロモアセトニトリル (5.11 mmol; 0.36 mL) を10分間にわたって滴下した。45分間攪拌し、DCMで希釈し、ブライン、50% 飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。20% EA/DCMを用いて150 gのシリカゲルで精製し、標記の化合物 (812 mg; 76%) を得た。MS (ES): m/z = 419 (M+H)。

10

【0122】

参考調製例60に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表20】

調製例	化合物名
61	4-(1-(シアノメチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロ-メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20

【0123】

参考調製例62

4- [1- (2-アミノ-エチル)-4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4- [4- (3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-シアノメチル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.94 mmol; 392.9 mg) をメタノール (20 mL) に溶解した。二塩化ニッケル (1.03 mmol; 135 mg) を加えた。テトラヒドロホウ酸ナトリウム (18.8 mmol; 717 mg) を少しずつ加えた。エバポレーションし、水/DCM間で分配し、20分間攪拌した。セライト (登録商標) を加え、30分間攪拌し、濾過した。固体をDCM、10% MeOH/DCMでリンスした。2 mLの2M NH₃-MeOHを有機層に加え、エバポレーションした。残渣をDCMに溶解し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、セライト (登録商標) に通して濾過し、エバポレーションし、標記の化合物 (498 mg; 125%) を得た。MS (ES): m/z = 423 (M+H)。

30

【0124】

参考調製例62に記載した方法と同様の方法で以下の中間体を調製した：

40

【表 2 1】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H)
63	4-(1-(2-アミノエチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル エステル	457

10

【0125】

調製例 6 4

4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール
 圧力容器の中に2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)
)-エタノン(40.0g; 0.14mol; 1.0当量)およびホルムアミド(175
 mL; 4.38mol; 31.3当量)を入れた。180℃で3時間加熱した。飽和炭酸
 水素ナトリウム溶液でクエンチし、セライト(登録商標)に通して濾過した。EAを用い
 て抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄した。濃縮し、0~10% MeOH-EA
 を用いてシリカカラムで精製し、標記の化合物(15.2g; 47.0%)を得た。(E
 S+): m/z = 231 (M+H)。

20

【0126】

調製例 6 4 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 2 2】

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
65	4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール	197

30

【0127】

調製例 6 6

{2-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イル]-
 エチル}-ジメチルアミン

丸底フラスコに、DMSO(281.56mmol; 20.00mL)中の4-(3-
 クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール(1.85g; 1.00当量;
 9.41mmol)、KOH(3.00当量; 28.23mmol; 1.58g、微粉末
 に砕いたもの)を入れた。2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩(1.20当量;
 11.29mmol; 1.63g)を一度に加えると、この溶液は黄色になった。45℃で
 2日間加熱した。この反応液をEAで希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、この有機
 物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、橙色油状物へと濃縮した。40mL/分の流量で5%
 MeOH/DCMから10% MeOH/DCMへの勾配を用いて溶出するBiotage
 40MカラムでのISCO クロマトグラフィでこの粗製物を精製し、標記の化合
 物(1.09g; 4.07mmol; 43.27%)を薄橙色油状物として得た。MS (E
 S): (m/z) = 268.0 (M+H)。

40

【0128】

50

調製例 66 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 23】

調製 例	化合物名	MS(ES): (m/z) [M+H]
67	4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール	294
68	4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール	328
69	2-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン	302

10

【0129】

20

調製例 70

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシーピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

{2-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-イミダゾール-1-イル]-エチル}-ジメチルアミン(1.00当量; 4.07mmol; 1.09g)を無水THF(15mL; 184.33mmol)に溶解し、この混合物を-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム(1.40当量; 5.70mmol; 3.56mL)(1.6MAldrich)をゆっくり加え、-78℃で30分間攪拌し、次いでN-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(1.20当量; 4.89mmol; 973.43mg)のTHF(10mL)溶液を10分間にわたって滴下した。20分後、この反応物を室温まで加温し、3時間攪拌した。EAと水との間で分配した。有機層をブライン、NaCl水溶液(50/50)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。濾過し、濃縮した。100%DCM~10%MeOH/DCMを用いて溶出するBiota 40MカラムでのISCOクロマトグラフィによってこの残渣を精製し、785mg(41%)の標記の化合物を白色固体として得た。ES(MS): (m/z) = 467.0 (M+H)。

30

【0130】

調製例 70 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 2 4】

調製例	化合物名	MS(ES): (m/z) (M+H)
71	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	493
72	4-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	527
73	4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチルエステル	501

10

20

【0131】

調製例 7 4

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-4-オール二塩酸塩 30

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.00 当量; 1.68 mmol; 785.00 mg) を 5 mL の DCM に溶解し、室温で塩化水素 (24.00 mmol; 6.00 mL の 4 M ジオキサン溶液) をゆっくり加えた。5 分後、この溶液は濁り、次いで油状の白色固体が溶液から析出した。2 mL のメタノールを加えて、この固体を溶液に戻した。30 分で、HPLC は、25% の出発物質を示した。1 mL のさらなる HCl 溶液を加えた。合計 2 時間室温で攪拌した後、真空下で濃縮した。DCM に再溶解し、真空下で白色固体にまでエバポレーションし、この白色固体を 45 °C の真空オーブンの中で 900 mg の標記の化合物へと乾燥した。ES (MS): (m/z) = 367.0 (M+H)。 40

【0132】

調製例 7 4 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 2 5】

調製例	化合物名	MS (ES): m/z (M+H)
75	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-4-オール二塩酸塩	393.2
76	4-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩	427
77	4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-4-オール二塩酸塩	401

10

20

【0133】

調製例 78

2-(4-(4-クロロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミントリ塩酸塩

A. 4-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (40 g; 0.16 mol; 1.0 当量)、粉末 KOH (35.6 g; 0.64 mol; 4.0 当量)、2-(2-ブロモ-エトキシ)-テトラヒドロピラン (66.2 g; 0.32 mol; 2.0 当量) を DMSO (250 mL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液を水でクエンチし、EA で抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物 (58 g; 97%) を得た。

30

【0134】

B. 4-(4,5-ジブロモ-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:

4-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (58.2 g; 0.15 mol; 1.0 当量) を DCM (500 mL) に加え、-10℃ に冷却した。N-ブロモスクシンイミド (54.6 g; 0.31 mol; 2.0 当量) を加え、この反応液を室温に到達させた。この反応液を水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物 (78.2 g; 95%) を得た。

40

【0135】

C. 4-(4-ブロモ-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-

50

ブチルエステル：

4-〔4, 5-ジブromo-1-〔2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル〕-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (39.0 g; 0.073 mol; 1.0 当量) を THF (600 mL) に加え、アルゴン雰囲気下で -78 °C に冷却した。n-BuLi 溶液 (1.6 M シクロヘキサン溶液) (53.7 mL; 0.087 mol; 1.2 当量) を 1 時間かけて滴下し、2 時間かけて -30 °C に到達させた。この反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EA で抽出した。有機層をエバポレーションし、シリカゲルクロマトグラフィを用いて残渣を精製し、標記の化合物 (13.2 g; 39%) を得た。

【0136】

D. 4-(4-ブromo-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

4-〔4-ブromo-1-〔2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル〕-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (13.2 g; 0.029 mol; 1.0 当量)、p-トルエンスルホン酸 (6.5 g; 0.034 mol; 1.2 当量) をメタノール (200 mL) に加え、室温で 30 分間攪拌した。濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EA との間で分配した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物 (10.0 g; 93%) を得た。

【0137】

E. 4-(4-ブromo-1-(2-(メチルスルホニルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

4-〔4-ブromo-1-(2-ヒドロキシーエチル)-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.0 g; 0.027 mol; 1.0 当量)、TEA (11.6 mL; 0.080 mol; 3.0 当量) を DCM (150 mL) に加え、0 °C に冷却した。塩化メシル (2.6 mL; 0.032 mol; 1.2 当量) を滴下し、30 分間攪拌した。この反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物 (10.2 g; 84%) を得た。

【0138】

F. 4-(4-ブromo-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

4-〔4-ブromo-1-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.2 g; 0.023 mol; 1.0 当量)、ジメチルアミン (40% 水溶液、22 mL; 0.18 mol; 8.0 当量) を ACN (100 mL) に加え、100 °C で 3 時間攪拌した。濃縮し、この反応液を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、EA で抽出した。有機層を濃縮し、EA/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムで精製し、標記の化合物 (7.5 g; 83.33%) を得た。

【0139】

G. 4-(4-(4-クロロフェニル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

4-〔4-ブromo-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g; 0.0024 mol; 1.0 当量)、4-クロロフェニル硼酸 (0.58 g; 0.0037 mol; 1.5 当量)、3M Na₂CO₃ 溶液 (0.79 g; 0.0074 mol; 3.0 当量) をエタノール (5 mL) およびトルエン (5 mL) に加え、アルゴンを用いてこの反応液を脱気した。Pd(PPh₃)₄ (0.29 g; 0.00024 mol; 0.1 当量) を加え、110 °C で 20 分間マイクロ波処理した。EA を加え、セライト (登録商標) 床に通して濾過した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、EA で抽出した。有機層をエ

10

20

30

40

50

バポレーションし、DCM中のメタノールを用いてシリカゲルカラムで残渣を精製し、標記の化合物（0.8 g；粗製）を得た。

【0140】

H. 2-（4-（4-クロロフェニル）-2-（ピペリジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）-N,N-ジメチルエタンアミントリス塩酸塩：

1,4-ジオキサン中の4M HCl（2 mL）をDCM中の4-〔4-（4-クロロフェニル）-1-（2-ジメチルアミノエチル）-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.8 g；0.0018 mol；1.0当量）に加え、室温で6時間撹拌した。この反応液を濃縮し、ジエチルエーテルから結晶化し、濾過し、標記の化合物（0.6 g；74.07%）を得た。MS（ES+）：m/z = 333（M+H）。

【0141】

2-（4-（4-クロロフェニル）-2-（ピペリジン-4-イル）-1H-イミダゾール-1-イル）-N,N-ジメチルエタンアミントリス塩酸塩A.～H.の調製に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表26】

調製例	化合物名	MS (ES+): m/z
79	2-(4-(3-クロロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミントリス塩酸塩	333 (M+H)
80	N,N-ジメチル-2-(2-(ピペリジン-4-イル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタンアミントリス塩酸塩	367(M+H)
81	3-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンゾニトリルトリス塩酸塩	324
82	2-(4-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン二塩酸塩	317

【0142】

調製例 83

〔4-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル〕-アセトニトリルビストリフルオロアセテート

4-〔4-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-1-シアノメチル-1H-イミダゾール-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（399 mg；0.95 mmol）をTFA（10 mL）に溶解し、15分間撹拌し、エバポレーションし、標記の化合物（607 mg；110%）を得た。MS（ES）：m/z = 319（M+H）。

【0143】

調製例 84

{ 2 - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - イミダゾール - 1 - イル] - エチル } - ジメチル - アミン二塩酸塩

4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (194 mg ; 0.43 mmol) を DCM (5 mL) およびメタノール (3 mL) に溶解し、ジオキサン中の 4 M 塩化水素 (5 mL ; 20 mmol) を加えた。30 分間攪拌し、エバポレーションし、DCM / MeOH を加え、真空下でエバポレーションし、標記の化合物 (245 mg) を白色固体として得た。MS (ES) : m / z = 351 (M + H) 。

【 0144 】

10

調製例 84 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 27-1】

調製 例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H)
85	{2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}-ジメチル-アミン二塩酸塩	385
86	4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン二塩酸塩	376
87	4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン二塩酸塩	411
88	{2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-エチル}-ジメチル-アミントリス塩酸塩	413
89	4-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジントリス塩酸塩	361
90	2-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチルカルバミン酸ベンジル塩酸塩	491
91	{2-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}-メチル-カルバミン酸ベンジルエステルトリス塩酸塩	471
92	{2-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}-メチル-カルバミン酸ベンジルエステルトリス塩酸塩	455

10

20

30

40

【表 27-2】

93	(S)-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミ ダゾール-1-イルメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル ビス塩酸塩	497
94	(R)-2-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミ ダゾール-1-イルメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル トリス塩酸塩	497
95	2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン-4- イル-イミダゾール-1-イルメチル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジ ルエステル二塩酸塩	531
96	2-((4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ ール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル二塩 酸塩	
97	{2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン-4- イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}メチル-カルバミン酸ベンジルエ ステル二塩酸塩	505
98	((R)-1-{2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリ ジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}ピロリジン-2-イル)-メタ ノールトリス塩酸塩	441
99	{2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン-4- イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}イソプロピル-メチル-アミント リス塩酸塩	413
100	{2-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾ ール-1-イル]-エチル}イソプロピル-メチル-アミントリス塩酸塩	379

10

20

30

40

【表 27-3】

101	<i>tert</i> -ブチル- $\{2-[4-(4\text{-フルオロ-}3\text{-トリフルオロメチル-フェニル})\text{-}2\text{-ピペリジン-}4\text{-イル-イミダゾール-}1\text{-イル}]\text{-エチル}\}$ -アミントリス塩酸塩	413
102	<i>tert</i> -ブチル- $\{2-[4-(3\text{-クロロ-}4\text{-フルオロ-フェニル})\text{-}2\text{-ピペリジン-}4\text{-イル-イミダゾール-}1\text{-イル}]\text{-エチル}\}$ -アミントリス塩酸塩	379
103	$\{2-[4-(3\text{-クロロ-}4\text{-フルオロ-フェニル})\text{-}2\text{-ピペリジン-}4\text{-イル-イミダゾール-}1\text{-イル}]\text{-エチル}\}$ -エチル-イソプロピル-アミントリス塩酸塩	393
104	ジメチル- $\{2-(4\text{-フェニル-}2\text{-ピペリジン-}4\text{-イル-イミダゾール-}1\text{-イル})\text{-エチル}\}$ -アミン二塩酸塩	299
105	2- $\{2-[4-(3,4\text{-ジフルオロ-フェニル})\text{-}2\text{-ピペリジン-}4\text{-イル-イミダゾール-}1\text{-イル}]\text{-エチル}\}$ -メチル-アミノ)-エタノールトリス塩酸塩	365
106	2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン二塩酸塩	335
107	1-(2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)ピロリジン-3-オールトリス塩酸塩	377
108	1-(2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)アゼチジン-3-オールトリス塩酸塩	363

10

20

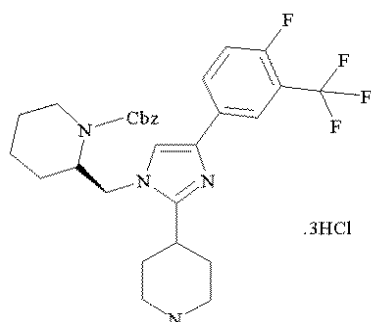
30

【0145】

調製例 108a

(R)-ベンジル 2-((4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート三塩酸塩

【化13】



40

(R)-ベンジル 2-((2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イ

50

ミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.6g、0.004mol、1.0当量)をDCM(15mL)に溶解した。この反応物を0℃に冷却し、HCl(4.0M ジオキサン溶液、5mL、0.020mol)を滴下した。この反応液を室温まで加温し、16時間攪拌した。完結後、この反応液を濃縮し、高真空下でメタノール(5×20mL)と同時エバポレーションし(c o - e v a p o r a t e)、2.2g(83.6%)の標記の化合物を得た。(ES+) : m/z = 545 (M+H)。

【0146】

調製例108aに記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表28】

調製例	化合物名	MS(ES): m/z (M+H)
108b	(S)-ベンジル 2-((4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート三塩酸塩	545

10

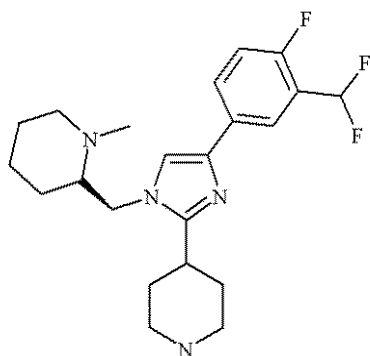
20

【0147】

調製例108c

(R)-2-((4-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-1-メチルピペリジン

【化14】



30

0℃のTHF(20mL)中の水素化アルミニウムリチウム(0.638g、0.0168mol、5.0当量)の懸濁液に、(R)-ベンジル-2-((4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを少量ずつ加えた(2.2g、0.0033mol、1.0当量)。この反応液を室温で4時間攪拌した。完結後、この反応液を冷却し、氷冷した水、次いで10% NaOH溶液でクエンチし、室温で攪拌し、得られた懸濁液をセライト(登録商標)に通して濾過し、固体ケーキをEAで洗浄した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、1.6gの標記の化合物を得た。(ES+) : m/z = 407 (M+H)。

40

【0148】

調製例109

4-クロロ-5-(チアゾール-2-イルメチレン)-5H-ピロロ[2,3-d]ピ

50

リミジン-6(7H)-オン

4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.3g; 0.0017mol)、チアゾール-2-カルボアルデヒド(0.23mL、0.0026mol)をメタノール(1.5mL)の中で混合した。ピロリジン(0.073mL; 0.0008mol)を滴下した。室温で15分間攪拌した。固体を濾過し、標記の化合物(0.35g; 76.08%)を得た。

【0149】

調製例109に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表29】

調製 例	化合物名	MS (ES+): m/z
110	4-クロロ-5-(ピリジン-4-イルメチレン)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	259
111	4-クロロ-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチレン)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	279 (M+1)
112	5-ベンジリデン-4-クロロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	258 (M+1)
113	5-((1H-イミダゾール-5-イル)メチレン)-4-クロロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	248 (M+1)
114	5-((1H-イミダゾール-2-イル)メチレン)-4-クロロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	248 (M+1)
115	4-クロロ-5-(チアゾール-5-イルメチレン)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	265 (M+1)

10

20

30

【0150】

調製例116

5-ベンジリデン-4-(4-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン

{2-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}-ジメチル-アミントリス塩酸塩(0.5g; 0.0013mol; 1.0当量); 5-ベンジリデン-4-クロロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン(0.33g; 0.0013mol; 1.0当量); DIPEA(1.7mL 0.0098mol; 7.6当量); 2-プロパノール(10mL)を混合し、100℃で30分間マイクロ波処理した。冷却し、真空中で濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、DCMで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この粗製化合物を濃縮し、逆相HPLCによって精製し、標記の化合物をEおよびZ異性体の混合物として得た(0.09g; 12.2%)。MS (ES+): m/z = 572 (M+H)。

