

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6484640号
(P6484640)

(45) 発行日 平成31年3月13日(2019.3.13)

(24) 登録日 平成31年2月22日 (2019.2.22)

(51) Int. Cl.

F 1

C07D 241/26 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D	241/26	C S P
C O 7 D	401/04	
C O 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/5377	

請求項の数 11 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-551806 (P2016-551806)
(86) (22) 出願日	平成27年2月13日 (2015. 2. 13)
(65) 公表番号	特表2017-509601 (P2017-509601A)
(43) 公表日	平成29年4月6日 (2017. 4. 6)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/015841
(87) 國際公開番号	W02015/123533
(87) 國際公開日	平成27年8月20日 (2015. 8. 20)
審査請求日	平成30年2月9日 (2018. 2. 9)
(31) 優先権主張番号	61/940, 294
(32) 優先日	平成26年2月14日 (2014. 2. 14)
(33) 優先権主張國	米国 (US)

(73) 特許権者 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一

(74) 代理人 100125070
弁理士 土井 京子

(74) 代理人 100136629
弁理士 鎌田 光宣

(74) 代理人 100121212
弁理士 田村 弥栄子

(74) 代理人 100163658
弁理士 小池 順造

(74) 代理人 100174296
弁理士 嘉麻 博文

最終頁に続く

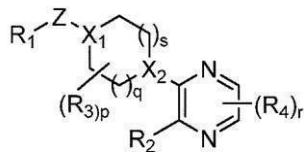
(54) 【発明の名称】 GPR 6のピラジンモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1 】



I

10

(式中、

R_1 が、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換されるフェニルであり。

X_1 が N であり、かつ X_2 が C_H であるか、

X_1 が CH であり、かつ X_2 が N であるか、

X_1 が N であり、かつ X_2 が N であり、

X_{-1} が N である場合、 Z は、 $C_{-1} \sim -_6$ アルキレン、 $C_{-1} \sim -_6$ ハロアルキレン、 $-C(O)$ 20

-、および -S(O)₂ - からなる群から選択され、
 X₁ が CH である場合、Z は、C₁ ~₆ アルキレン、C₁ ~₆ ハロアルキレン、-O-、
 -C(O)-、-NH-、-S-、-S(O)-、および -S(O)₂ - からなる群から
 選択され、

q が、1 であり、

s が、1 であり、

R₂ が、-NR₆R₇ であり、

R₃ は、それぞれ、独立して C₁ ~₆ アルキル、C₃ ~₈ シクロアルキル、およびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

p が、0、1、または 2 であり、

10

R₄ は、それぞれ、独立して、C₁ ~₆ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、C₃ ~₆ ヘテロシクリル、-C(O)-R₈、-C(O)-N(R₉)(R₁₀)、および -C(O)-OR₁₁ からなる群から選択され、

r が、1 または 2 であり、

R₆ が、水素であり、

R₇ が、C₁ ~₆ アルキル、C₃ ~₈ シクロアルキル、および C₃ ~₆ ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₈ が、C₁ ~₆ アルキル、C₃ ~₈ シクロアルキル、C₆ ~₁₀ アリール、C₁ ~₁₀ ヘテロアリール、および C₃ ~₆ ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₉ が、水素および C₁ ~₆ アルキルからなる群から選択され、

20

R₁₀ が、水素、C₁ ~₆ アルキル、および C₃ ~₈ シクロアルキルからなる群から選択されるか、

R₉ および R₁₀ は、それらが結合する窒素と一緒に、N、O、および S の群から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子を任意選択で有する 4 ~ 7 員飽和環を形成し、かつ環炭素原子のいずれか上においてシアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C₃ ~₆ ヘテロシクリル、C₁ ~₉ アミド、C₁ ~₆ アルキル、および C₁ ~₄ アルコキシからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換され、かつ任意の付加的な環窒素上において、水素、C₃ ~₈ シクロアルキル、および C₁ ~₆ アルキルからなる群から選択される置換基により置換され、

R₁₁ が、水素および C₃ ~₈ シクロアルキルからなる群から選択される)

30

またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

X₁ が CH であり、かつ X₂ が N 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できる塩。

【請求項 3】

X₁ が N であり、かつ X₂ が N 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できる塩。

【請求項 4】

R₄ がシアノである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Z が、C₁ ~₆ アルキレンである、請求項 1 ~ 4 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できる塩。

【請求項 6】

Z が、-O- である、請求項 1 ~ 2 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できる塩。

【請求項 7】

Z が、-C(O)- である、請求項 1 ~ 4 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できる塩。