40

50

【0151】

調製例116に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表30】

調製例	化合物名	MS (ES+): m/z
117	5-ベンジリデン-4-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フル オロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イ ル)ピペリジン-1-イル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オ ン	607
118	5-ベンジリデン-4-(4-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ジメ チルアミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イ ル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン	557

10

20

【0152】

調製例119

4-クロロ-5, 5-ジメチル-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン

方法A：4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン(0.25g; 0.0015mol)をTHF(7.5mL)に加えた。0℃に冷却し、NaH(0.12g; 0.0029mol)を少しずつ加えた。0℃で30分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.18mL、0.0029mol)を滴下した。0℃で30分間、次いで室温で1時間攪拌した。この反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、アセトン：ヘキサンを溶離液として使用してシリカゲルカラムで残渣を精製し、標記の化合物(172mg; 59.03%)を得た。MS(ES+)：m/z=196(M-H)。

30

【0153】

方法B：4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン(1g; 0.0058mol)、カリウム tert-ブトキシド(3.31g; 0.029mol)、CuBrMe₂S(0.12g; 0.00059mol)をTHF(20mL)に加えた。0℃に冷却し、ヨウ化メチル(0.99mL; 0.016mol)を滴下した。この反応液を室温に到達させ、10分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物(0.91g; 78.4%)を得た。MS(ES+)：m/z=196(M-H)。

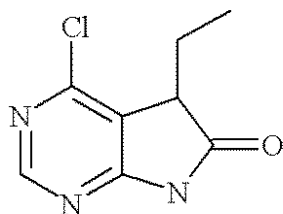
40

【0154】

調製例120

4-クロロ-5-エチル-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン

【化 1 5】



4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.5 g; 0.0029 mol; 1.0当量)をTHF(20 mL)に加え、アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却した。リチウムヘキサメチルジシラジド(5.89 mL、0.0059 mol; 2.0当量; 1M THF溶液)を滴下した。-78℃で30分間攪拌した。ヨウ化エチル(0.48 mL; 0.0059 mol; 2.0当量)を滴下し、反応温度をゆっくり0℃に到達させた。4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物(0.24 g; 41.38%)を得た。

10

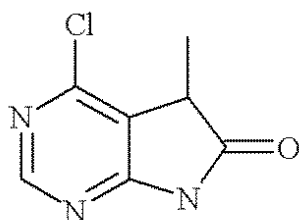
【0155】

調製例121

4-クロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

20

【化 1 6】



4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.4 g; 0.0023 mol; 1.0当量)をTHF(15 mL)に加え、アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却した。リチウムヘキサメチルジシラジド(4.7 mL; 0.0047 mol; 2.0当量; 1M THF溶液)を滴下した。この反応液を-78℃で30分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.29 mL; 0.0047 mol; 2.0当量)を滴下し、反応温度をゆっくり-20℃に到達させ、-20℃で2時間攪拌した。この反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物(0.24 g; 41.38%)を得た。

30

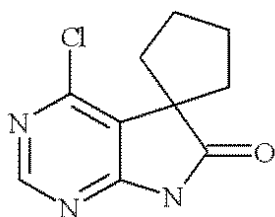
【0156】

調製例122

4'-クロロスピロ[シクロペンタン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'-(7'-H)-オン

40

【化 1 7】



4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.6 g; 0.0035 mol; 1.0当量)を無水THF(20 mL)に加え、この反応液を不活性雰囲気下で-78℃に冷却した。リチウムヘキサメチルジシラジド(8.8 mL;

50

0.0088 mol; 2.5当量; 1 M THF溶液)を滴下した。-78℃で30分間攪拌した。1,4-ジオードブタン(0.56 mL; 0.0042 mol; 1.2当量)を滴下し、反応温度をゆっくり0℃に到達させ、2時間攪拌した。次いでこの反応液を室温に到達させ、さらに1時間攪拌した。この反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をエバポレーションし、DCM中のアセトン(5%)を用いて10gのシリカカラムで精製した。画分をプールし、標記の化合物(0.34 g; 43.09%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.68 (1H, s), 8.53 (1H, s), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 6H)。

【0157】

10

調製例123

4,6-ジクロロ-N-メチルピリミジン-5-アミン

5-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(2 g; 0.012 mol)をTHF(60 mL)に加えた。0℃に冷却し、NaH(0.53 g; 0.013 mol)を少しずつ加えた。0℃で30分間攪拌した。ヨウ化メチル(0.7 mL、0.012 mol)を滴下した。0℃で1時間、次いで室温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、アセトンおよびヘキサンを溶離液として使用してシリカゲルカラムに通して残渣を精製し、標記の化合物(0.6 g; 27.64%)を得た。

【0158】

20

調製例123に記載したようにして以下の中間体を調製した:

【表31】

調製例	化合物名	物理データ
124	4,6-ジクロロ-N-エチルピリミジン-5-アミン	¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.25 (s, 1H), 5.51-5.48 (t, 1H, J=6 Hz), 3.48-3.41 (m, 2H), 1.09-1.07 (t, 3H, J=3.6 Hz)
125	4,6-ジクロロ-N-イソプロピルピリミジン-5-アミン	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.23 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 1.20 (d, 6H)

30

【0159】

調製例126

6-クロロ-N⁵-メチルピリミジン-4,5-ジアミン

4,6-ジクロロ-N-メチルピリミジン-5-アミン(0.6 g; 0.0034 mol)、および液体アンモニア(6 mL)を混合し、80℃で4時間攪拌した。EAで抽出し、エバポレーションし、標記の化合物(0.41 g; 76.78%)を得た。

40

【0160】

調製例126に記載したようにして以下の中間体を調製した:

【表 3 2】

調製例	化合物名	MS (ES+): m/z (M+1)
127	6-クロロ-N ⁵ -エチルピリミジン-4,5-ジアミン	173
128	6-クロロ-N ⁵ -イソプロピルピリミジン-4,5-ジアミン	187

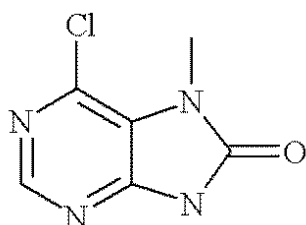
【0161】

調製例 129

6-クロロ-7-メチル-7,9-ジヒドロプリン-8-オン

10

【化18】



6-クロロ-N⁵-メチル-ピリミジン-4,5-ジアミン (0.41 g, 0.0025 mol) を THF (12.3 mL) に加えた。0℃に冷却し、TEA (0.51 g; 0.005 mol)、トリホスゲン (0.92 g; 0.0031 mol) を加え、室温で1時間攪拌した。水でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、標記の化合物 (0.2 g; 42%) を得た。

20

【0162】

調製例 129 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 3 3】

調製例	化合物名	物理データ
130	6-クロロ-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン	¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.51(s, 1H), 8.39(s, 1H), 4.03-3.97 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.27-1.23 (t, 3H, J=7.2 Hz)

30

【0163】

調製例 131

6-クロロ-7,9-ジヒドロプリン-8-オン

6-クロロ-ピリミジン-4,5-ジアミン (7.46 mmol; 1.08 g); 1,1'-カルボニルジイミダゾール (2当量; 14.92 mmol; 2.42 g) および 1,4-ジオキサン (20 mL) を混合し、加熱して窒素下で50分間還流させた。この黄色溶液を油状物にまで濃縮した。DCM (80 mL) を加え、1時間静置し、濾過し、45℃の真空オーブン中で乾燥し、標記の化合物 (1.22 g; 7.15 mmol; 96%) を得た。MS (ES+) : m/z = 169 (M-H)。

40

【0164】

調製例 131 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 3 4】

調製例	化合物名	MS (ES+): m/z (M+1)
132	6-クロロ-7-イソプロピル-7H-プリン-8(9H)-オン	213

【0165】

調製例 133

(2- {4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2- [1- (6-
 -オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-ピ
 ペリジン-4-イル]-イミダゾール-1-イル}-エチル)-メチル-カルバミン酸ベン
 ズルエステル

{2- [4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン
 -4-イル-イミダゾール-1-イル]-エチル}-メチル-カルバミン酸ベンズルエス
 テル二塩酸塩 (277 μmol ; 160 mg); 4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ
 [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (1.30 当量; 360 μmol ; 61.1 mg)
 ; DMF (3 mL); TEA (7 当量; 1.94 mmol; 270 μL) を混合し、マイ
 クロ波の中で 160 °C に 45 分間加熱した。エバポレーションし、残渣を DCM に溶解し
 、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、有機層をエバポレーションした。3% MeOH/
 DCM を用いて 40 g のシリカゲルで残渣を精製し、標記の化合物 (138.2 mg; 0.
 22 mmol; 78%) を得た。MS (ES+): m/z = 638 (M+H)。

【0166】

調製例 133 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 3 5 - 1】

調製例	化合物名	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+H)
134	(2-{4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-[1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-イミダゾール-1-イル}-エチル)-メチル-カルバミン酸ベンジルエステル	604
135	(2-{4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-[1-(7-エチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イル]-イミダゾール-1-イル}-エチル)-メチル-カルバミン酸ベンジルエステル	617
136	(S)-(2-{4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-[1-(7-エチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イル]-イミダゾール-1-イル}メチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル	659
137	(R)-(2-{4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-[1-(7-エチル-8-オキソ-8,9-ジヒドロ-7H-プリン-6-イル)-ピペリジン-4-イル]-イミダゾール-1-イル}メチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル	659
138	2-{4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-イミダゾール-1-イル}メチル-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル	664

10

20

30

40

【表 3 5 - 2】

139	2-((4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル	
140	2-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エチルカルバミン酸ベンジル	

10

【0167】

調製例 141

20

5, 5-ジブromo-4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン

t-ブチルアルコール(400 mL)中の4-クロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン(66.1 mmol; 10.16 g)の溶液に、40℃でピリジニウムプロミドペルプロミド(3当量; 70.5 g; 266 mmol)を加えた。4時間攪拌し、次いでピリジニウムプロミドペルプロミド(1当量; 23.5 g)を加え、18時間攪拌した。1 LのEA/1.5 Lの水との間で分配し、EAで3回抽出し、有機物を合わせ、水で洗浄し(3×200 mL)、ブラインで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。熱DCM(200 mL)中に懸濁させ、冷却し、濾過し、真空下で乾燥し、標記の化合物(13.00 g; 39.7 mmol、60%)を黄褐色固体として得た。MS(ES+): m/z = 328 (M+H)。

30

【0168】

調製例 142

4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン

THF(20 mL)中の5, 5-ジブromo-4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-オン(6.06 mmol; 1.98 g)の懸濁液に亜鉛(2当量; 12.12 mmol; 792 mg)を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液(3 mL)を20℃で加えた(発熱的)。20分間攪拌し、次いでセライト(登録商標)に通して濾過し、THFでリンスし、有機相を飽和塩化アンモニウムで2回洗浄した。合わせた水層を100 mLの1:1 THF:EAで4回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化アンモニウムで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、シリカゲル栓に通して濾過し、1 Lの5% MeOH/DCMでリンスし、濾液をエバポレーションした。粗製固体をDCM/EAの還流混合物の中に懸濁させ、330 gの乾燥シリカゲルの上にロードした。0~2% MeOH/DCMを用いてクロマトグラフにかけ、標記の化合物3.89 g(22.93 mmol; 59%)を得た。MS(ES+): m/z = 168 (M-H)。

40

【0169】

調製例 143

(R)-3-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

DCM(100 mL)およびMeOH(10 mL)中の(R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(71.65 mmol)

50

1 ; 23.96 g) の溶液に 4 M HCl ジオキサン溶液 (100 mL) を加えた。60 分間攪拌し、エバポレーションした。固体を DCM と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配し、DCM で 3 回抽出し、抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、セライト (登録商標) に通して濾過し、エバポレーションし、標記の化合物 17.39 g (74.22 mmol ; 104%) を得た。MS (ES+) : m/z = 235 (M+H)。

【0170】

調製例 144

(R) - 3 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩

2 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エタノン (1.00 当量 ; 22.57 mmol ; 6.43 g) を 15 mL の DMF の中で混合し、DMF (30 mL) 中の (R) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1 当量 ; 22.57 mmol ; 5.29 g) および TEA (1 当量 ; 22.57 mmol ; 3.15 mL) の溶液に滴下した。10 分間攪拌した。EA で希釈し、ブラインで 3 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、1 当量の 1 M HCl エーテル溶液を加え、エバポレーションし、10.56 g の橙色の残渣を得た。IPA (100 mL) に溶解し、氷浴中で冷却し、固体を濾過し、ジエチルエーテルでリンスし、40 °C の真空オーブン中で乾燥し、標記の化合物 (3.49 g ; 7.35 mmol ; 33%) を得た。MS (ES+) : m/z = 439 (M+H)。

【0171】

調製例 145

4 - { ((R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペリジン - 3 - イル) - [2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバモイル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DCM (60 mL) 中のピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステル (1.00 当量 ; 8.75 mmol ; 2.03 g) およびピリジン (5 当量 ; 43.74 mmol ; 3.54 mL) の溶液に、塩化チオニル (1.2 当量 ; 10.5 mmol ; 765 μL) を 20 °C で 3 分間にわたって滴下した。90 分間攪拌した。(R) - 3 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - オキソ - エチルアミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩 (0.80 当量 ; 7.00 mmol ; 3.32 g) を加え、次いで TEA (3.5 当量 ; 30.62 mmol ; 4.3 mL) を 3 分間にわたって滴下し、18 時間攪拌した。有機相を 1 N HCl で 3 回、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。20 ~ 50 % EA / DCM を用いて 150 g のシリカゲルで残渣を精製し、標記の化合物 (2.86 g ; 4.41 mmol ; 50%) を得た。MS (ES+) : m/z = 672 (M+Na)。

【0172】

調製例 146

4 - [1 - ((R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペリジン - 3 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

DMF (2.5 mL) 中の 4 - { ((R) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - ピペリジン - 3 - イル) - [2 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - オキソ - エチル] - カルバモイル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.40 mmol ; 2.86 g) および酢酸中に飽和させた酢酸アンモニウム (15 mL) の溶液を 90 °C で 8 時間加熱した。EA で希釈し、有機相を水で 3 回、飽和炭酸水素ナトリウム洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過した。5 ~ 20 %

EA / DCM を用いて 80 g のシリカゲルで残渣を精製し、標記の化合物 (2.08 g ; 3.30 mmol ; 75%) を得た。MS (ES+) : m/z = 631 (M+H)。

【0173】

10

20

30

40

50

調製例 147

4-[(R)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-ピペリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール (20 mL) 中の 4-[1-((R)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-3-イル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.71 mmol; 1.08 g) の溶液を、10% パラジウム炭素 (100 mg) および 1 気圧の水素ガスを用いて 60 分間水素化した。セライト (登録商標) を加え、濾過し、DCM でリンスし、エバポレーションし、標記の化合物 (834.3 mg; 1.68 mmol; 98%) を得た。MS (ES+): m/z = 497 (M+H)。

10

【0174】

調製例 148

4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-((R)-1-メチル-ピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-[(R)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-ピペリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.49 mmol; 741 mg); ホルムアルデヒド (5 当量; 7.46 mmol; 560 μ L); トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 当量; 2.98 mmol; 632 mg) および THF (25 mL) を混合し、20°C で 20 分間攪拌した。EA で希釈し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで 2 回洗浄し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、標記の化合物 (790.3 mg; 1.55 mmol; 104%) を得た。MS (ES+): m/z = 511 (M+H)。

20

【0175】

調製例 149

(R)-3-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-1-メチル-ピペリジン

メタノール (2 mL) および DCM (5 mL) 中の 4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-((R)-1-メチル-ピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.55 mmol; 790 mg) の溶液に 4M HCl ジオキサン溶液 (6 mL) を加え、1 時間攪拌した。エバポレーションし、847 mg のトリス HCl 塩を得た。712 mg のトリス HCl 塩を DCM/飽和炭酸水素ナトリウム間で分配し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、標記の化合物 (529.6 mg; 1.29 mmol; 94%) を得た。MS (ES+): m/z = 411 (M+H)。

30

【0176】

調製例 149 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 3 6】

調製 例	化合物名	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+H)
150	(R)-ベンジル 3-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニ ル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1- カルボキシレート	531

10

【0177】

調製例 151

(R)-2- {4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-[1-(6-オキ
ソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-ピペリジ
ン-4-イル]-イミダゾール-1-イルメチル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジ
ルエステル

カリウム tert-ブトキシド (1.1 当量; 321 μmol ; 36.8 mg); I
PrPd (acac) Cl (0.08 当量; 23.4 μmol ; 14.8 mg) および攪
拌棒を 25 mL の 3 口フラスコの中で混合し、窒素を 5 分間バージした。無水 DME (20
3 mL) を加え、次いで 4-クロロ-5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] ピリミジ
ン-6-オン (1 当量; 292 μmol ; 50 mg); (R)-2-[4-(3-クロロ
-4-フルオロ-フェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イルメチ
ル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリス塩酸塩 (1.1 当量; 321
 μmol ; 159.6 mg) および 0.5 mL の 1, 2-DME を加え、80 °C に 18 時
間加熱した。EA で希釈し、有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、ブラインで
洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションした。5% MeOH/DCM
を用いて 40 g のシリカゲルで残渣を精製し、標記の化合物 (124.7 mg; 0.19
8 mmol; 68%) を得た。MS (ES+): *m/z* = 630 (M+H)。

20

30

【0178】

調製例 151 に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 3 7】

調製例	化合物名	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+1)
152	(R)-ベンジル 3-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェ ニル)-2-(1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ [2,3-d]ピリミジ ン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピペ リジン-1-カルボキシレート	664

40

【0179】

調製例 153

50

2-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酢酸メチル

メタノール(224.8 mL)中のナトリウムメトキシド(139.6 mLの25重量% MeOH溶液、4.35 M)(131.2 g; 2.00当量; 607 mmol)の溶液に、エタン-1,1,2-トリカルボン酸トリエチル(74.75 g; 1.00当量; 303.54 mmol; 69.41 mL)を加え、次いでホルムアミジン塩酸塩(25.19 g、1.01当量; 306.58 mmol)を室温で加えた。この混合物を一晩撹拌した。37% HClを用いて0℃で酸性にし、固体を濾過し、真空中で一晩乾燥し、標記の化合物(55.89 g; 99.99%収率)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO): 8.03(s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.24-3.15(m, 2H)。

10

【0180】

調製例154

2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酢酸メチル

2-(4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酢酸メチル(46.65 g; 1.00当量; 253.33 mmol)の懸濁液を塩化ホスホリル(235.41 mL; 10.00当量; 2.53 mol)に加え、還流状態で3時間撹拌した。真空下でもとの体積の1/3まで蒸留し、この混合物を4℃のリン酸水素二カリウム水溶液(2 M)(2.53 L; 20当量; 5.07 mol)の中へと注ぎ込んだ。EAで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。DCMを溶離液として使用してシリカ栓によってこの粗製物を精製し、標記の化合物(30.32 g; 137.17 mmol; 54.15%収率)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO): 8.89(s, 1H), 4.03(s, 2H), 3.69(s, 3H)。

20

【0181】

調製例155

2-(4-クロロ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-イル)酢酸メチル

DMF(0.5 M; 1.68 mol; 130.20 mL)中の2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酢酸メチル(1.00当量; 65.10 mmol; 14.39 g)の溶液に、4-メトキシベンジルアミン(1.10当量; 71.61 mmol; 9.36 mL)およびDIPEA(1.20当量; 78.12 mmol; 13.62 mL)を加え、この混合物を60℃で1時間撹拌した。氷水でクエンチし、EAで抽出し、この有機層を1N HCl、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で黄色固体としての標記の化合物(54.98 mmol; 17.69 g; 84.45%)まで濃縮し、さらに精製することなく使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO): 8.20(s, 1H), 7.21-7.18(m, 2H), 6.89-6.85(m, 2H), 4.53(d, J=5.8 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.65(s, 3H)。

30

【0182】

調製例155に記載した方法と同様の方法で、以下の中間体を調製した：

【表 3 8】

調製例	化合物名	物理データ
156	2-(4-クロロ-6-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-イル)酢酸メチル	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.33 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 6.07 (bs, 1H), 4.62 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H),

10

【0183】

調製例 157

4-クロロ-7-(4-メトキシベンジル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン

20

2-(4-クロロ-6-(4-メトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-イル)酢酸メチル (16.21 g、1.00 当量; 50.38 mmol) の溶液を HCl (4M ジオキサン溶液) (126 mL; 10 当量; 503.79 mmol) および水 (4.54 mL; 5 当量; 251.89 mmol) に加え、100℃で2時間攪拌した。真空中でジオキサンを除去し、EAで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 、水、次いでブラインで洗浄した。 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。EA:hex 20~70%を溶離液として使用してISCO 330 gによって残渣を精製し、標記の化合物 (11.15 g; 38.49 mmol; 76.39%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): 8.65 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

30

【0184】

調製例 158

4-クロロ-7-(2,4-ジメトキシベンジル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン

40

p-トルエンスルホン酸 (0.5 当量; 1.10 mol; 212 g) 中の 2-(4-クロロ-6-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)ピリミジン-5-イル)酢酸メチル (1.00 当量; 2.23 mol; 783 g) の溶液をトルエン (12 L) と混合し、還流状態で攪拌した。1時間後、トルエンを真空中で除去し、DCMで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 (水溶液) およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノール (2 L) 中でスラリーにし、真空中でおよそ 1 L まで濃縮した。このスラリーを 10℃に冷却し、濾過し、冷メタノールで洗浄し、乾燥し、標記の化合物 (1.65 mol; 527 g; 74.05%) を黄橙色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.59 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 2H)。

【0185】

調製例 159

4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフル

50

オロメチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチルエステル

DMSO (200.00 mL; 2.82 mol) 中の 4 - [4 - (4 - フルオロ - 3 -
トリフルオロメチル - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 -
カルボン酸 tert - ブチルエステル (25.00 g; 1.00 当量; 60.47 mmol)
の溶液を KOH (粉末) (9.98 g; 151.18 mmol) と混合し、この混
合物を 45 °C に加熱した。この溶液に、2 - クロロ - N, N - ジメチルエタンアミン塩酸
塩 (10.45 g; 1.20 当量; 72.57 mmol) を加えた。この混合物を 45 °C
で 3 時間攪拌した。この混合物を氷水へと注ぎ込み、室温で攪拌し、EA で抽出した。有
機層を水 (3 回) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮
し、標記の化合物 (28.00 g; 57.79 mmol; 95.56 %) を黄色油状物と
して得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (300 MHz, DM
SO): 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (t, J =
9.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.03 - 2.93 (m, 3H),
2.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.81 - 1.77 (m, 2H),
1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

10

【0186】

調製例 160

2 - (4 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (ピペリジ
ン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミン二塩
酸塩

20

DCM (280.00 mL; 4.37 mol) 中の 4 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ)
エチル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - イミ
ダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (28.
00 g; 1.00 当量; 57.79 mmol) の溶液をメタノール中の塩化水素の 4 M 溶
液 (50.56 mL; 3.50 当量; 202.25 mmol) と混合した。この緑色の懸
濁液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒をエバポレーションし、EA (100 mL) を加え、
再度エバポレーションした。EA (200 mL) を加え、この懸濁液を 30 分間攪拌した。
。ガラスフリット付き漏斗で濾過し、標記の化合物 (26.00 g; 56.85 mmol
; 98.38 % 収率) を緑色の固体として得た。m/z (M+H): 385.2。

30

【0187】

調製例 161

4 - (4 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (4 - フルオロ - 3 - (ト
リフルオロメチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル)
- 7 - (4 - メトキシベンジル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 (7 H)
- オン

室温の NMP (156.50 mL; 1.62 mol) 中の 4 - クロロ - 7 - (4 - メト
キシベンジル) - 5 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 (7 H) - オン (18.1
1 g; 1.05 当量; 62.52 mmol) の溶液を、2 - (4 - (4 - フルオロ - 3 -
(トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ
ール - 1 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミン二塩酸塩 (31.30 g; 1.00 当量
; 59.54 mmol) および DIPEA (51.92 mL; 297.71 mmol) に
加え、50 °C で一晩攪拌した。この反応液を水 (900 mL) および EA (200 mL)
でクエンチし、H₃PO₄ [85 % 水溶液 (aq.)] を用いてこの混合物の pH を 1 ~
2 に調整した。15 分間攪拌し、相を分離した。有機相を H₃PO₄ 溶液 (15 % 水溶液
、3 × 100 mL) で抽出した。合わせた水相を EA / tert - ブチルメチルエーテル
(tBuOMe) (4 / 1) (3 × 150 mL) で洗浄した。固体 K₂CO₃ を用いてこ
の水相の pH を 9 に調整し、EA で抽出した (3 × 15 mL)。合わせた有機相をブライ
ンで洗浄し、チャコールで脱色し、セライト (登録商標) 上で濾過した。濾液を合わせ、
エバポレーションした。残渣を EA / tBuOMe から結晶化し、標記の化合物 (17.

40

50

0.0 g; 26.66 mmol; 44.77% 収率) を淡紅色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.36 (s, 1H), 7.91–7.83 (m, 2H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 2H), 6.86–6.81 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.56 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.13–4.07 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.40–3.36 (m, 2H), 3.21–3.05 (m, 3H), 2.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.40–2.35 (m, 6H), 2.09–1.99 (m, 2H)。

【0188】

調製例 162

4-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-7-(2,4-ジメトキシベンジル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン

室温のメタノール (62.44 mol; 2.53 L) 中の 4-クロロ-7-(2,4-ジメトキシベンジル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン (1.10 当量; 868.3 mmol; 277.63 g)、メタノール (62.44 mol; 2.53 L) 中の 2-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン二塩酸塩 (1.00 当量; 789.35 mmol; 361.0 g) および TEA (907.7 mmol; 126.5 mL) の溶液の混合物を合わせ、この混合物を 55~60℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (10 L) と EA (10 L) との間で分配した。有機層を 2N HCl (5 L) で抽出した。分離し、水層を EA (5 L) で抽出した。油状物が水層で分離した。水性の液体をデカンテーションし、この油状物を生成物の回収のために保持した。デカンテーションした水層を EA (5 L) とともに攪拌し、2N NaOH を用いてこの混合物の pH を 10~11 に調整した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、溶媒をエバポレーションし、標記の化合物 (473.3 mmol; 316.0 g; 60%) を得た。

【0189】

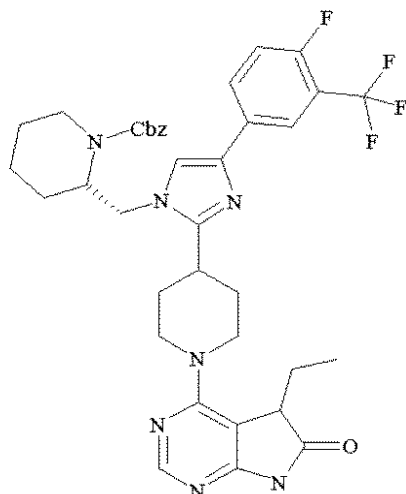
デカンテーションした油状物を水 (15 L) に溶解し、EA (5 L) で洗浄した。水層を EA (5 L) とともに攪拌し、2N NaOH を用いてこの混合物の pH を 10~11 に調整した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。濾過し、濾液をエバポレーションした。残渣を EA から結晶化し、濾過し、MTBE で洗浄した。乾燥して、さらなる標記の化合物 (46.42 mmol; 31.0 g; 5.88%) を淡紅色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8.18 (s, 1H), 7.99–7.95 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43–7.39 (m, 2H), 6.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.38–6.35 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.49 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.52, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.15–3.09 (m, 3H), 2.57 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.89–1.74 (m, 4H)。

【0190】

調製例 162a

(2S)-ベンジル 2-((2-(1-(5-エチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 19】



10

20

圧力管の中で (S) -ベンジル 2 - ((4 - (4 -フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート三塩酸塩 (1 . 1 g、0 . 00168 mol、1 . 0 当量) ; 4 - クロロ - 5 - エチル - 5 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 d] ピリミジン - 6 - オン (0 . 4 g、0 . 002 mol、1 . 2 当量) ; DIPEA (2 mL、0 . 011 mol、7 . 0 当量) および 2 - プロパノール (20 mL) を混合し、密閉条件下、120℃で一晩加熱した。この反応物を冷却し、水で希釈した。EA中に抽出し、有機層をブラインで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、この粗製化合物を濃縮した。10% アセトン - DCMを溶離液として使用してシリカゲル (100 ~ 200メッシュ) カラムで精製した。所望の化合物を含有する画分をプールし、真空下で標記の化合物へと濃縮した。MS (ES+) : m/z = 706 (M+H) 。

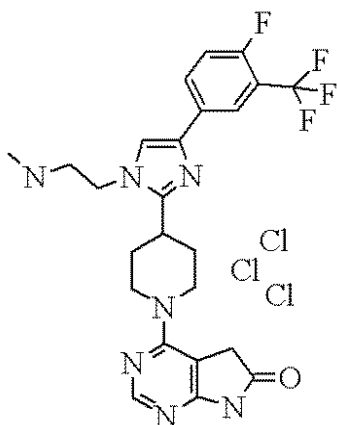
【0191】

実施例 1

4 - { 4 - [4 - (4 -フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - (2 - メチルアミノ - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - 5 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オントリス塩酸塩

30

【化 20】



40

(2 - { 4 - (4 -フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - [1 - (6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - イミダゾール - 1 - イル} - エチル) - メチル - カルバミン酸ベンジルエステル (213 μmol ; 136 mg) を濃 HCl (8 mL) に溶解し、50℃に60分間加熱した。室温まで冷却し、エーテルで2回抽出し、有機層をエバポレーションし、残渣を MeOH と 2 回同時エバポレーションし、残渣を DCM / MeOH と 2 回同

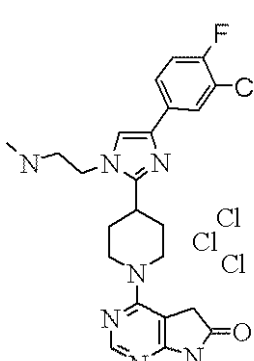
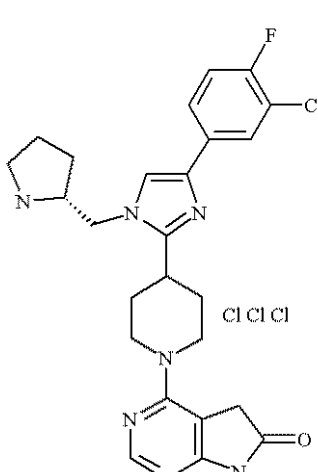
50

時エバポレーションし、129.6mg (0.21mmol; 99%)の標記の化合物を得た。MS (ES+) : $m/z = 504$ (M+H)。

【0192】

基本的に、4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オントリス塩酸塩について記載したようにして、以下の実施例を調製した：

【表39-1】

実施例	化合物名	構造	MS (ES+): m/z
2	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オントリス塩酸塩		470 (M+H)
3	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オントリス塩酸塩		496 (M+H)

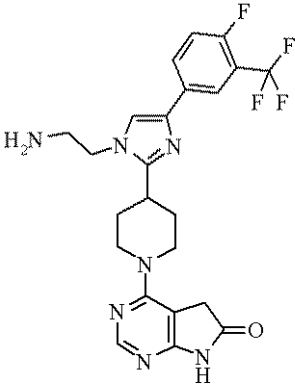
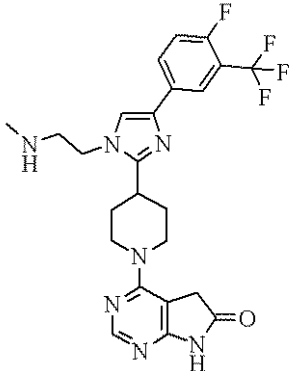
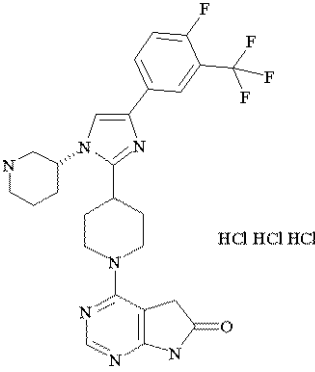
10

20

30

40

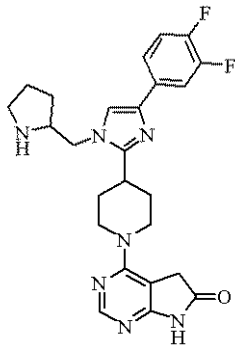
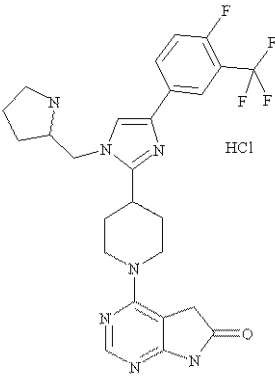
【表 3 9 - 2】

4	4-{4-[1-(2-アミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		490	10
5	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-メチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		504	20
6	(R)-4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(ピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オントリス塩酸		530 (M+1)	40

	塩		
7	(S)-6-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン塩酸塩		526
8	(R)-6-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン塩酸塩		526
9	6-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン塩酸塩		483

40

【表 3 9 - 4】

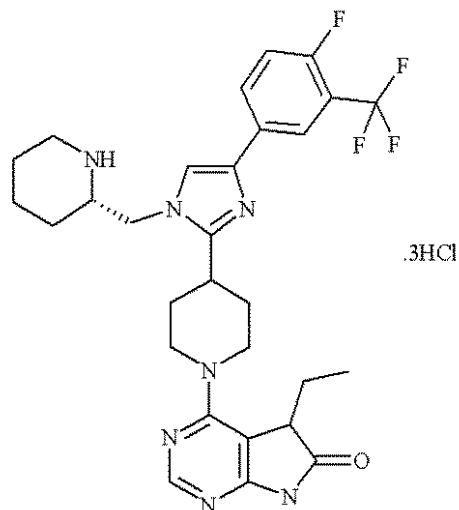
10	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		480
11	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン塩酸塩		530 (M+1)

【0193】

実施例 11 a

5-エチル-4-{4-[4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((S)-ピペリジン-2-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オントリス塩酸塩

【化 2 1】



10

(2S)-ベンジル 2-((2-(1-(5-エチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.45 g; 1.0 当量) を濃 HCl (10 mL) 中に入れ、50℃で1時間加熱した。完結後、この反応物を濃縮し、トルエンを用いて剥がし、粉にし、ジエチルエーテル、次いでDCMおよびペンタンで洗浄した。真空下で乾燥し、0.39 g (90%) の標記の化合物をオフホワイトの固体として得た。(ES+) : m/z = 572 (M+H)。

20

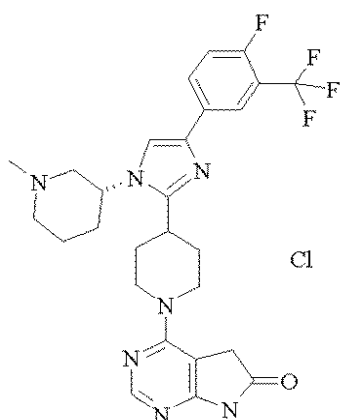
【0194】

実施例 12

4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-((R)-1-メチルピペリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩

【化 2 2】

30



40

カリウム tert-ブトキシド (1.1 当量; 321 μmol; 36.8 mg); IPrPd(acac)Cl (0.1 当量; 29.2 μmol; 18.4 mg) および攪拌棒を4 mLのバイアルの中で混合し、窒素で10分間バージした。無水DME (2.5 mL) を加え、次いで4-クロロ-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン (1 当量; 292 μmol; 50 mg); (R)-3-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-1-メチルピペリジン (1.1 当量; 321 μmol; 131.8 mg) を加え、80℃に18時間加熱した。15 mLの水で希釈し、濾過し、水でリンスした。紫色の固体をEAに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄し、無水Mg