【請求項 8】

5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2,4 -ジフルオロベンジル) ピペラジ

40

50

-イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
(6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソブロピルアミノ) ピラジン - 2 - イル) (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン、
5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソブロピルアミノ) - N, N - デメチルピラジン - 2 - カルボキサミド、
(R) - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル、
6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソブロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、
5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソブロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、
5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (シクロプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、
(S) - 5 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソブロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、
(R) - 5 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソブロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、および
6 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソブロピルアミノ) - 3 - モルホリノピラジン - 2 - カルボニトリル、
または前記のいずれか一つの化合物の薬学的に許容できる塩からなる群から選択される、
請求項 1 に記載の化合物。 20

【請求項 9】

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できる塩と、薬学的に許容できる医薬品添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 10】

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できる塩を含む薬剤。

【請求項 11】

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できる塩を含む、パーキンソン病、レボドバ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病から選択される疾患の治療剤。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品化学、薬理学、および薬剤に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、Gタンパク質共役受容体6(以下GPR6と呼ぶ)モジュレーターである化合物を提供する。GPR6は、Gs経路を経由して信号を送るGPCRである。GPR6受容体は、中枢神経系(CNS)、具体的には線条体の中型有棘神経細胞(MSN)において高度に発現し、末梢組織における発現はわずかである。ドーパミン性神経支配の主要な線条体内的標的は、線条体淡蒼球系(間接)出力路および線条体黒質系(直接)出力路の中型有棘神経細胞(MSN)に存在している。直接出力路のMSNがD1ドーパミン受容体を発現させるのに対し、間接路のMSNはD2受容体を発現させる。GPR6は、線条体中でD2受容体を発現させるMSN中に多く含まれ、GPR6の活性は、D2受容体のシグナル伝達とは機能上相容れない。Gs共役GPR6の拮抗作用すなわち逆活性化作用は、MSN中のcAMPを減少させ、D2受容体のドーパミンを介する活性化に機能的に代わるものである。したがって本発明の化合物は、パーキンソン病を含めた様々な神経疾患および精神疾患の治療に役立つ。 40

【発明の概要】

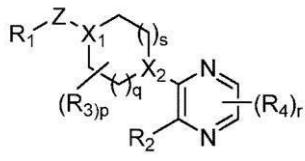
【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し、

【0004】

【化1】



I

10

【0005】

式中、

R₁は、任意選択で置換されるC₃～₈シクロアルキル、任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、任意選択で置換されるC₆～₁₀アリール、および任意選択で置換されるC₁～₁₀ヘテロアリールからなる群から選択され、

X₁はNであり、かつX₂はCHであるか、

X₁はCHであり、かつX₂はNであるか、

X₁はNであり、かつX₂はNであり、

X₁がNである場合、Zは、C₁～₆アルキレン、C₁～₆ハロアルキレン、-C(O)-、および-S(O)₂-からなる群から選択され、

X₁がCHである場合、Zは、C₁～₆アルキレン、C₁～₆ハロアルキレン、-O-、-C(O)-、-NH-、-S-、-S(O)-、および-S(O)₂-からなる群から選択され、

qは、0、1、または2であり、

sは、0、1、または2であり、

R₂は、-OR₅または-NR₆R₇であり、

R₃は、それぞれ、独立してC₁～₆アルキル、C₃～₈シクロアルキル、およびトリフルオロメチルからなる群から選択され、

pは、0、1、または2であり、

R₄は、それぞれ、独立して、任意選択で置換されるC₁～₆アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、-C(O)-R₈、-C(O)-N(R₉)(R₁₀)、および-C(O)-OR₁₁からなる群から選択され、

rは、1または2であり、

R₅は、C₁～₆アルキルおよびC₃～₈シクロアルキルからなる群から選択され、

R₆は、水素およびC₁～₆アルキルからなる群から選択され、

R₇は、任意選択で置換されるC₁～₆アルキル、C₃～₈シクロアルキル、任意選択で置換されるC₆～₁₀アリール、任意選択で置換されるC₁～₁₀ヘテロアリール、および任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₈は、水素、任意選択で置換されるC₁～₆アルキル、C₃～₈シクロアルキル、任意選択で置換されるC₆～₁₀アリール、任意選択で置換されるC₁～₁₀ヘテロアリール、および任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R₉は、水素および任意選択で置換されるC₁～₆アルキルからなる群から選択され、

R₁₀は、水素、C₁～₆アルキル、およびC₃～₈シクロアルキルからなる群から選択されるか、

R₉およびR₁₀は、それらが結合する窒素と一緒に、N、O、およびSの群から選択される1個の追加の環ヘテロ原子を任意選択で有する4～7員飽和環を形成し、かつ環炭素原子のいずれか上において、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、C₁～₉アミド、任意選択で置換されるC₁～₆アルキル、およびC₁～₄アルコキシからなる群から独立して選択される1～5個の置換基により任意

40

50

選択で置換され、かつ任意の付加的な環窒素上において、水素、C₃～₈シクロアルキル、および任意選択で置換されるC₁～₆アルキルからなる群から選択される置換基により置換され、

R₁₁は、水素、C₁～₆アルキル、およびC₃～₈シクロアルキルからなる群から選択される。

【0006】

本発明はまた、式Iの化合物またはその塩と、薬学的に許容できる医薬品添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0007】

本発明の化合物は、GPR6のモジュレーターであり、様々な神経疾患および精神疾患、例えばパーキンソン病、レボド_バ誘発性ジスキネジア、およびハンチントン病を含めた運動障害、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病の治療に役立つ。したがって本発明はまた、本発明の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む、本明細書中で述べるGPR6と関係のある病気の治疗方法を提供する。本発明は、本発明の化合物の薬剤としての使用法を提供し、これには本明細書中で述べるGPR6と関係のある病気の治疗方法および本明細書中で述べるGPR6と関係のある病気の治療のための薬剤の製造方法が含まれる。

【0008】

本発明はまた、GPR6モジュレーターおよびそれの中間体の製造方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

用語「C₁～₄アルキル」は、炭素原子1～4個の線状または分岐アルキル鎖を指す。

【0010】

用語「任意選択で置換されるC₁～₄アルキル」は、任意選択で置換されるC₁～₄アルコキシ、C₁～₄チオアルコキシ、C₁～₉アミド、C₁～₇アミド基(amide)、アミノ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₅オキシカルボニル、C₁～₅カルボニルオキシ、C₁～₈スルホニル、シアノ、任意選択で置換されるC₃～₈シクロアルキル、C₃～₈シクロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、任意選択で置換されるC₁～₁₀ヘテロアリール、および任意選択で置換されるC₆～₁₀アリールからなる群から独立して選択される1～6個の置換基により任意選択で置換されるC₁～₄アルキルを指す。

【0011】

より具体的には「任意選択で置換されるC₁～₄アルキル」とは、C₁～₄アルコキシ、C₁～₉アミド、アミノ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₅オキシカルボニル、シアノ、C₃～₈シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、任意の環窒素上でC₁～₄アルキルによって任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、C₁～₁₀ヘテロアリール、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される1～6個の置換基により任意選択で置換されるC₁～₄アルキルを指す。

【0012】

さらに一層具体的には「任意選択で置換されるC₁～₄アルキル」とは、C₁～₄アルコキシ、シアノ、C₃～₈シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、任意の環窒素上でC₁～₄アルキルによって任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される1～6個の置換基により任意選択で置換されるC₁～₄アルキルを指す。

【0013】

用語「C₁～₆アルキル」は、炭素原子1～6個の線状または分岐アルキル鎖を指す。

【0014】

用語「任意選択で置換されるC₁～₆アルキル」とは、アミノ、C₁～₈アルキルアミノ、任意選択で置換されるC₁～₄アルコキシ、C₁～₄チオアルコキシ、C₁～₉アミド、C₁～₇アミド基、C₁～₅オキシカルボニル、C₁～₅カルボニルオキシ、C₁～₈シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、任意選択で置換されるC₃～₆ヘテロシクリル、および任意選択で置換されるC₁～₁₀ヘテロアリール、および任意選択で置換されるC₆～₁₀アリールからなる群から独立して選択される1～6個の置換基により任意選択で置換されるC₁～₆アルキルを指す。

10

20

30

40

50

$C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール、任意選択で置換される $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクリル、および任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 7 個の置換基により任意選択で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキルを指す。

【0015】

より具体的には「任意選択で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキル」とは、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 9}$ アミド、アミノ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 5}$ オキシカルボニル、シアノ、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、任意の環窒素上で $C_{1\sim 4}$ アルキルによって任意選択で置換される $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクリル、 $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 7 個の置換基により任意選択で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキルを指す。

【0016】

さらに一層具体的には「任意選択で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキル」とは、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、任意の環窒素上で $C_{1\sim 4}$ アルキルによって任意選択で置換される $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクリル、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 7 個の置換基により任意選択で置換される $C_{1\sim 6}$ アルキルを指す。

【0017】

用語「 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル」は、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子 1 ~ 6 個の線状または分岐アルキル鎖を指す。より具体的には用語「 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル」は、フルオロメチルおよびジフルオロメチルを指す。

【0018】

用語「 $C_{1\sim 8}$ スルホニル」は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル基、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または任意選択で置換されるフェニルに結合したスルホニルを指す。

【0019】

用語「 $C_{1\sim 6}$ アルキレン」は、炭素原子 1 ~ 6 個の線状または分岐した二価アルキレン鎖を指す。

【0020】

用語「 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキレン」は、1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換された炭素原子 1 ~ 6 個の線状または分岐した二価アルキレン鎖を指す。より具体的には用語「 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキレン」は、フルオロメチレンおよびジフルオロメチレンを指す。