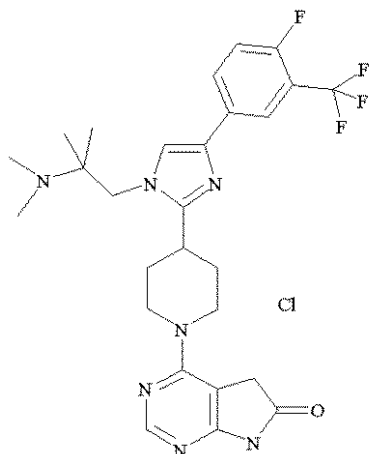
50

SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションし、2～10% MeOH/DCMを用いて40gのシリカゲル上で精製し、99.6mg (0.18mmol; 63%)の標記の化合物を遊離塩基として得た。DCMに溶解し、1当量の1M HClエーテル溶液を加え、エバポレーションし、101mgの標記の化合物を得た。MS (ES⁺): m/z = 544 (M+H)。

【0195】

実施例13

4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩【化23】



{2-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル]-1,1-ジメチルエチル}-ジメチルアミノトリス塩酸塩 (247 μmol; 200 mg); 4-クロロ-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン (1.5当量; 575 μmol; 97.5 mg); TEA (1.92 mmol; 267 μL); DMF (2 mL)を混合し、マイクロ波反応器の中で160℃で30分間加熱した。エバポレーションし、2～7.5% MeOH/DCMを用いて40gのシリカゲル上で精製し、137.3mg (0.25mmol; 66%)の標記の化合物を遊離塩基として得た。DCM/MeOHに溶解し、1当量の1M HClエーテル溶液を加え、エバポレーションし、162.4mgの標記の化合物を得た。MS (ES⁺): m/z = 546 (M+H)。

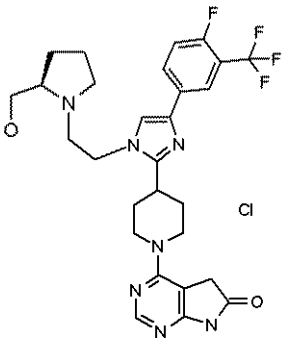
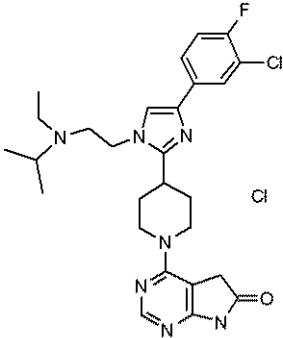
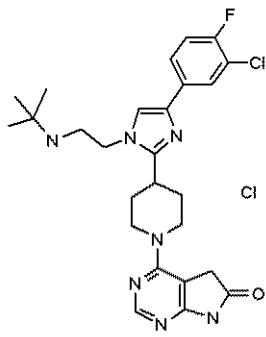
【0196】

基本的に、4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロピル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩について記載したようにして、以下の実施例を調製した:

【表 4 0 - 1】

実施例	化合物名	構造	MS (ES+): <i>m/z</i> (M+H)
14	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-(イソプロピル-メチル-アミノ)-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩		546
15	4-{4-[1-(2- <i>tert</i> -ブチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンビス塩酸塩		546

【表 40-2】

16	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩		574	10
17	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-(エチル-イソプロピル-アミノ)-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩		527	20
18	4-{4-[1-(2-tert-ブチルアミノ-エチル)-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩		512	30 40

【表 4 0 - 3】

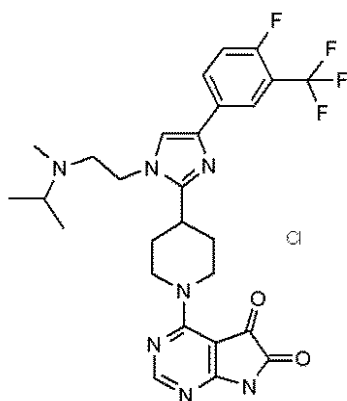
19	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-(イソプロピル-メチル-アミノ)-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン塩酸塩		512
20	6-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7,9-ジヒドロ-プリン-8-オン		519

【 0 1 9 7】

実施例 2 1

4 - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1 - (2 - (イソプロピル - メチル - アミノ) - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 , 6 - ジオン塩酸塩

【化 2 4】



{ 2 - [4 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - ピペリジン - 4 - イル - イミダゾール - 1 - イル] - エチル } - イソプロピル - メチル - アミントリス塩酸塩 (2 6 5 μmol ; 1 3 8 m g) ; 4 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン (1 . 3 当量 ; 3 4 4 μmol ; 5 8 . 4 m g) ; 窒素飽和 DMF (1 m L) および TEA (1 0 当量 ; 2 . 6 5 m m o l ; 3 6 9 μL) を混合し、マイクロ波の中で 1 6 0 $^{\circ}\text{C}$ に 3 0 分間加熱した。エバポレーションし、残渣を Me O

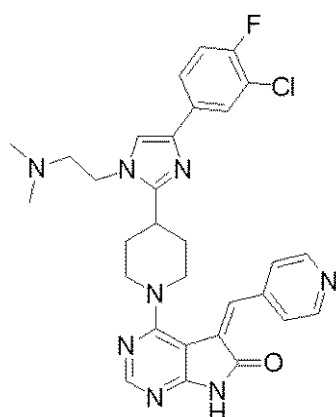
Hに溶解し、10 g SCXにロードし、MeOH次いでDCMで洗浄し、2 M NH₃/MeOHで溶出した。エバポレーションし、189 mgの暗い赤色がかった残渣を得た。この残渣を7 N NH₃/MeOHに溶解し、圧力容器の中で、50℃で4時間攪拌し、エバポレーションした。5～10% MeOH/DCMを用いて40 gのシリカゲルで残渣を2回精製し、26.3 mg (0.047 mmol; 18%)の標記の化合物を遊離塩基として得た。DCMに溶解し、2当量(23.5 μL)の4 M HCl/ジオキサンを加え、エバポレーションし、27.9 mgの標記の化合物を得た。MS (ES⁺): m/z = 560 (M+H)。

【0198】

実施例 22

10

4- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -ピペリジン-1-イル} -5-ピリジン-4-イルメチレン-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン【化25】



20

{2- [4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -2-ピペリジン-4-イル-イミダゾール-1-イル] -エチル} -ジメチル-アミントリス塩酸塩 (0.5 g; 0.0013 mol; 1.0当量); 4-クロロ-5- [1-ピリジン-4-イル-メチリデン] -5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (0.34 g; 0.0013 mol; 1.0当量); DIPEA (1.7 mL; 0.0098 mol; 7.6当量); 2-プロパノール (15 mL) を混合し、80℃で20分間マイクロ波処理した。冷却し、水で希釈した。EAで抽出し、ブラインで洗浄した。この粗製物を濃縮し、逆相HPLCによって精製し、標記の化合物をEおよびZ異性体の混合物として得た (0.04 g; 5.4%)。MS (ES⁺): m/z = 573 (M+H)。(注: すべてのオレフィン化合物はEおよびZ異性体の混合物である)。

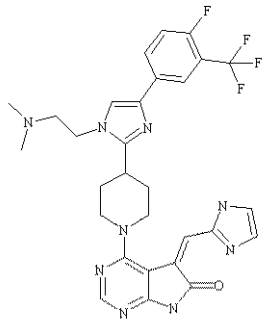
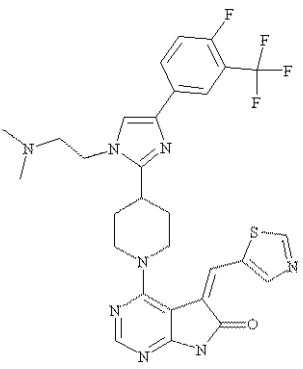
30

【0199】

4- {4- [4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -ピペリジン-1-イル} -5-ピリジン-4-イルメチレン-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の実施例を調製した。

40

【表 4 1 - 1】

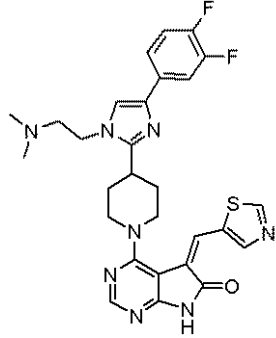
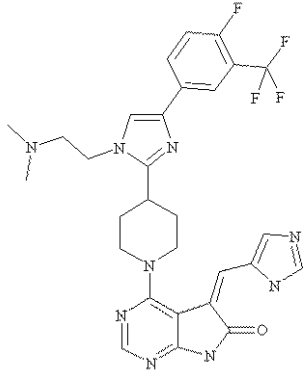
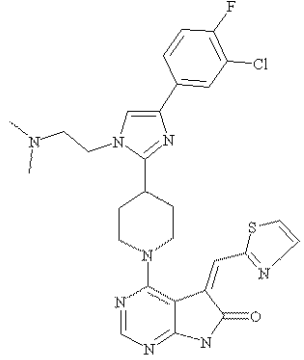
実施例	化合物名	構造	MS (ES+): m/z (M+H)
23	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-(1H-イミダゾール-2-イルメチレン)-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		596
24	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-チアゾール-5-イルメチレン-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		613

10

20

30

【表 4 1 - 2】

25	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-チアゾール-5-イルメチレン-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		563
26	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-(3H-イミダゾール-4-イルメチレン)-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		596
27	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-チアゾール-2-イルメチレン-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		579

10

20

30

40

【表 4 1 - 3】

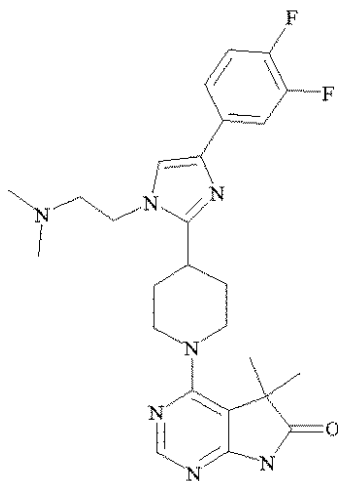
28	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-チアゾール-5-イルメチレン-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		579
29	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチレン)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		578

【0200】

実施例 30

4 - { 4 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 , 5 - ジメチル - 5 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン

【化 2 6】



2 - (4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H -

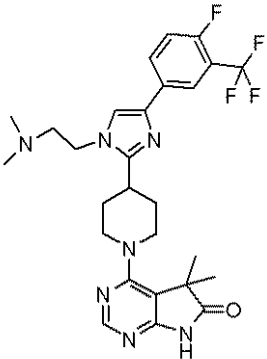
イミダゾール-1-イル-N, N-ジメチルエタンアミントリス塩酸塩 (0.28 g; 0.00064 mol)、4-クロロ-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン (0.15 g; 0.00076 mol)、TEA (0.74 mL; 0.0053 mol) を DMF (8.43 mL) の中で混合し、マイクロ波中、150℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、真空下でエバポレーションした。この反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、EAで抽出した。EA層をエバポレーションし、最初に2体積分の10% アセトン/DCM、次いで1~5% MeOH/DCMを溶離液として用いて、DCMの中に詰めたシリカカラム (60~120メッシュ) で精製し、標記の化合物 (0.05 g; 15.92%) を得た。MS (ES+) : m/z = 496 (M+H)。

10

【0201】

4-{4-[4-(3, 4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の実施例を調製した：

【表42】

実施例	化合物名	構造	MS (ES+) m/z (M+1)
31	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-オン		546

20

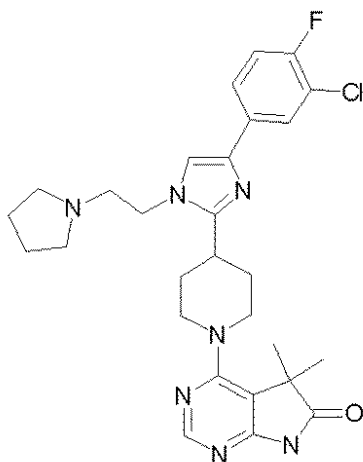
30

【0202】

実施例32

4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5, 5-ジメチル-5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-オン

【化 27】



10

4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジントリス塩酸塩(0.3 g; 0.00062 mol)、4-クロロ-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.16 g; 0.0008 mol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU, 0.76 mL; 0.0051 mol)をIPA(10 mL)の中へと混合し、120℃で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。この反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、EAで抽出した。EA層をエバポレーションし、0~5% MeOH/DCMを溶離液として使用してカラムクロマトグラフィによって精製し、標記の化合物(0.045 g; 13.5%)を得た。MS(ES⁺): m/z = 538 (M+1)。

20

【0203】

4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の化合物を調製した：

【表 43】

30

実施例	化合物名	構造	MS (ES ⁺): m/z (M+1)
33	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		522

40

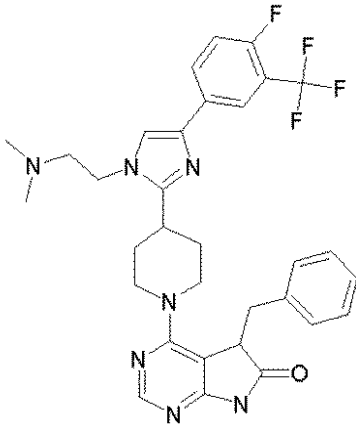
【0204】

実施例 34

5-ベンジル-4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(4-フルオ

50

ロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン
【化28】



10

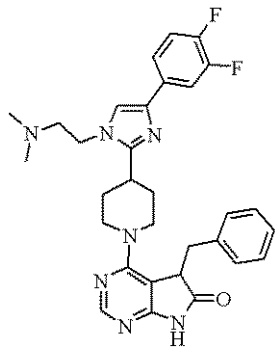
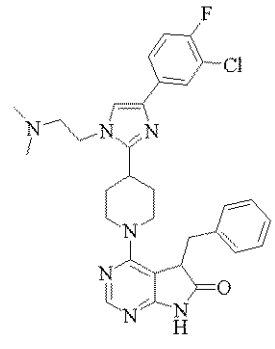
5-ベンジリデン-4-(4-(1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピペリジン-1-イル)-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.3g; 0.00050mol)、PtO₂/C(0.15g; 0.00055mol)をエタノール(5mL)中で混合し、水素バルーン雰囲気下、80℃で16時間攪拌した。この反応液を室温まで冷却し、セライト(登録商標)に通して濾過し、濃縮した。DCM中のメタノールを溶離液として使用してシリカゲルカラムで精製し、標記の化合物(105mg; 35%)を得た。MS(ES⁺): m/z = 608 (M+1)。

20

【0205】

5-ベンジル-4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の実施例を調製した:

【表 4 4】

実施例	化合物名	構造	MS (ES+): m/z (M+1)
35	5-ベンジル-4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		558
36	5-ベンジル-4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		574

10

20

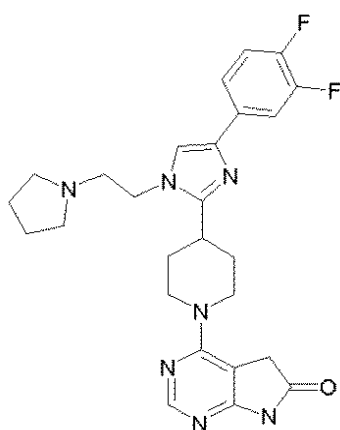
30

【0206】

実施例 37

4- { 4 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン

【化 2 9】



40

4 - (4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピペリジントリス塩酸塩 (0 . 3 g ; 0 . 0

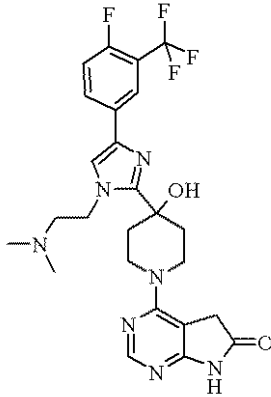
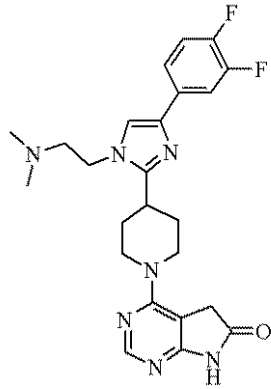
50

0.065 mol)、4-クロロ-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.15 g; 0.00083 mol)、DIPEA、(1.00 mL、0.0057 mol)をIPA(9 mL)の中へと混合し、マイクロ波の中で80℃で1時間加熱し、冷却し、濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、EAで抽出した。EAをエバポレーションし、0~10% MeOH/DCMを溶離液として使用してカラムクロマトグラフィによって精製し、標記の化合物(0.05 g; 15.67%)を得た。MS(ES+) : m/z = 494 (M+1)。

【0207】

4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の実施例を調製した：

【表 4 5 - 1】

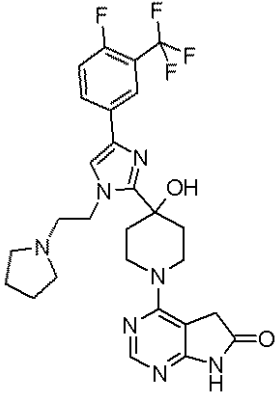
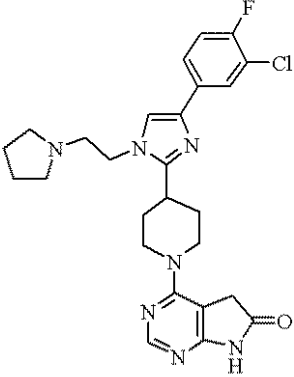
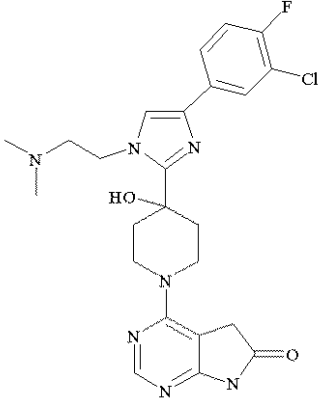
実施例	化合物名	構造	MS (ES+) m/z (M+1)
38	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		534
39	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		468