【0021】

用語「 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ」は、酸素原子を介して結合した $C_{1\sim 4}$ アルキルを指す。

【0022】

用語「任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ」は、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 9}$ アミド、 $C_{1\sim 5}$ オキシカルボニル、シアノ、任意選択で置換される $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール、および任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基により任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシを指す。この任意選択の置換基が $C_{1\sim 4}$ アルコキシまたはヒドロキシである場合、この置換基はそのアルコキシ結合点に関して一般には ではないと考えられるが、用語「任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ」は、安定な部分を含み、具体的にはトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびフルオロメトキシを含む。

【0023】

より具体的には「任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ」は、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基により任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシを指す。さらに一層具体的には「任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ」は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびフルオロメトキシを指す。

10

20

30

40

50

す。

【0024】

用語「 $C_{1\sim 9}$ アミド」は、 $-C(O)NR_aR_b$ 基を指す。式中、 R_a は、水素および $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群から選択され、 R_b は、水素、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から選択される。

【0025】

用語「 $C_{1\sim 7}$ アミド基」は、 $-NHCO(O)R_c$ 基を指す。式中、 R_c は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から選択される。

【0026】

用語「 $C_{1\sim 5}$ カルバモイル」は、末端 $C_{1\sim 4}$ アルキルで置換された O - または N - 結合カルバマートを指す。 10

【0027】

用語「 $C_{1\sim 5}$ ウレイド」は、任意選択で $C_{1\sim 4}$ アルキルで置換されたウレアを指す。 15

【0028】

用語「 $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ」は、 $-NR_dR_e$ 基を指す。式中、 R_d は、 $C_{1\sim 4}$ アルキルであり、 R_e は、水素および $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群から選択される。 20

【0029】

用語「 $C_{6\sim 10}$ アリール」は、炭素原子5 ~ 10個を有する単環式および多環式の不飽和の共役炭化水素を指し、それにはフェニルおよびナフチルが含まれる。 25

【0030】

より具体的には「 $C_{6\sim 10}$ アリール」は、フェニルを指す。

【0031】

用語「任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリール」は、任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルキル、任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ チオアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 9}$ アミド、 $C_{1\sim 7}$ アミド基、 $C_{1\sim 5}$ オキシカルボニル、 $C_{1\sim 5}$ カルボニルオキシ、 $C_{1\sim 8}$ スルホニル、 $C_{1\sim 5}$ カルバモイル、 $C_{1\sim 6}$ スルホニルアミド基、アミノスルホニル、 $C_{1\sim 10}$ アミノスルホニル、 $C_{1\sim 5}$ ウレイド、シアノ、ハロ、およびヒドロキシからなる群から独立して選択される1 ~ 5個の置換基により任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリールを指す。 30

【0032】

より具体的には「任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリール」は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1 ~ 5個の置換基により任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリールを指す。 35

【0033】

さらに一層具体的には「任意選択で置換される $C_{6\sim 10}$ アリール」は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1 ~ 5個の置換基により任意選択で置換されるフェニルを指す。 40

【0034】

用語「 $C_{1\sim 5}$ オキシカルボニル」は、オキシカルボニル基(- CO_2H)およびその $C_{1\sim 4}$ アルキルエステルを指す。

【0035】

用語「 $C_{1\sim 5}$ カルボニルオキシ」は、カルボニルオキシ基(- O_2CR_f)、例えばアセトキシを指す。式中、 R_f は、水素および $C_{1\sim 4}$ アルキルからなる群から選択される。 45

【0036】

用語「 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル」は、炭素原子3 ~ 8個の単環式または二環式の飽和または部分的(完全ではなく)不飽和のアルキル環を指し、それにはシクロプロピル、シク

ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。この用語はベンゾ縮合シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むことが理解されよう。

【0037】

用語「任意選択で置換される $C_{3\sim8}$ シクロアルキル」は、任意選択で置換される $C_{1\sim4}$ アルキル、任意選択で置換される $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim9}$ アミド、 $C_{1\sim7}$ アミド基、アミノ、 $C_{1\sim8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim5}$ オキシカルボニル、シアノ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、任意選択で置換される $C_{1\sim10}$ ヘテロアリール、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 6 個の置換基により任意選択で置換される $C_{3\sim8}$ シクロアルキルを指す。

10

【0038】

より具体的には「任意選択で置換される $C_{3\sim8}$ シクロアルキル」は、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ならびに任意選択で $C_{1\sim4}$ アルコキシ、ハロ、およびヒドロキシで置換される $C_{1\sim4}$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基により任意選択で置換される $C_{3\sim8}$ シクロアルキルを指す。