10

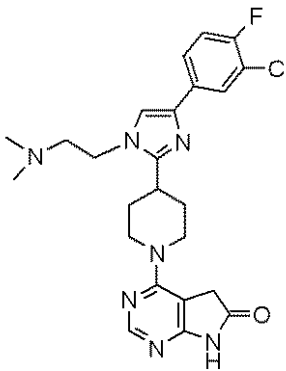
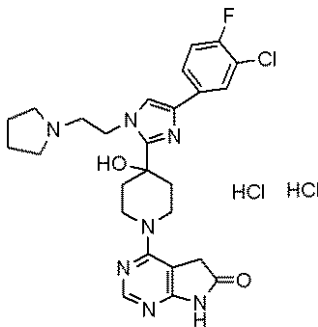
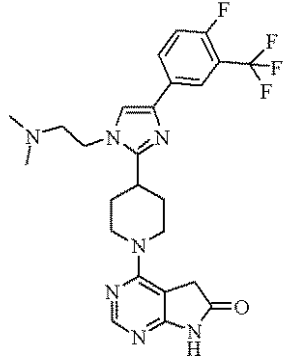
20

30

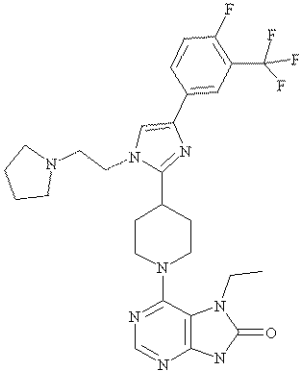
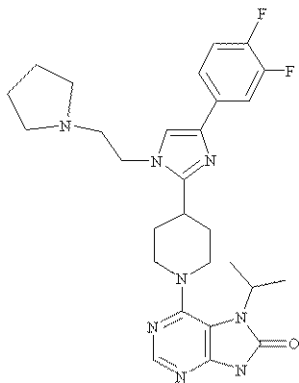
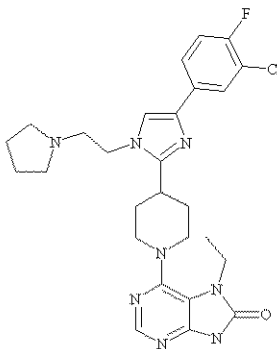
【表 4 5 - 2】

40	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		560	10
41	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		510	20
42	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		500	40

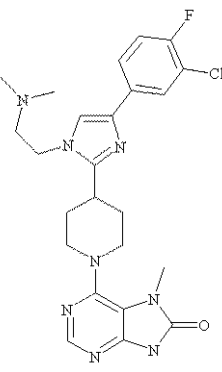
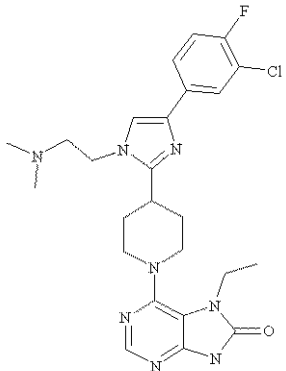
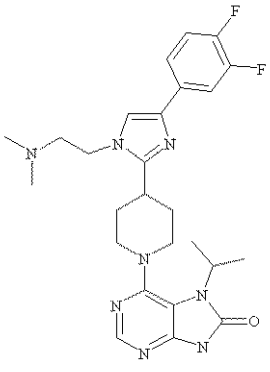
【表 4 5 - 3】

43	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フル オロ-フェニル)-1-(2-ジメ チルアミノ-エチル)-1H- イミダゾール-2-イル]-ピ ペリジン-1-イル}-5,7-ジ ヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-6-オン		484	10
44	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フル オロ-フェニル)-1-(2-ピロ リジン-1-イル-エチ ル)-1H-イミダゾール-2- イル]-4-ヒドロキシ-ピペ リジン-1-イル}-5,7-ジヒ ドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-6-オン二塩酸塩		526	20
45	4-{4-[1-(2-ジメチルアミ ノ-エチル)-4-(4-フルオロ -3-トリフルオロメチル- フェニル)-1H-イミダゾ ール-2-イル]ピペリジン -1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピ ロロ[2,3-d]-ピリミジン -6-オン		518	30
				40

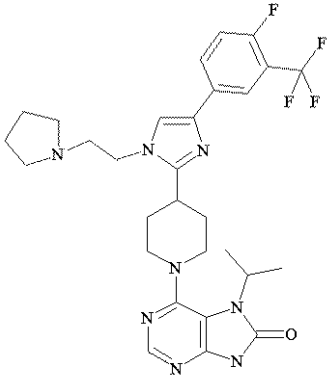
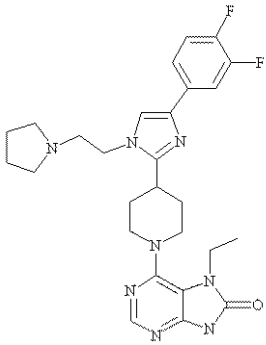
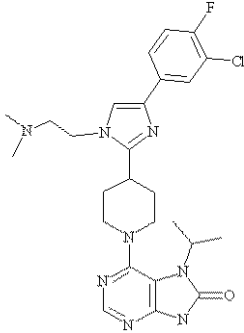
【表 4 5 - 4】

46	7-エチル-6-{4-[4-(4-フル オロ-3-トリフルオロメチ ル-フェニル)-1-(2-(ピロ リジン-1-イル)エチ ル)-1H-イミダゾール-2- イル]-ピペリジン-1-イ ル}-7H-プリン-8(9H)-オ ン		573	10
47	6-{4-[4-(3,4-ジフルオロ フェニル)-1-(2-(ピロリジ ン-1-イル)エチル)-1H-イ ミダゾール-2-イル]-ピペ リジン-1-イル}-7-イソプ ロピル-7H-プリン-8(9H)- オン		537	20
48	6-{4-[4-(3-クロロ-4-フル オロフェニル)-1-(2-(ピロ リジン-1-イル)エチ ル)-1H-イミダゾール-2- イル]-ピペリジン-1-イ ル}-7-エチル-7H-プリン -8(9H)-オン		540	30

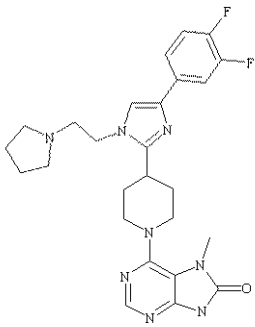
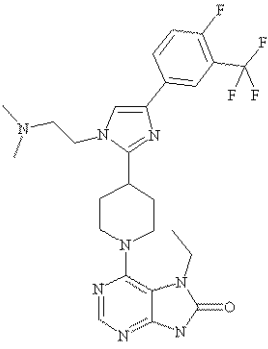
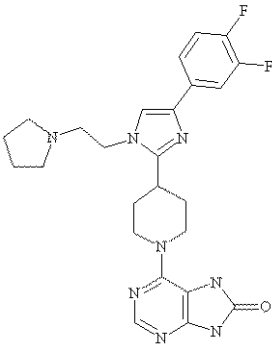
【表 4 5 - 5】

49	6-{4-[4-(3-クロロ-4-フル オロフェニル)-1-(2-ジメ チルアミノ-エチル)-1H- イミダゾール-2-イル]-ピ ペリジン-1-イル}-7-メチ ル-7H-プリン-8(9H)-オン		500	10
50	6-{4-[4-(3-クロロ-4-フル オロフェニル)-1-(2-ジメ チルアミノ-エチル)-1H- イミダゾール-2-イル]-ピ ペリジン-1-イル}-7-エチ ル-7H-プリン-8(9H)-オン		514	20
51	6-{4-[4-(3,4-ジフルオロ フェニル)-1-(2-ジメチル アミノ-エチル)-1H-イミ ダゾール-2-イル]-ピペリ ジン-1-イル}-7-イソプロ ピル-7H-プリン-8(9H)-オ ン		511	30

【表 4 5 - 6】

52	6-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-イソプロピル-7H-プリン-8(9H)-オン		587	10
53	6-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン		523	20
54	6-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-イソプロピル-7H-プリン-8(9H)-オン		528	30

【表 4 5 - 7】

55	6-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-メチル-7H-プリン-8(9H)-オン		509
56	6-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン		547
57	6-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7H-プリン-8(9H)-オン		495

【0208】

実施例 57 a

4 - { 4 - [4 - (3 - ジフルオロメチル - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((R) - 1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - 5 - エチル - 5 , 7 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - オン

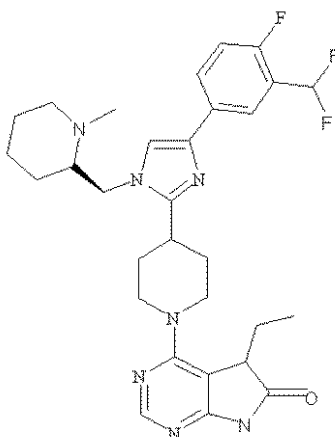
10

20

30

40

【化 30】



10

(R)-2-((4-((3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-1-メチルピペリジン(0.8g、0.0018mol、1.0当量)；4-クロロ-5-エチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.425g、0.00216mol、1.2当量)；DIPEA(2.3mL、0.0126mol、7.0当量)およびIPA(15mL)を圧力管の中で混合し、密閉条件下で、120℃で一晩加熱した。この反応物を冷却し、水で希釈した(25mL)。EA中に抽出し(2×50mL)、有機層をブラインで洗浄した(2×50mL)。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、この粗製化合物を濃縮した。0～8% MeOH-DCM)を使用して、この粗生成物を短いシリカパッド(100～200メッシュ)に通して濾過した。濃縮した粗生成物のLCMSは70%の所望の生成物(m/z=568 [M+H])を示した。逆相分取HPLCによって精製し、0.055gの標記の化合物を得た。MS(ES+)：m/z=568 (M+H)。

20

【0209】

4-{4-[4-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-1-((R)-1-メチルピペリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-エチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の実施例を調製した：

30

【表 46】

実施例	化合物名	構造	MS (ES+) m/z (M+1)
57b	(R)-6-{4-[4-(3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル)-1-((1-メチルピペリジン-2-イル)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-エチル-7H-プリン-8(9H)-オン		569

40

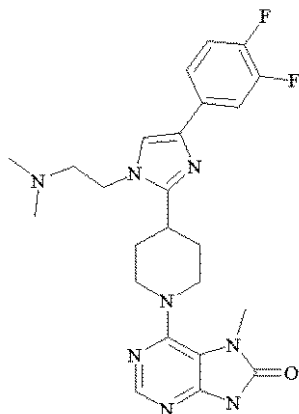
50

【0210】

実施例 58

6- {4- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -ピペリジン-1-イル} -7-メチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン

【化31】



10

2- (4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-1-イル-N, N-ジメチルエタンアミン・3HCl (0.3 g; 0.00068 mol)、6-クロロ-7-メチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン (0.15 g; 0.00081 mol)、DIPEA (1.07 mL; 0.0062 mol) をNMP (9 mL) 中で混合し、マイクロ波中で、150℃で45分間攪拌した。冷却し、この反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、EAで抽出した。EA層をエバポレーションし、DCMおよびメタノールを溶離液として使用してシリカゲルで精製し、標記の化合物 (0.032 g; 9.3%) を得た。MS (ES+) : m/z = 484 (M+1)。

20

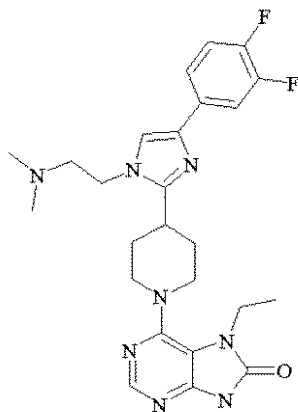
【0211】

実施例 59

6- {4- [4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1- (2-ジメチルアミノエチル) -1H-イミダゾール-2-イル] -ピペリジン-1-イル} -7-エチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン

30

【化32】



40

2- (4- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2- (ピペリジン-4-イル) -1H-イミダゾール-1-イル-N, N-ジメチルエタンアミン・3HCl (0.25 g; 0.00057 mol) ; 6-クロロ-7-エチル-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン (0.15 g; 0.00074 mol) ; TEA (0.46 mL; 0.0033 mol) をメタノール (5 mL) 中で混合し、マイクロ波の中で160℃で60分間加熱した。冷却

50

し、濃縮し、水でクエンチし、EAで抽出した。EA層をエバポレーションし、0～10% MeOH/DCMを溶離液として使用してシリカゲルクロマトグラフィを用いて残渣を精製し、標記の化合物(0.03g、10%)を得た。MS(ES+) : m/z = 497 (M+1)。

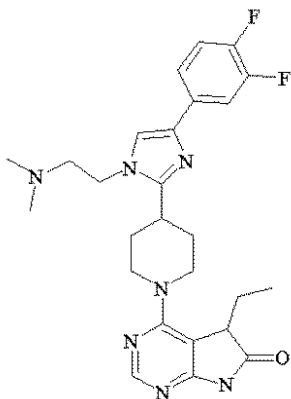
【0212】

実施例60

4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-エチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン

【化33】

10



20

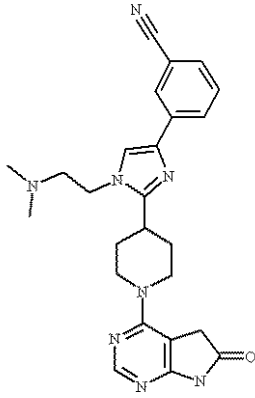
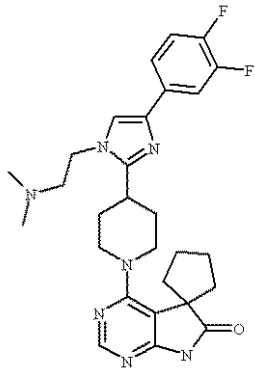
2-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル-N,N-ジメチルエタンアミン(0.35g; 0.0010mol; 1.0当量)、4-クロロ-5-エチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン(0.23g; 0.0011mol; 1.1当量)、DIPEA(0.72mL; 0.0041mol; 4.0当量)をIPA(10mL)中で混合し、90℃で16時間攪拌した。この反応液を脱イオン水でクエンチし、EAで抽出した。有機層をエバポレーションし、0～10% MeOH/DCMを用いてシリカゲルカラムで精製し、標記の化合物(0.13g; 24.13%)を得た。MS(ES+) : m/z = 496 (M+H)。

30

【0213】

4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-エチル-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オンについて記載した方法と同様の方法で、以下の実施例を調製した：

【表 4 7 - 1】

実施例	化合物名	構造	MS (ES+): m/z (M+1)	反応条件
61	3-{1-[2-ジメチルアミノ-エチル]-2-(1-(6-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル}ベンズニトリル		457	従来の加熱 100°C, 2 時間
62	4'-(4-(4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)スピロ[シクロペンタン-1,5'-ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-6'(7H)-オン		522	従来法 150°C, 20 時間

10

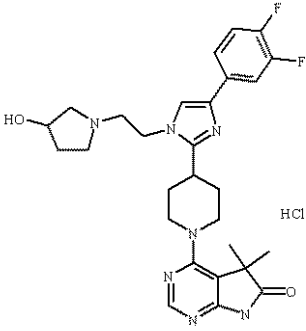
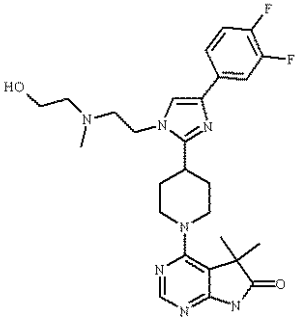
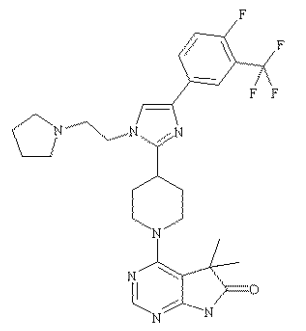
20

30

【表 4 7 - 2】

63	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		482	従来法 100°C, 20 時間	10
64	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン塩酸塩		510	従来法 80°C, 20 時間	20
65	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		432	従来法 80°C, 6 時間	30

【表 47-3】

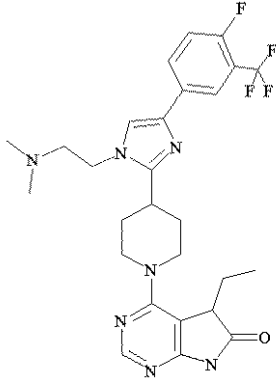
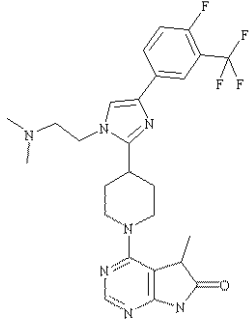
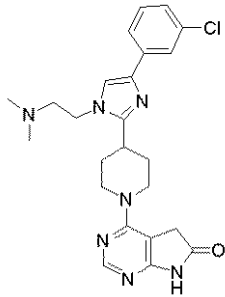
66	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン塩酸塩		538	従来法 80°C, 20 時間	10
67	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		526	従来法 130°C, 20 時間	20
68	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		572	従来法 150°C, 16 時間	30

40

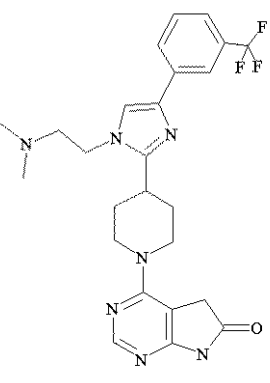
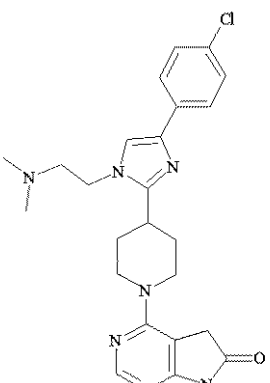
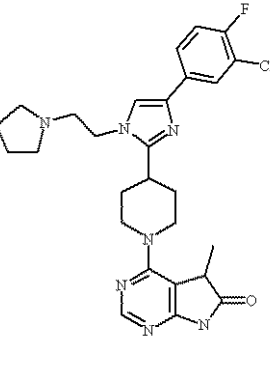
【表 4 7 - 4】

69	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		498	従来法 80℃, 16 時間
70	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,5-ジメチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		512	マイクロ波 220℃, 2 時間 NMP, DBU
71	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		544	マイクロ波 90 分間, 80℃

【表 4 7 - 5】

72	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-エチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		546	従来法 110°C, 16 時間	10
73	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		532	従来法 150°C, 16 時間	20
74	4-{4-[4-(3-クロロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		466	従来法 80°C, 2 時間	30 40