【0039】

用語「 $C_{3\sim8}$ シクロアルコキシ」は、酸素を介して結合した $C_{3\sim8}$ シクロアルキルを指す。

【0040】

用語「ハロゲン」および「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ、またはヨード原子を指す。

20

【0041】

用語「 $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員单環式または二環式の飽和または部分的（完全ではなく）不飽和環を指し、その環はラクタムまたはラクトンを形成するように任意選択でカルボニルを含む。硫黄が含まれる場合、その硫黄は -S-、-SO-、および -SO₂- のいずれかであってもよいことが理解されよう。この用語がスピロ縮合二環系を含むこともまた理解されよう。例えば、これらに限定されないが、この用語は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキセタニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、ヘキサヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロイミダゾリルなどを含む。 $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリルは、環窒素原子または環炭素原子を介して置換基として結合し得ることが理解されよう。

30

【0042】

より具体的には「 $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリル」は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、およびテトラヒドロフリルからなる群から選択される。

【0043】

用語「任意選択で置換される $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリル」は、環炭素上において、任意選択で置換される $C_{1\sim4}$ アルキル、任意選択で置換される $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim9}$ アミド、 $C_{1\sim7}$ アミド基、アミノ、 $C_{1\sim8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim5}$ オキシカルボニル、シアノ、任意選択で置換される $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基により任意選択で置換され、かつ任意の環窒素上において、任意選択で置換される $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、任意選択で置換される $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリル、任意選択で置換される $C_{1\sim10}$ ヘテロアリール、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される置換基により任意選択で置換される $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリルを指す。

40

【0044】

より具体的には「任意選択で置換される $C_{3\sim6}$ ヘテロシクリル」は、環炭素上におい

50

て、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ハロ、およびヒドロキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により任意選択で置換され、かつ任意の環窒素上において、 $C_{1\sim 4}$ アルキルにより任意選択で置換される $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクリルを指す。

【0045】

用語「 $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール」は、1～10個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される1個または複数個、一般には1～4個のヘテロ原子とを有する5～13員單環または多環の完全不飽和の環または環系を指す。例えば、これらに限定されないが、この用語は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、アゼピニル、ジアゼピニル、ベンゾアゼピニル、ベンゾジアゼピニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラジニル、ベンゾピラゾリル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、ピロロピリジル、キナゾリル、チエノピリジル、イミダゾピリジル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリルなどを含む。 $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリールは、環炭素原子または環窒素原子を介して置換基として結合することができ、そのような結合様式は、例えばピロリル、インドリル、イミダゾリル、ピラゾリル、アゼピニル、トリアゾリル、ピラジニルなどに使用できることが理解されよう。

【0046】

より具体的には「 $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール」は、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、およびピリミジルからなる群から選択される。

【0047】

用語「任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール」は、炭素上において、アミノ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 9}$ アミド、 $C_{1\sim 7}$ アミド基、 $C_{1\sim 5}$ カルバモイル、 $C_{1\sim 6}$ スルホニルアミド基、アミノスルホニル、 $C_{1\sim 10}$ アミノスルホニル、 $C_{1\sim 5}$ ウレイド、任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルキル、任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、 $C_{1\sim 5}$ カルボニルオキシ、 $C_{1\sim 5}$ オキシカルボニル、および $C_{1\sim 8}$ スルホニルからなる群から独立して選択される1～5個の置換基により任意選択で置換され、かつ各窒素上において、任意選択で置換される $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 8}$ スルホニル、任意選択で置換される $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクリル、および任意選択で置換されるフェニルからなる群から独立して選択される置換基により任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリールを指す。

【0048】

より具体的には「任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール」は、炭素上において、アミノ、 $C_{1\sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 9}$ アミド、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換され、かつ環窒素上において、 $C_{1\sim 4}$ アルキルにより任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリールを指す。

【0049】

さらに一層具体的には「任意選択で置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリール」は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される1～3個の置換基により任意選択でそれぞれ置換されるフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、およびトリアゾリルからなる群から選択され、かつ環窒素上において任意選択でメチルにより置換される $C_{1\sim 10}$ ヘテロアリールを指す。

【0050】

10

20

30

40

50

用語「オキソ」は、酸素がケトンまたはアルデヒドのカルボニルを形成するように炭素と二重結合している酸素原子を指す。例えばブリドン (p r y i d o n e) ラジカルは、オキソ置換 $C_{1 \sim 10}$ ヘテロアリールと考えられる。

【0051】

用語「任意選択で置換されるフェニル」は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 9}$ アミド、アミノ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 5}$ オキシカルボニル、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_{1 \sim 8}$ スルホニル、およびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換されるフェニル基を指す。

【0052】

より具体的には「任意選択で置換されるフェニル」は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 9}$ アミノ、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 5}$ オキシカルボニル、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、およびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基により任意選択で置換されるフェニル基を指す。

【0053】

用語「 $C_{1 \sim 6}$ スルホニルアミド基」は、 $-NH_2$ (O)₂ - R_g 基を指す。式中、 R_g は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび任意選択で置換されるフェニルからなる群から選択される。

【0054】

用語「アミノスルホニル」は、 $-S(O)_2NH_2$ を指す。

20

【0055】

用語「 $C_{1 \sim 10}$ アミノスルホニル」は、 $-S(O)_2NR_hR_i$ 基を指す。式中、 R_h は、水素および $C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群から選択され、 R_i は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルおよび任意選択で置換されるフェニルからなる群から選択される。

【0056】

用語「 $C_{1 \sim 4}$ チオアルコキシ」は、硫黄原子を介して結合した $C_{1 \sim 4}$ アルキルを指す。

【0057】

用語「薬学的に許容できる塩」は、薬学的に許容できる有機酸と塩基、または無機酸と塩基の塩を指す。このような塩は当該技術分野でよく知られており、それには *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 - 19 (1977) 中に記載されているものが挙げられる。例えば、塩酸塩である。

30

【0058】

「任意選択で置換される」において使用される場合を含めて、用語「置換される」とは、基の 1 個または複数個の水素ラジカルが非水素ラジカル（置換基）によって置き換えられることを指す。これら置換基は置換位置ごとに同じでも異なってもよいことが理解されよう。本発明によって想定される基と置換基の組合せは、安定であるか化学的に実施可能なものである。

【0059】

用語「安定である」とは、それらの生産を考慮した条件に曝された場合に実質上変化しない化合物を指す。非限定的な例では、安定な化合物または化学的に実施可能な化合物は、水分または他の化学的反応条件の不在下で約 1 週間、40 以下の温度に保った場合に実質上変化しないものである。

40

【0060】

本明細書中で定義した用語が複数個の炭素原子に言及する場合、その言及された数はその言及された基を指し、その上の任意選択の置換基中に存在している可能性のある炭素を含まないことが理解されよう。

【0061】

当業者は、本発明の化合物の幾つかが異性体として存在することを理解するはずである。幾何異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーを任意の比率で含む本発明の化合物

50

のすべての立体異性体が、本発明の範囲内にあると考えられる。

【0062】

当業者は、本発明の化合物の幾つかが互換異性体として存在することを理解するはずである。本発明の化合物のすべての互換異性型が、本発明の範囲内にあると考えられる。

【0063】

本発明の化合物はまた、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号だがその優勢な原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられるすべての薬学的に許容できる同位体変種を含む。式Iの化合物に含めるのに適した同位体には、放射性同位体が挙げられる。

【0064】

用語「本発明 (the invention) の化合物群」および「本発明 (the invention) の化合物」ならびに「本発明 (the present invention) の化合物群」などには、式Iの実施形態と、本明細書中で述べる式Iの範囲に含まれるその他のより具体的な実施形態と、本明細書中で述べる例示化合物と、これらの実施形態のそれぞれの薬学的に許容できる塩とが含まれる。

【0065】

(a) 一実施形態は、 X_1 が C_6 であり、 X_2 が N である、式Iの化合物に関する。

【0066】

(b) 一実施形態は、 X_1 が N であり、 X_2 が N である、式Iの化合物に関する。

【0067】

(c) 一実施形態は、 R_4 がシアノである、式Iの化合物ならびに実施形態 (a) および (b) に関する。

【0068】

(d) 一実施形態は、 R_4 がシアノ、 $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$ 、および $-C(O)-OR_{11}$ の群から選択される、式Iの化合物ならびに実施形態 (a) および (b) に関する。

【0069】

(e) 一実施形態は、 R_1 が任意選択で置換される C_{6-10} アリールである、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(b)、(c)、および (d) に関する。

【0070】

(f) 一実施形態は、 Z が C_{1-6} アルキレンである、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(b)、(c)、および (d) に関する。

【0071】

(g) 一実施形態は、 Z が C_{1-6} ハロアルキレンである、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(b)、(c)、および (d) に関する。

【0072】

(h) 一実施形態は、 Z が $-O-$ である、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(c)、および (d) に関する。

【0073】

(i) 一実施形態は、 Z が $-C(O)-$ である、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(b)、(c)、および (d) に関する。

【0074】

(j) 一実施形態は、 R_2 が $-NR_6R_7$ である、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、および (i) に関する。実施形態 (j) の範囲内にある別の実施形態では、 R_6 が水素であり、 R_7 が C_{1-6} アルキルである。実施形態 (j) の範囲内にあるさらに別の実施形態では、 R_6 が水素であり、 R_7 が C_{3-8} シクロアルキルである。実施形態 (j) の範囲内にあるさらに別の実施形態では、 R_6 が水素であり、 R_7 が C_{3-6} ヘテロシクリルである。