【表 4 7 - 6】

75	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		500	マイクロ波 135℃ (溶媒として DMF), 20 分間
76	4-{4-[4-(4-クロロ-フェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-オン		466	従来法
77	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		525	従来法

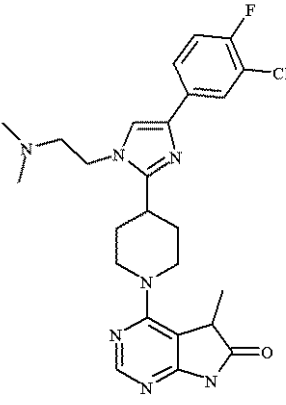
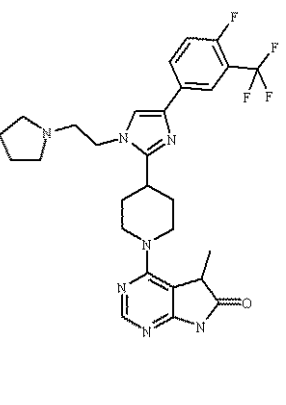
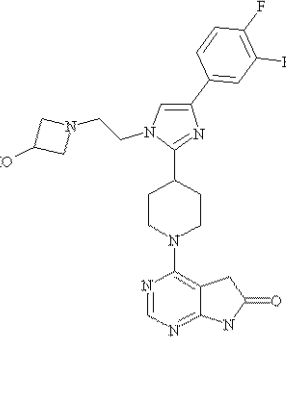
10

20

30

40

【表 47-7】

78	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		499	従来法
79	4-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-メチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		558	従来法
80	4-{4-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		496	従来法

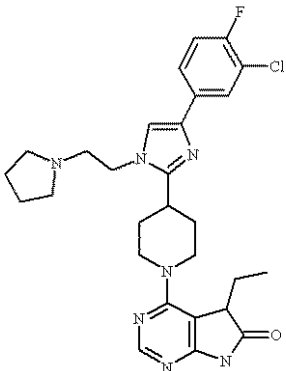
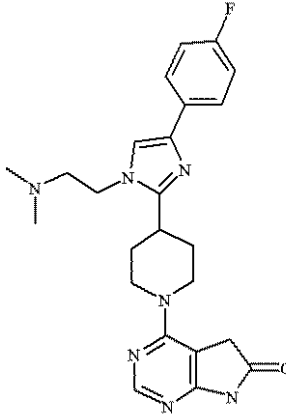
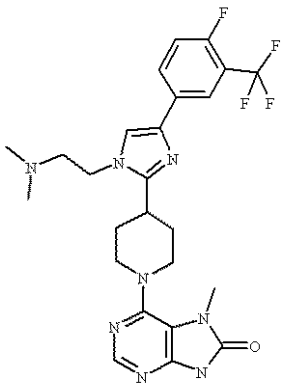
10

20

30

40

【表 4 7 - 8】

81	4-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5-エチル-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		539	従来法
82	4-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン		450	従来法
83	6-{4-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-メチル-7H-プリン-8(9H)-オン		533	従来法

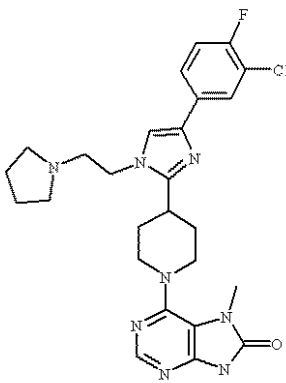
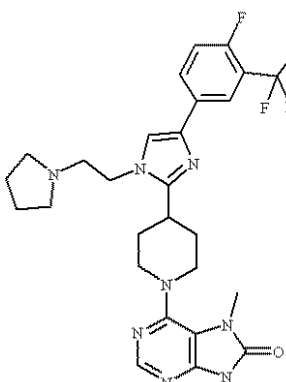
10

20

30

40

【表 47-9】

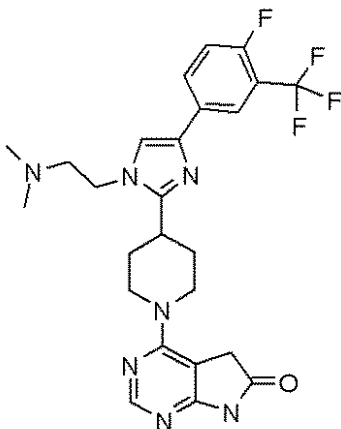
84	6-{4-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-メチル-7H-プリン-8(9H)-オン		526	従来法	10
85	6-{4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-イル}-7-メチル-7H-プリン-8(9H)-オン		559	従来法	20

【0214】

実施例 86

4- { 4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) - 4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル } - 5, 7-ジヒドロピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン

【化 34】



方法 A : 圧力管に、48% HBr 水溶液 (1.39 mol ; 156.00 mL) および酢酸 (816.72 mmol ; 46.80 mL) 中の 4- (4- (1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 4- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) - 7- (4-メトキシベンジル) - 5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6 (7H) -オン (1.00 当量 ; 24.4

10

20

30

40

50

6 mmol ; 15.60 g) の混合物を入れた。この反応液を 115℃で 36 時間撹拌した。フリット (f r i t) 上で濾過し、固体を水 (100 mL) で洗浄した。Na₂HPO₄ の溶液 (10% w/w (312 mL)) を用いて濾液を沈殿させ、フリット上で濾過し、黄褐色固体を得た。この固体を真空下で乾燥し、ACN 中に懸濁させ、フリット上で濾過した。この固体を ACN (70 mL) 中に再懸濁させ、フリット (f r i t) 上で濾過し、標記の化合物 (11.05 mmol ; 5.72 g ; 45.18%) をクリーム色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 10.96 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–7.98 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.48–7.41 (m, 1H), 4.55–4.47 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.34–3.35 (m, 2H), 3.21–3.07 (m, 3H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.83–1.73 (m, 2H)。

10

【0215】

方法 B : 圧力フラスコの中に、TFA (1.98 mol ; 150 mL) およびアニソール (2.75 mol ; 300 mL) 中の 4- (4- (1- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -4- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -1H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) -7- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6 (7H) -オン (1.00 当量 ; 148.3 mmol ; 99.0 g) の混合物を入れた。120~125℃で 20 時間、次いで 140℃で 3 時間撹拌した。室温まで冷却し、DCM (2.5 L) および H₂O (2.0 L) を加えた。反応フラスコを 0.5N HCl (0.5 L) でリンスした。有機層を 0.3N HCl (500 mL) で抽出した。合わせた水層を DCM (500 mL) で抽出し、合わせた有機層を 0.1N HCl (500 mL) で抽出した。分離フラスコはタール状の残渣を含んでいたため、DMF を用いてこれをフラスコから洗い落とした。生成物を含んでいるこの合わせた水性の酸層を DCM (4 L) とともに撹拌し、NaOH (50% 水溶液、130 mL) の添加によって pH を 5 に調整した。NaOH (5N 水溶液、25 mL) を用いて、pH をさらに 11.5~12 に調整した。層を分離し、水層を DCM で 2 回 (2.5 L および 1.5 L) 抽出した。DCM 層を合わせ、15% NaCl 水溶液 (2 L) で洗浄した。水層を DCM (1 L) で抽出した。有機層を合わせ、灰色/ピンク色に着色した固体まで真空中でエバポレーションした。この固体を can (800 mL) とともに撹拌し、60℃に加熱してスラリーを形成した。水 (800 mL) を加え、60℃に再度加熱した。撹拌し、室温まで到達させた。濾過し、1:1 ACN:水で、次いで ACN で洗浄した。フリット上で濾過し、標記の化合物 (11.6 mmol ; 60.05 g ; 78.3%) を薄ピンク色に着色した固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 10.96 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–7.98 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.48–7.41 (m, 1H), 4.55–4.47 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.34–3.35 (m, 2H), 3.21–3.07 (m, 3H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.83–1.73 (m, 2H)。

20

30

【0216】

40

実施例 87

結晶の 4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) -1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン 0.5 水和物の調製

撹拌棒を取り付けた 20 mL のシンチレーションバイアルに、211 mg の 4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル) -4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル) -1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン、次いで 2 mL の 3:1 IPA/H₂O 溶媒混合物を入れた。この懸濁液に 12 mg の 0.5 水和物の種晶を加えた (下記

50

の調製例を参照のこと)。室温でおよそ4日間攪拌した(約600RPM)。生成物を減圧濾過によって単離した。

【0217】

0.5水和物種品の調製:

攪拌棒を取り付けた20mLのシンチレーションバイアルに、134mgの4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]-ピリミジン-6-オン、次いで13mLのTHFを入れた。得られたスラリーを、溶解が起こるまで50℃を超える熱で約15分間攪拌した(約600RPM)。0.25μmフィルターを使用してこの暖かい溶液を濾過した。この暖かい溶液に、濁りが持続するまで、5mLのヘプタンを滴下した。さらに2mLのヘプタンを加えて収量を増やし、この溶液を自然に室温まで冷却した。生成物を減圧濾過によって単離した。

10

【0218】

X線粉末回折:

CuKα線源($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)およびVantec検出器を具え、かつ40kVおよび50mAで動作し、0.6mmの発散スリットおよび検出器スリットを有するBruker D4 Endeavor X線粉末回折計で、X線粉末回折分析を実施した。この分析は室温で実施した。0.009(2θ)のステップサイズおよび1ステップあたり0.2秒の走査速度で、試料を、2θが4°から40°まで走査した。

20

【0219】

結晶の4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]-ピリミジン-6-オン0.5水和物は、7.4、14.9、21.1、19.8および10.5(±0.1°2θ)のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0220】

^{13}C 固体状態NMR:

^{13}C 交差分極/マジック角回転(CP/MAS)NMR(固体状態NMRまたはSNMR)スペクトルは、100.622MHzの炭素周波数で動作し、かつBruker 4mm二重共鳴プローブを具えるBruker Avance II 400MHz NMR分光計を使用して得た。SPINAL64デカップリング(95.4ワット)およびRAMP100 整形(shaped)H核CPパルスを用いる交差分極とともに、TOSSサイドバンド抑制を使用した。データ取得パラメータは以下のとおりである: 2.5μsの90°プロトン r.f. パルス幅、0.5ミリ秒の接触時間、5秒のパルス繰り返し時間、10kHzのMAS周波数、30kHzのスペクトル幅、データ取得時間は34ミリ秒である。化学シフトは、別々の実験でのアダマンタン($\delta = 29.5 \text{ ppm}$)を基準にしたものである。

30

【0221】

結晶の4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]-ピリミジン-6-オン0.5水和物は、179.8、156.9、151.9、137.5および33.8ppmでの共鳴を含むSSNMRスペクトルによって特徴付けられる。

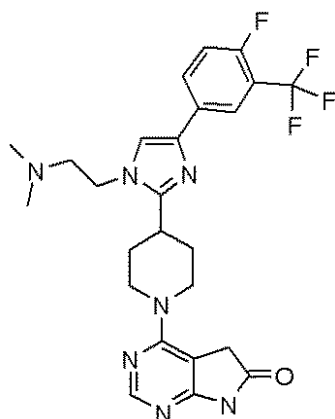
40

【0222】

実施例88

4-{4-[1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}-5,7-ジヒドロピロロ[2,3-d]-ピリミジン-6-オン

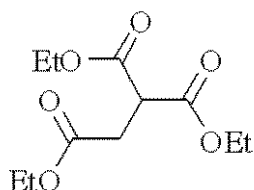
【化 3 5】



10

エタン-1, 1, 2-トリカルボン酸トリエチル:

【化 3 6】



20

400 Lのアセトン反応器の中へと入れた。温度を25～30℃に維持して71.17 Kgの粉末炭酸カリウムを入れた。温度を25～30℃に維持して、攪拌下で55 Kgのマロン酸ジエチルをこの反応器の中へと入れた。この反応液を55～60℃で2.5時間加熱した。この反応液を50～54℃に冷却し、温度を52～54℃に維持して5.225 Kgのヨウ化ナトリウムをこの反応器の中へとゆっくり加えた。

【0223】

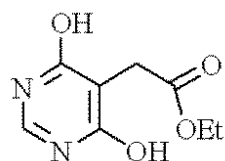
15。温度を52～54℃に維持して71.5 Kgのプロモ酢酸エチルをゆっくり加えた。温度を55～60℃（還流）に維持して12～14時間攪拌した。この反応液を10～15℃に冷却し、反応物を濾過し、得られた濾過ケーキを（10～15℃の）110 Lのアセトンで洗浄した。濾液を当該反応器の中に入れ、45～50℃に加熱し、留出分が見られなくなるまで濃縮した。濃縮した留出分に真空を適用し、真空下（0.4～0.5 mmHg（約53 Pa～約67 Pa））、80℃の外部温度で過剰の未反応のマロン酸ジエチルを蒸留した。温度を135℃に上昇させ、生成物を蒸留して、45.5 kgのエタン-1, 1, 2-トリカルボン酸トリエチル（53.72%）を93.2%純度（GCによる）で得た。

30

【0224】

2-(4, 6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル)酢酸エチル:

【化 3 7】



40

394.5 Lのメタノールを室温で反応器の中へと入れた。0.3682 Kgのナトリウムメトキシドを室温でこの反応器の中へと入れ、次いでエタン-1, 1, 2-トリカルボン酸トリエチル（93.31 Kg）を入れた。室温で3時間攪拌した。この反応液を40～50℃に加熱し、真空下でメタノールを完全に留去した。40～50℃で263 Lのメタノールをこの反応器の中に入れ、40～50℃で、真空下でメタノールを完全に留去した。263 Lのメタノールを40～50℃でこの反応器の中に入れ、10～15℃までゆっくり冷却して結晶化を促進させた。温度を10～15℃に維持して54.54 Kgの

50

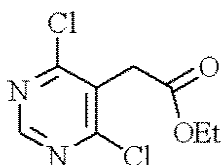
ナトリウムメトキシドを入れた。この反応液を室温までゆっくり加熱し、1時間攪拌した。26.3Kgのホルムアミジン酢酸塩を室温でこの反応器の中へと入れ、この反応物の温度を還流状態（65～68℃）までゆっくり上げた。温度を65～68℃に維持することにより2～9時間攪拌した。反応温度を10～15℃までゆっくり低下させ、温度を10～15℃に維持してメタノール性HCl（15～18%）をゆっくり加えることにより反応液のpHを1.5～2.0に調整した。この反応液を0～5℃まで冷却し、1時間維持した。得られた固体を0～5℃で遠心によって濾過し、湿ケーキを30分間遠心脱水した（spin dry）。この湿ケーキを26.3Lの冷やしたメタノール（0～5℃）で洗浄し、この湿ケーキを30分間遠心脱水した。この物質を真空下、40～45℃で乾燥し、2-（4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル）酢酸エチル（35.65Kg、76.6%）を固体として得た。

10

【0225】

2-（4,6-ジクロロピリミジン-5-イル）酢酸エチル：

【化38】



525Lのトルエンおよび2-（4,6-ジヒドロキシピリミジン-5-イル）酢酸エチル（35kg）を室温で反応器の中に入れた。この反応液を10～15℃に冷却し、温度を10～15℃に維持しながら87.5Kgのオキシ塩化リンを入れた。この反応器の内容物を0～5℃に冷却し、温度を0～5℃に維持しながら38.5KgのTEAをこの反応器の中に入れた。加熱して還流させ（110～115℃）、3時間攪拌した。大気圧下、110～115℃で反応液から175Lのトルエンを留去した。175Lのトルエンを45～50℃の温度で入れ、次いで入れたのと同じ体積のトルエンを、大気圧下、110～115℃で留去した。この反応物を20～22℃に冷却し、温度を20～22℃に維持しながら175Lの水を入れた。20～22℃で15分間攪拌した。得られた暗茶褐色のエマルション（有機層）を反応器からハイフロ（hyflo）に通して濾過し、濾液を集めた。このハイフロ床を157.5Lのトルエンで洗浄した。下側の水層を上側の有機層から分離した。この水層を105Lのトルエンで洗浄し、有機層を合わせた。合わせた有機層を175Lの3%水酸化ナトリウム溶液（2回）で洗浄した。有機層を洗浄し175Lの水（2回）で、次いで15%ブライン溶液（175L）で洗浄した。175Lの15%ブライン溶液を入れた。温度を45～50℃に維持することによって真空下で有機層を完全に蒸留した。温度を45～50℃に維持しながら35Lのヘキサンを反応物の中へと入れ、この反応液を（2回）蒸留した。この反応液を0～5℃に冷却し、得られた固体を濾過した。この物質を真空下で乾燥し、2-（4,6-ジクロロピリミジン-5-イル）酢酸エチル（25kg、59.5%）を黄色固体として得た。

20

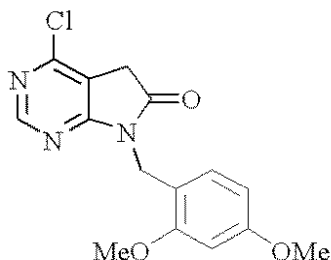
30

【0226】

4-クロロ-7-（2,4-ジメトキシベンジル）-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6（7H）-オン：