【0075】

(k) 一実施形態は、 s が 1 である、式Iの化合物ならびに実施形態 (a)、(b)、

10

20

30

40

50

(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、および(j)に関する。

【0076】

(1)一実施形態は、qが1である、式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、および(k)に関する。

【0077】

(m)一実施形態は、R₄がシアノであり、かつrが2である、式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する。

【0078】

(m)一実施形態は、rが1である、式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する。

【0079】

(a y)別の実施形態は、上記実施形態のそれぞれの薬学的に許容できる塩に関する。

【0080】

(a z)別の実施形態は、例示化合物のそれぞれの薬学的に許容できる塩に関する。

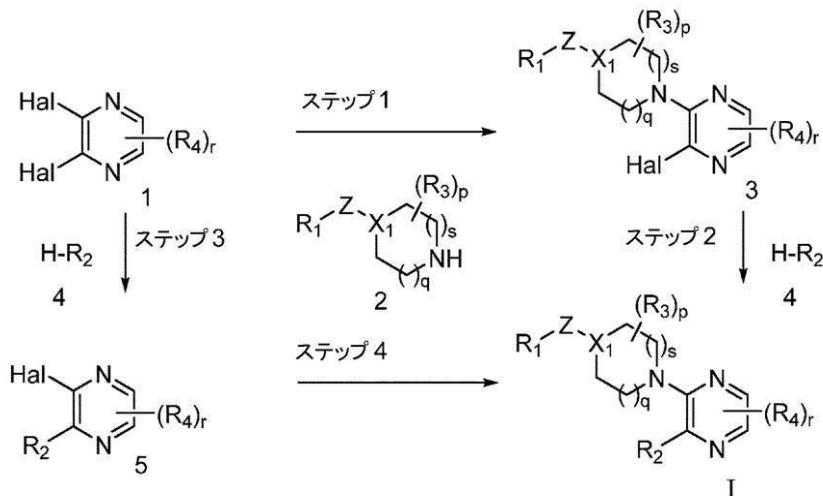
【0081】

本発明の化合物は、様々な手順によって調製することができ、その幾つかを下記に述べる。すべての置換基は、別段の指示がない限り、さきに定義した通りである。各ステップの生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィ、濾過、粉碎、結晶化などを含む従来の方法によって回収することができる。これら手順は、無用の反応をできるだけ少なくするため、幾つかの基、例えばヒドロキシ基、アミノ基、またはカルボキシ基の保護を必要とする場合がある。保護基の選択、使用法、および除去は、よく知られており、また標準的技法として評価されている(例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991))。下記のスキームにおいて出発材料は市販されている、または当該技術分野でよく知られている方法によって予め調製することができる。

【0082】

【化2】

スキーム A



【0083】

スキーム Aは、X₂がNである化合物の形成について描いたものである。

【0084】

10

20

30

40

50

スキーム A のステップ 1 において、式 1 の適切な化合物を式 2 の適切な化合物と接触させて式 3 の化合物を得る。式 1 の適切な化合物は、H a 1 がハロゲンであり、かつ R₄ および r が式 I の最終化合物で望まれるようなものである。式 2 の適切な化合物は、R₁、Z、R₃、p、s、および q が式 I の最終化合物で望まれるようなものであるか、式 I の最終化合物中で望ましい R₁、Z、および R₃ を生じさせるものである。式 2 の化合物は、市販されており、または当該技術分野でよく知られている方法によって予め調製することができる。例えば Z が酸素である式 2 の化合物は、ピペリジノールとアリールアルコールの光延反応によって調製することができる。

【0085】

この反応は、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンなどの塩基を伴ってまたは伴わずにジオキサン、n-ブタノール、ジメチルスホキシドなどの適切な有機溶媒中で行われる。この反応は、一般には 0 ~ 80 の温度で行われる。 10

【0086】

式 1 の化合物はまた、ピペラジンで処理して、X₁ が N である化合物を生じさせ得ることが理解されよう。このピペジン誘導体を、還元的アミノ化、アルキル化、アリール化、アミド化、スルホニル化などによってさらに変性して式 3 の化合物を得ることができる。また必要に応じて、このピペラジンを保護し、その後のステップにおいて脱保護の後に上記のように変えることもできる。

【0087】

スキーム A のステップ 2 において、式 3 の化合物を式 4 の適切な化合物と接触させて式 I の化合物を得る。式 4 の適切な化合物は、H O R₅ または H N R₆ R₇ である。式中、R₅ または R₆ および R₇ は、式 I の最終化合物で望まれるようなものである。 20