40

【化39】



50

175 LのDMFおよび2-(4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)酢酸エチル(25 kg)を室温で反応器の中へと入れた。温度を25~28℃に維持しながら、17.55 kgのDIEAを5~10分間の期間にわたってこの反応器の中へと入れた。この反応器の内容物を10~15℃に冷却し、この反応液を5~10分間攪拌した。温度を10~15℃に維持することによって20.8 kgの2,4-ジメトキシベンジルアミンをこの反応器の中へと入れた。この反応液を60~65℃の温度までゆっくり加熱し、3時間攪拌した。この反応液を25~28℃までゆっくり冷却し、温度を10~15℃に維持しながら250 Lの水をこの反応器の中へと加えた。この反応物を10~15分間攪拌し、次いでこの反応液を25~28℃に加熱した。125 LのDCMをこの反応液の中へと入れ、15分間攪拌し、層を分離した。水層を75 LのDCMで洗浄した。合わせた有機層を75 Lの1N HCl溶液で、次いで水(100 L)で、そして最後に15% ブライン(100 L)で洗浄した。有機層を真空下、45~50℃で蒸留した。45~50℃で50 Lのヘキサンをこの反応液の中へと入れ、この反応液を真空下、45~50℃で蒸留した(2回)。この反応液を0~5℃まで冷却し、30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、湿ケーキを50 Lの冷やしたn-ヘキサン(0~5℃)で洗浄した。得られた固体を真空下、40~45℃で乾燥した。トルエン(375 L)、乾燥した固体および1.025 kgのパラトルエンを反応器に入れた。この反応物を85~90℃に2時間加熱した。この反応液を80~85℃に冷却し、10% 炭酸水素ナトリウム溶液を加えることによりpHを6.5~7.0に調整した。この反応液を真空下、45~50℃で蒸留した。この反応器の内容物を25~28℃まで冷却し、3X Lのトルエンをこの反応液の中へと入れ、85~90℃に加熱した。1時間攪拌し、次いで反応器の内容物を25~28℃まで冷却した。0~5℃までさらに冷却し、固体を濾過した。湿ケーキを75 Lの冷やしたトルエン(0~5℃)で洗浄した。75 Lの冷水(0~5℃)を用いてこの固体をスラリーにし、濾過した。湿ケーキを37.5 Lの冷水(0~5℃)で洗浄し、この物質を真空下、40~45℃で乾燥し、4-クロロ-7-(2,4-ジメトキシベンジル)-5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6(7H)-オン(26.5 kg、73%収率、98.89%純度(HPLCによる))を得た。

10

20

30

40

50

【0227】

2-アミノ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン、4-メチルベンゼンスルホネート：

2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン(純度93%(HPLCによる)、1000 g；3.51 mol)およびTHF(5 L)の溶液を氷浴の中で5℃未満に冷却した。水(800 mL)中のアジ化ナトリウム(239 g；3.68 mol、1.05当量)の溶液を、5℃未満で1時間にわたって滴下した。5℃未満で1時間攪拌した後、水層を分離して捨てた。まだ冷たいうちに、この有機層を、3時間にわたってゆっくりトリフェニルホスフィン(920.2 g、3.51 mol、1.0当量)、p-トルエンスルホン酸一水和物(1335 g、7.02 mol、2.0当量)、およびTHF(5 L)の溶液へと加えた。この添加の間中ずっと温度を15℃未満に維持すると、添加の間に固体が沈殿した。この反応混合物を20℃未満で2時間攪拌し、次いで固体を濾過し、THFで洗浄し(3×2 L)、真空下、50℃で乾燥し、1167.4 g(85%、出発物質の純度について補正すると92%)の2-アミノ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン、4-メチルベンゼンスルホネートを白色結晶性固体として得た。HRMS(ESI) m/z (M+H) 222.0531、C₉H₈F₄NOについての計算値 222.0537。

【0228】

4-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキシエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：

2-アミノ-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタノン、4-メチルベンゼンスルホネート(1133 g；2.88 mol)、ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチルエステル(795 g；3.47 mol、1.20

当量)、THF (3450 mL)、およびEA (7500 mL)を混合し、薄い白色スラリーを形成した。氷浴中でこのスラリーを5℃未満まで冷却し、2-プロパンホスホン酸無水物(T_3P) (50% EtOAc溶液) (2385 g; 3.75 mol、1.3当量)を加えた。次いで、温度を10℃未満に維持してNMM (795 mL; 7.21 mol、2.5当量)を1時間にわたって加えた。得られたスラリーを常温まで加温し、2時間攪拌した。水の添加によりこの反応液をクエンチした。有機相を分離し、次いでNaHCO₃水溶液、NaCl水溶液で洗浄した。有機相をロータリーエバポレーター上で50℃に加温し、*n*-ヘプタンを加えた。最終のスラリーの体積がおよそ5 Lになるまで、溶媒を真空下で蒸留した。このスラリーを室温まで冷却し、固体を濾過し、*n*-ヘプタン (2×1 L)で洗浄し、次いで真空オーブン中で、50℃で一晩乾燥し、4-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキシエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1124.8 g、90%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 8.37–8.26 (m, 3H), 7.74–7.68 (m, 1H), 4.61 (d, J=5.5 Hz, 2H), 3.91 (d, J=12.9 Hz, 2H), 2.75–2.64 (m, 2H), 2.46–2.37 (m, 1H), 1.69–1.60 (m, 2H), 1.39 (s, 12H)。

10

【0229】

4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル:

4-(2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキシエチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (100 g、231 mmol)、酢酸アンモニウム (178.3 g; 2.31 mol、10当量)、およびメタノール (1000 mL)を混合した。この変換のために使用した反応器はコイル状の内径1/16" (約1.6 mm)のステンレス鋼の管であった (オーブンの中にある管の総内部容積は541 molであった)。この反応器をオーブン中で140℃に加熱した。レギュレーターによってこの管の背圧を250 psig (約1.72 MPa)に制御し、この溶液をその通常の沸点を超えて過熱させた。上で調製した溶液を、加圧下で、6.01 mL/分 (90分間という、加熱された管の中での滞留時間を与える)で、加熱された管を通して連続的にポンプで送液した。この溶液がオーブンを出るにつれて、二重管式 (tube-in-tube) 熱交換器の中で溶液を20℃に再度冷却した。溶液全体が反応器を通して処理された時点で (8時間の総処理時間)、得られた橙色の溶液を真空下、30℃で600 mLの総体積まで濃縮した。ACN (200 mL)を加え、この溶液を50℃に加熱した。種晶を加えて、水 (700 mL)を2時間にわたって滴下し、生成物を結晶化させた。得られたスラリーを20℃に冷却し、固体を濾過し、次いで水中の20% MeOH (2×200 mL)で洗浄した。得られた固体を真空下、50℃で乾燥した。この固体をACN (200 mL)中、50℃で再度スラリーにした。このスラリーを常温まで冷却し、固体を濾過し、ACN (100 mL)で洗浄し、4-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (54.43 g、132 mmol、57%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 12.01 (s, 1H), 8.08–8.04 (m, 2H), 7.70 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 3.99 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.92–2.85 (m, 3H), 1.91–1.87 (m, 2H), 1.64–1.51 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

20

30

40

【0230】

4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1*H*-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル:

メカニカルスターラー、窒素注入口、乾燥管および熱電対を具えた22 Lの3つ口丸底フラスコに、DMSO (1385 mL)および4-[4-(4-フルオロ-3-トリフル

50

オロメチルフェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (206.71 g、0.5 mol、1当量) を入れた。得られた懸濁液を 43~48℃ に加熱し、次いで水酸化ナトリウム粉末 (50 g、1.25 mol、2.5当量) を一度に加えた。得られた懸濁液を 43~48℃ で1時間攪拌した。この懸濁液に、2-クロロ-N, N-ジメチルエタンアミン塩酸塩 (90 g、0.625 mol、1.25当量) を加えた。得られた懸濁液を 35~40分間攪拌した。反応混合物を 18~23℃ まで冷却し、冷水 (227.4 mL) を加えた。水の添加が完了した時点で、反応混合物の温度を 20~25℃ にし、60~90分間攪拌し、この懸濁液を濾過した。固体を DMSO (103.4 mL) および水 (51.7 mL) の混合物で2回洗浄した。この固体を水 (2×51.7 mL) で洗浄し、吸引しながらフィルター上で固体を乾燥し、目標の化合物 (219.9 g、87.5% 収率) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) : 8.04-8.00 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (t, J=9.9 Hz, 1H), 4.06-3.99 (m, 4H), 3.03-2.93 (m, 3H), 2.57 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

10

【0231】

2-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン三塩酸塩：

20

メカニカルスターラー、熱電対および窒素注入口を具える 1 L の 3 口丸底フラスコに、エタノール (339.2 mL) を入れ、-5~5℃ に冷却した。0~15℃ の温度を維持するための速度で、無溶媒の塩化アセチル (78.5 g、1 mol、5当量) を滴下した。得られた溶液を 0~5℃ に冷却し、30分間攪拌した。4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (96.9 g、0.2 mol、1当量) を 5~10分間にわたって加えた。この反応溶液を室温まで加温し(結晶化が起こった)、得られた懸濁液を室温で 20~28時間攪拌した。反応が完結したと判断した時点で、反応混合物を濾過し、固体をエタノール (3×58 mL) で、次いでヘプタン (2×96.9 mL) で洗浄した。固体を真空下、35~40℃ で乾燥し、目標の化合物 (105.13 g、>100% 収率) を薄黄褐色固体として得た。m/z (M+H) : 385.2。

30

【0232】

4-(4-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)-7-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン：

2-(4-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン三塩酸塩 (98.76 g、1当量)、DMSO (395 mL) および 4-クロロ-7-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6(7H)-オン (1.1当量) を混合した。得られた懸濁液を 60~65℃ に加熱し、次いで TEA (6当量) を加えた。6時間攪拌した。DMSO (395 mL) および水 (150 mL) を細流として加え、得られた懸濁液を 45~38℃ で1時間攪拌した。このスラリーを濾過し、固体を DMSO (1体積分) および水 (1体積分) の混合物で2回洗浄した。この固体を水 (3×200 mL)、メタノール (3×200 mL) およびヘプタン (3×200 mL) でさらに洗浄した。フィルター上のケーキを乾燥し、目標の化合物 (106.5 g、79.75% 収率) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 8.18 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.76 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.54 (d

40

50

, $J = 2 \text{ Hz}$ (1 H), 6.38–6.35 (m, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.49 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 2 H), 4.03 (t, $J = 6.52$, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.15–3.09 (m, 3 H), 2.57 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.89–1.74 (m, 4 H)。

【0233】

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1 H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン トリストリフルオロメタンスルホン酸：

DCM (10.125 L、6.4 体積分) 中の4- (4- (1- (2- (ジメチルアミノ) エチル)-4- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル)-1 H-イミダゾール-2-イル) ピペリジン-1-イル) -7- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6 (7 H) -オン (1.00 当量; 1500 g) の溶液を混合した。濾過して不溶物を取り除き、濾液を0～5℃に冷却した。アニソール (3.0 L) を加え、次いでTFA (3.3 L) を加えた。溶液を0～5℃まで冷却し、一晩攪拌した。トリフロロメタンスルホン酸 (triflic acid) (3.3 L) を10分間にわたって加え (約25℃への発熱を生じる)、10分間攪拌した後、この混合物を約30℃に加熱し、6時間攪拌した。この反応液を-18℃まで冷却し、水 (11.25 L) を加えた。得られた懸濁液を35分間攪拌し、濾過した。(実施例86に記載したように) 2つの反応からの得られた懸濁液を一緒に濾過し、合わせた固体を水 (6 L) およびDCM (2×6 L) で洗浄した。この固体を水 (6 L) およびDCM (12 L) の混合物の中に懸濁し、30分間攪拌した。この固体を濾過し、水 (4×3 L) およびDCM (4×3 L) で洗浄し、生成物、4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1 H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン トリストリフルオロメタンスルホン酸を黄褐色固体として得た (4062 g、93.5%収率)。¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) : 11.32 (s, 1 H), 9.50 (bs, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14–8.18 (m, 1 H), 7.75–8.12 (m, 1 H), 7.76 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.55–4.67 (m, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 3.58–3.65 (m, 3 H), 3.16 (t, $J = 12 \text{ Hz}$, 2 H), 2.95 (s, 6 H), 2.00–2.07 (m, 2 H), 1.80–2.04 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (400 MHz, d6-DMSO) : -60.13 (s, 3 F, アリール-CF₃), -77.80 (s, 9 F, 3×HOSO₂CF₃), -114.75 (bs, 1 F, アリール-F)。

【0234】

X線粉末回折：Cu Kα線源 ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) およびVantec検出器を具え、かつ35 kVおよび50 mAで動作し、0.6 mmの発散スリットおよび検出器スリットを有するBruker D4 Endeavor X線粉末回折計で、X線粉末回折分析を実施した。この分析は室温で実施した。0.009 (2θ) のステップサイズおよび1ステップあたり0.5秒の走査速度で、試料を、2θが4°から40°まで走査した。

【0235】

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1 H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン トリストリフルオロメタンスルホン酸は、22.6、21.7、21.5、21.1、20.4、20.2、18.6、18.5、15.5、15.0および13.2 (±0.1° 2θ) のピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0236】

^{13}C 固体状態 NMR：実施例 87 に記載したようにして ^{13}C 固体状態 NMR を実施した。4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン トリストリフルオロメタンスルホン酸は、176.9、155.4、150.0、148.0、94.6、57.7、36.4、32.0 および 27.4 ppm の共鳴を含む SS NMR スペクトルによって特徴付けられる。

【0237】

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン-水和物： 10

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン トリストリフルオロメタンスルホン酸 (4060 g、4.2 mol、1 当量) を水 (32.5 L、8 体積分) でスラリーにした。50% 水酸化ナトリウム水溶液 (1014 g、3.1 当量) を加え、室温で 16 時間攪拌した (pH=7)。50% 水酸化ナトリウム水溶液 (33.6 g、0.1 当量) を加え、1 時間攪拌した (pH=9~10)。得られたスラリーを濾過し、水で洗浄した (4.06 L、1 体積分)。この固体を水 (20.3 L、5 体積分) に懸濁させ、1 時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、水 (4.06 L、1 体積分) で洗 20
浄した。固体を水 (20.3 L、5 体積分) に懸濁させ、1 時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、水 (4.06 L、1 体積分) で洗浄した。この固体を水 (20.3 L、5 体積分) に懸濁させ、1 時間攪拌した。この固体を真空下、30~35℃ で乾燥し、4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン-水和物をオフホワイトの固体 (2087.9 g、98.1%) として得た。

【0238】

^{13}C 固体状態 NMR：実施例 87 に記載したようにして ^{13}C 固体状態 NMR を実施した。4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン-水和物は 164.9、150.7、138.3 および 61.6 ppm の共鳴を含む SS NMR スペクトルによって特徴付けられる。 30

【0239】

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン： 40

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン-水和物 (2056 g、1 当量) を DCM (25.7 L) の中でスラリーにした。種晶として 4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン (14.4 g) をこのスラリーに加え、5 時間加熱して還流させた。この反応液を室温まで冷却し、30 分間攪拌し、濾過した。得られた濾過ケーキを DCM (2×4.11 L) で洗浄し、この固体を真空下、37~42℃ で乾燥し、4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン (1840 50

g、79.18%収率)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): 10.96 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–7.98 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.48–7.41 (m, 1H), 4.55–4.47 (m, 2H), 4.05 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.34–3.35 (m, 2H), 3.21–3.07 (m, 3H), 2.59 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.83–1.73 (m, 2H)。

【0240】

実施例89

4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-3-トリフル
ルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-イル} -
5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オン ヘミコハク酸塩

2.5 gの4- {4- [1- (2-ジメチルアミノ-エチル)-4- (4-フルオロ-
3-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペリジン-1-
イル} -5, 7-ジヒドロ-ピロロ [2, 3-d] -ピリミジン-6-オンをバイアル
に加えた。メタノール中の1M コハク酸10 mL (過剰の酸) および2 mLの水を加え
た。常温で少なくとも1時間スラリーにし、ピンク色がかった白色のスラリーを除去し、
減圧濾過によって固体を除去した。交互 (各約5 mL) の新しいアセトン、メタノールで
固体を繰り返しリンスし、次いで最終的に100 mLを超える (複数の分割量) 水でリン
スした。一水和物を生成するために、この固体を水の中で、常温で少なくとも24時間ス
ラリーにし、常温の (ambient) 真空オーブンの中で一晩乾燥した。収率: 92%
。

【0241】

p70 S6 キナーゼのインビトロでの酵素アッセイ

p70 S6 キナーゼ標的に対する化合物の IC₅₀ 値を、p70 S6 Trans
c re e n e r (商標) キナーゼADP-FPアッセイを用いて測定する。このアッセイ
は、キナーゼ反応において生成されるアデノシン三リン酸 (ADP) の濃度を測定するこ
とによって化合物阻害剤の存在下におけるp70 S6 キナーゼの活性を評価する。キナ
ーゼ反応 (25 μLの反応体積) を、96 ウェルハーフエリアブラックポリスチレンプレ
ートで実施する。アデノシン三リン酸 (ATP) を加えて反応を開始する。最終反応条件
は、10 ミリモル濃度のN-2-ヒドロキシエチル-ピペラジン-N'-2-エタンスル
ホン酸 (HEPES) pH 7.5、0.005%のTRITON (商標) X-100、0
.082 ミリモル濃度のエチレンジアミン四酢酸 (EGTA)、1 ミリモル濃度のジチ
オスレイトール、10 ミリモル濃度の塩化マグネシウム、4 マイクロモル濃度の基質ペ
プチド、25 マイクロモル濃度のATP、活性p70 S6 キナーゼ (ヒト組み換え体、ア
ミノ酸1~421、T412E、N末端ヒスチジン標識化)、4%のDMSOおよび連続
希釈の化合物 (希釈1:3、20, 000~1ナノモル濃度) である。ATPを加えた後
、反応物を、60分間、室温にてインキュベートし、次いで、52 ミリモル濃度のHEP
ES pH 7.5、20 ミリモル濃度のエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、0.4モ
ル濃度の塩化ナトリウム、0.02%のBRJ-35 (商標)、10 μg/mLの抗A
DP抗体、および4ナノモル濃度のADP Far Red Tracerを含有する2
5 μLのクエンチ検出試薬を加えることでクエンチする。クエンチした反応物を、4~1
6時間インキュベートし、次いで、Ex_{612nm} およびEm_{633nm} の波長の偏光フ
ィルターを用いて蛍光偏光モードにおいてTecan Ultra Evolution
プレートリーダーで読み取る。ミリ偏光 (Millipolarization) (mp)
生データを、調製したADP/ATP標準曲線を用いてマイクロモル濃度のADPに変
換する (Hussら, Development of a Transcreeener (商標) Kinase Assay for Protein Kinase A and
Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal
of Biomolecular Screening, 12 (4); 2007, 57

8-584)。各化合物についての IC_{50} 値を、プレート上でコントロールに対するマイクロモル濃度のADP反応データ（活性酵素対100ミリモル濃度の阻害酵素コントロール）を用いて計算する阻害データの割合を用いて誘導する。次いで、阻害割合および10点化合物濃度データを、ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center)を用いて4パラメーターロジスティック方程式に適合する。

【0242】

例示した化合物を上記のように実質的に試験し、 $0.3 \mu M$ 以下の IC_{50} 値を有することを見出した。実施例31を上記のように実質的に試験し、 $0.007 \mu M$ の IC_{50} を有することを見出した。

10

【0243】

これは、本発明の化合物がp70 S6キナーゼ阻害剤であることを実証する。

【0244】

AKT1のインビトロでの酵素アッセイ

AKT1標的に対する化合物の IC_{50} 値を、AKT1 Transcreeper (商標)キナーゼADP-FPアッセイを用いて測定する。このアッセイは、キナーゼ反応において生成されるADPの濃度を測定することによって化合物阻害剤の存在下におけるAKT1の活性を評価する。キナーゼ反応(25 μL の反応体積)を96ウェルハーフエリアブラックポリスチレンプレートで実施する。ATPを加えて反応を開始する。最終反応条件は、56ミリモル濃度のHEPES pH7.4、0.008%のTRITON (商標)X-100、5ミリモル濃度の塩化マグネシウム、30マイクロモル濃度のCross tideペプチド、20マイクロモル濃度のATP、hAKT1ヒト組み換え体、V-AKTマウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子ホモログ1 (Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1)、ヒスチジン標識化、昆虫細胞で発現、4%のDMSOおよび連続希釈の化合物(希釈1:3、20,000~1ナノモル濃度)である。ATPを加えた後、反応物を、60分間、室温にてインキュベートし、次いで、52ミリモル濃度のHEPES pH7.5、20ミリモル濃度のEDTA、0.4モル濃度の塩化ナトリウム、0.02%のBRIJ-35 (商標)、10 $\mu g/mL$ の抗ADP抗体、および4ナノモル濃度のADP Far Red Tracerを含有する25 μL のクエンチ検出試薬を加えることでクエンチする。クエンチした反応物を、4~16時間インキュベートし、次いで、Ex_{612nm}およびEm_{633nm}の波長の偏光フィルターを用いて蛍光偏光モードにおいてTecan Ultra Evolutionプレートリーダーで読み取る。ミリ偏光 (Millipolarization) (mp) 生データを、調製したADP/ATP標準曲線を用いてマイクロモル濃度のADPに変換する (Hussら, Development of a Transcreeper (商標) Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12(4); 2007, 578-584)。各化合物についての IC_{50} 値を、プレート上でコントロールに対するマイクロモル濃度のADP反応データ（活性酵素対100ミリモル濃度の阻害酵素コントロール）を用いて計算する阻害データの割合を用いて誘導する。次いで、阻害割合および10点化合物濃度データを、ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center)を用いて4パラメーターロジスティック方程式に適合する。

20

30

40

【0245】

例示した化合物を上記のように実質的に試験し、 $0.3 \mu M$ 以下の IC_{50} 値を有することを見出した。実施例31を上記のように実質的に試験し、 $0.006 \mu M$ の IC_{50}

50

を有することを見出した。これは、本発明の化合物がAKT1阻害剤であることを実証する。

【0246】

U87MG細胞中のリン酸化S6リボソームタンパク質（S240/244）およびリン酸化GSK3 β （S9）のAlphaScreen SureFire検出

内因性リン酸化S6リボソームタンパク質セリン240/244（pS6）およびリン酸化GSK3 β セリン9（pGSK3 β ）の形成に対する化合物の効果を、pS6（TGR Biosciences, TGRS6P2S10K）またはpGSK3 β （TGRGBS10K）のいずれかについてAlphaScreen SureFire（登録商標）を用いて測定する。これは、リン酸化検体のイムノサンドイッチ捕捉、次いで増幅シグナルを生成するために抗体でコーティングされたAlphascreenビーズを用いる検出を用いる均質アッセイ形式である。

10

【0247】

U87MG細胞を、10%のウシ胎仔血清（FBS）、1%の非必須アミノ酸および1%のピルビン酸ナトリウムを補足したDMEMからなるU87MG増殖培地中に維持する。このアッセイに関して、細胞を標準的な手段によって収集し、次いでVierCellを用いてカウントする。細胞（50,000/ウェル）を、Costar#359696ウェルプレート内の100 μ LのU87MG増殖培地中で平板培養する。プレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂にて一晩インキュベートする。

20

【0248】

アッセイの日に、細胞を、6%のDMSOを含有する培地中で希釈した20 μ L/ウェルの化合物で処理する。37 $^{\circ}$ Cにて1時間後、培地を除去し、50 μ LのSureFire溶解バッファー（TGR Biosciences SureFire（登録商標）キット成分）をウェルごとに加え、穏やかに振盪しながら10分間、室温にてインキュベーションを継続する。溶解物（6.0 μ L）を384ウェルProxiPlate（商標）（Perkin Elmer#6006280）に移す。pS6アッセイに関して、1.3 μ Lの活性化バッファー、0.15 μ Lの各ドナービーズおよびアクセプタービーズ（Perkin Elmer AlphaScreen IgG検出キット6760617R）およびpS6検出についての8.3 μ Lの反応バッファー（TGR Biosciences, TGRS6P2S10K）を含有する混合物を各ウェルに加える。pGSK3 β アッセイに関して、0.96 μ Lの活性化バッファー、0.19 μ Lの各ドナービーズおよびアクセプタービーズ、ならびにpGSK3 β アッセイについての8.7 μ Lの反応バッファー（TGR Biosciences, TGRGBS10K）を含有する混合物を各ウェルに加える。プレートをホイルで密封し、穏やかに振盪しながら4時間、室温にてインキュベートし、次いで、標準的なAlphaScreen（登録商標）設定を用いてTurboModuleを備えたPerkin Elmer EnVision（Ex 680nmおよびEm 520~620nm）で読み取る。阻害割合を各プレートでコントロールから測定し、次いで10点化合物濃度データを、ACTIVITYBASE 4.0（Assay Guidance Manual Version 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center）を用いて4パラメーターロジスティック方程式に適合する。

30

40

【0249】

以下の化合物を上記のように実質的に試験し、以下の活性を有することを見出した。

【0250】

【表48】

実施例	pS6 - IC ₅₀ (μ M)	pGSK3 β - IC ₅₀ (μ M)
31	0.065	0.331

50

【0251】

これは、p70 S6 活性およびAKT 活性を阻害する本発明の化合物の能力を実証する。

【0252】

細胞増殖アッセイ

増殖アッセイは、代謝的に活性な細胞の存在を伝達する、ATP 存在の定量に基づいた培養物中の生存細胞の細胞数を測定するために、Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay System (Promega から商業的に利用可能である) を使用する。

【0253】

細胞を、ブランクコントロールとして培地のみを含むカラム1を除いて50 μ L の体積の培地 (DMEM、10% の FBS、25 mM の HEPES、1.0 mM のピルビン酸ナトリウム、および0.1 mM の非必須アミノ酸) 中で2000 細胞/ウェルにて96 ウェルプレートに平板培養する。プレートを、37℃および5%のCO₂で一晩インキュベートする。次の日に、化合物ストックを、DMSO (500 $\times$) 中で40 mMにて調製し、96 ウェル丸底ポリプロピレンプレートにおいてDMSO中で連続希釈する。化合物を、2連で10の濃度、1つのプレートにつき4つの化合物にてアッセイする。

【0254】

4 μ L の連続DMSO希釈物を96 ディープウェルプレートに移し、1 mL の完全な培地を加えて、投与用の2 $\times$ ストックを作製する。50 μ L の各々の2 $\times$ 投与用ストックを、0.2%のDMSO濃度および100 μ L の最終体積を生じる細胞プレートの対応するウェルに穏やかに移す。50 mL の培地をコントロールカラム (カラム12) およびバックグラウンドカラム (カラム1) に加える。細胞を72時間、37℃、5%のCO₂にて化合物とともにインキュベートする。

【0255】

インキュベーション後、100 μ L の予め調製したCell Titer-Glo 試薬 (Promega、カタログ番号G7571) を各ウェルに加え、次いで細胞を、2分間、オービタルシェーカーで混合することによって均質化し、10分間、室温にてインキュベートして、発光シグナルの安定化を可能にする。発光の生データを、Wallac Victor Vプレートリーダーで記録し、各化合物についてのIC₅₀ 値を、阻害割合のデータを用いて生成する。4パラメーターロジスティック曲線を各用量反応に適合する。

【0256】

以下の化合物を、上記のように実質的に以下の細胞株で試験した。

【0257】

【表49】

実施例	A2780 IC ₅₀ (μ M)	H1155 IC ₅₀ (μ M)	OPM-2 IC ₅₀ (μ M)	U87MG IC ₅₀ (μ M)	BT474 IC ₅₀ (μ M)
45	5.9	4.9	2.3	>10	7.9

【0258】

【表50】

実施例	HCT116 IC ₅₀ (μ M)	PC3 IC ₅₀ (μ M)	H69 IC ₅₀ (μ M)	69AR IC ₅₀ (μ M)	786-O IC ₅₀ (μ M)
45	7.5	6.2	6.3	9.4	3.4

【0259】

これは、本発明の化合物が、p70 S6キナーゼおよび／またはAKTに関与する機構を介してこれらの細胞株の増殖を阻害するのに有用であることを示す。

【0260】

併用研究

併用研究は一定比率の方法を使用し、ここで、本発明の化合物および他の治療薬は、単一の薬剤のIC50等価物に対応する一定比率の濃度で存在する。併用研究についての読み出しは、Cell Titer Glo試薬を用いるそれぞれの細胞株における細胞増殖である。コントロールを同様に処理するが、本発明の化合物または他の治療薬を含まない。データの解析を、ウェブベースのツールを利用するZhaoら, Clinical Cancer Research, 10, 7994-8004 (2004)に記載される方法に従って行う。併用指標を、以下の式に従って細胞増殖阻害活性レベルの範囲に関して計算する。

活性レベルxでの併用指標 = [活性レベルxで併用する他の治療薬の濃度／他の治療薬のICx] + [活性レベルxで併用する本発明の化合物の濃度／本発明の化合物のICx]

【0261】

明確さのために、50%阻害における併用指標値を以下のようにまとめる。

【0262】

【表 5 1】

実施例	他の治療薬	細胞株	50%阻害における併用指標	95%信頼区間
45	ラパマイシン	CAKI-1	0.33	0.096-0.97
45	ラパマイシン	ACHN	0.12	0.029-0.50
45	ラパマイシン	786-0	0.41	0.23-0.79
45	エルロチニブ	H1155	0.43	0.32-0.55
45	ゲムシタビン	H1155	0.87	0.72-1.03
45	シスプラチン	H1155	0.58	0.48-0.69
45	エルロチニブ	Calu6	0.10	0.074-0.14
45	シスプラチン	Calu6	0.57	0.44-0.73
45	ゲムシタビン	Calu6	1.13	0.58-2.14
45	タシスラム	Calu6	1.19	0.83-1.69
45	ペメトレキサド	Calu6	1.96	0.99-6.67
45	ペメトレキサド	Calu6	0.91	0.67-1.21
45	ドセタキセル	Calu6	0.94	0.67-1.32
45	ペメトレキサド	NCIH460	0.97	0.65-1.45
45	シスプラチン	NCIH460	0.56	0.48-0.67
45	ドセタキセル	NCIH460	0.67	0.61-0.73
45	ゲムシタビン	NCIH460	0.86	0.76-0.97
45	エルロチニブ	NCIH460	0.38	0.34-0.43
45	シスプラチン	A2780	1.04	0.75-1.46
45	シスプラチン	A2780	0.64	0.50-0.83
45	ドキソルビシン.HCl	A2780	0.65	0.51-0.84
45	ドキソルビシン.HCl	A2780	0.96	0.61-1.60
45	セツキシマブ	HCT116	2.02	0.23-14.72
45	イリノテカン	HCT116	0.82	0.58-1.15

【0263】

p70 S6K/AKTのインビトロでの標的阻害の測定

U87MGヒト膠芽腫細胞（ 5×10^6 ）を、0.2 mLのマトリゲル中で無胸腺ヌードマウスの横腹に皮下移植する。移植後2週間に、マウスを、TME_{D50}（閾値最小有効用量）の測定のために、時間経過、単一用量／単一時点、または用量反応プロトコルに応じて経口または非経口投与する。腫瘍を収集時に急速冷凍し、血液を、用量反応研究の場合において、親化合物血漿曝露の測定およびTME_{C50}（閾値最小有効濃度）の計算のために回収する。腫瘍または組織を、液体N₂中で粉碎し、溶解マトリクスDチューブ（MP Biomedicals, Solon, OH, カタログ番号6913-500）およびBIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12を用いて、400 μLのXY溶解バッファー（10 μg/mLのロイペプチン、10 μg/mLの

Lのトリプシン-キモトリプシン阻害剤、10 μ g/mLのトシルフェニルアラニルクロロメチルケトン、10 μ g/mLのアプロチニン、60 mMの β -グリセロールリン酸、1%のトリトンX100、25 mMのトリスpH7.5、2.5 mMのピロリン酸塩、150 mMのNaCl、2 mMのp-トシル-L-アルギニンメチルエステル、15 mMのパラニトロフェニルリン酸塩、5 mMのベンズアミジン、1 mMのバナジウム酸ナトリウム、10 mMのNaF、50 μ g/mLのフェニルメタンスルホニルフルオリド、1 mMの1,4-ジチオスレイトール(DTT)、15 mMのEDTA pH8.0、5 mMのEGTA pH8.0、1 μ Mのミクロシスチン、1 μ Mのオカダ酸、および10 mLにつき1つのRocheコンプリートプロテアーゼインヒビターミニタブレット)中で溶解する。溶解物をアリコートし、後の試験のためにすぐにアッセイするか、または-80℃で保存するかのいずれかをする。p70 S6KおよびAKTのインビボでの標的阻害を、下流エフェクターS6RPのセリン240/244部位のリン酸化反応に対する効果を評価するためにMeso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) ELISA技術を利用して測定する。p70 S6K(T389)、AKT(S473)およびGSK3 β (S9)のリン酸化もまた、複数のフォーマットにおいてこの技術を用いて評価する。つまり、20 μ gの溶解物を、適切な捕捉抗体で予めスポットした96ウェルプレートを含む炭素電極に加える。目的のタンパク質を、ルテニウムで標識した検出抗体を用いて調べる。同時反応物TPAを含有するリードバッファの存在下で電極上に電流が流れる際に、電気化学発光が、MSD Sector 6000機器を用いて定量され、記録される光りの生成をもたらす。各々の研究に関して、阻害割合をビヒクルコントロール群に対して計算し、ANOVA解析を、統計的有意性の測定のためにJMPソフトウェアパッケージを用いて実施する。

【0264】

実施例31をインビボでの標的阻害アッセイにおいて上記のように実質的に試験し、以下の活性を有することを見出した。

【0265】

【表52】

IV 用量 (mpk)	IV 用量後 (hr)	p(S240) S6 - % 阻害	p(T389) p70 - % 阻害	p(S9)GSK 3 β - % 阻害	pAKT S473 - % 阻害
12.5	1	79.2	77.3	48.4	4.0
12.5	2	87.6	76.1	12.6	-22.3
12.5	4	94.9	76.1	20.5	-19.2
12.5	6	91.7	76.1	51.7	-26.3
12.5	8	96.4	70.7	20.1	-9.4
12.5	24	45.0	61.6	6.0	22.6

【0266】

これは、インビボにおいてp70 S6キナーゼおよびAKTを阻害する本発明の化合物の能力を実証する。

【0267】

HERGアッセイ

トランスフェクトされたHEK-293細胞中のヒトHERG K⁺チャネルに対する化合物の親和性の評価を、放射性リガンド結合アッセイにおいて測定する。細胞膜ホモジネート(40 μ gのタンパク質)を、50 mMのトリスHCl(pH7.4)、10 mMのKCl、1.2 mMのMgCl₂および0.1%のウシ血清アルブミン(BSA)を含有するバッファ中の試験化合物の存在下または非存在下において、22℃にて75分間

、2 nMの $[^3\text{H}]$ アステミゾールとともにインキュベートする。非特異的結合を、10 μM のアステミゾールの存在下において測定する。インキュベーション後、サンプルを、0.3%のPEIで予め浸したガラス繊維フィルター (GF/B、Packard)を通して真空下で迅速に濾過し、96サンプル細胞収集器 (Unifilter, Packard)を用いて氷冷の50 mMのトリス-HClで数回リンスする。次いでフィルターを乾燥させ、シンチレーションカクテル (Microscint 0, Packard)を用いてシンチレーションカウンター (Topcount, Packard)で放射線についてカウントする。結果を、コントロール放射性リガンド特異的結合の阻害割合として表す。標準的な基準化合物はアステミゾールであり、これを、 IC_{50} を計算する競合曲線を得るためにいくつかの濃度で各実験において試験する (Finalaysonら, $[^3\text{H}]$ dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cells expressing a HERG-like K^+ channels, Eur. J. Pharmacol., 412:203 (2001))。

10

【0268】

実施例37を上記のように実質的に試験し、13.9 μM の IC_{50} を有することを見出した。

【0269】

本発明の好ましい化合物は低いhERG活性を有する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/063020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D473/00 A61K31/52 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/075109 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CANCER RES INST ROYAL [GB]; CANCER REC TE) 26 June 2008 (2008-06-26) cited in the application claims 1 and 59 -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2009

Date of mailing of the international search report

22/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/063020

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008075109... A1	26-06-2008	AR 064416 A1	01-04-2009
		CL 37912007 A1	22-08-2008
		EP 2125805 A1	02-12-2009
		UY 30830 A1	31-07-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 K 31/522	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロバート・ディーン・ダリー
アメリカ合衆国46285インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー

(72)発明者 サジャン・ジョゼフ
アメリカ合衆国46285インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー

(72)発明者 ティモシー・アラン・シェパード
アメリカ合衆国46285インディアナ州インディアナポリス、リリー・コーポレイト・センター、イーライ・リリー・アンド・カンパニー

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF01 GG03 GG04 HH03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA59
ZA66 ZA70 ZA81 ZA94 ZA96 ZB26 ZB27 ZC20 ZC33 ZC35

【要約の続き】

のAKTおよびp70 S6キナーゼ阻害剤を提供する。本発明はまた、式Iの化合物を含む医薬組成物、式Iの化合物の使用および式Iの化合物を使用する方法を提供する。

【選択図】 なし