【0088】

式 4 の化合物がアミン H N R₆ R₇ である場合、その反応は、水酸化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン、またはトリエチルアミンなどの塩基を伴ってまたは伴わずにジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミドなどの適切な有機溶媒中で行われる。この反応は、一般には 20 ~ 150 の間の温度で行われる。

【0089】

式 4 の化合物がアルコール H O R₅ である場合、その反応は、水素化ナトリウム、水素化リチウム、カリウム t-ブトキシドなどの塩基を伴ってまたは伴わずにジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミドなどの適切な有機溶媒中で行われる。この反応は、一般には 0 ~ 150 の間の温度で行われる。 30

【0090】

別法では、スキーム A のステップ 3 に描かれたように、上記方法論を使用して式 1 の適切な化合物を式 2 の適切な化合物と接触させて式 5 の化合物を得ることができる。

【0091】

スキーム A のステップ 4 に描かれたように、式 5 の化合物を式 2 の化合物と接触させて式 I の化合物を得ることができる。

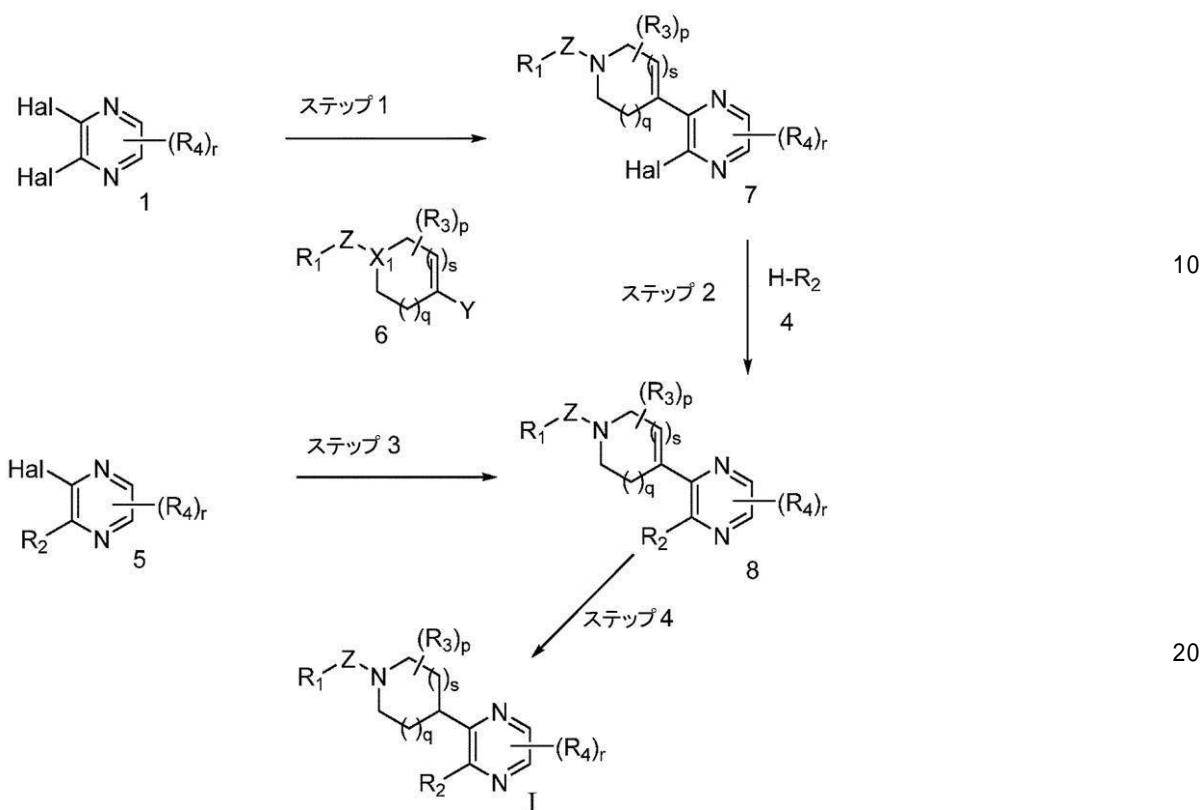
【0092】

スキーム A のステップを変えて式 I の化合物を得ることができることは、通常の当業者には分かるはずである。具体的には式 I の化合物を生成するために必要とされるステップの順序は、合成されるその特定の化合物、出発化合物、および置換される部分の相対的反応活性度に左右される。他の変形形態も考えられ、当業者には容易に理解される。 40

【0093】

【化3】

スキームB



【0094】

スキームBは、X₂がCHである化合物の形成について描いたものである。

【0095】

スキームBのステップ1において、上記と同様に式1の適切な化合物を式6の適切な化合物と接触させて式7の化合物を得る。式6の適切な化合物は、R₁、Z、R₃、p、s、およびqが式Iの最終化合物で望まれるようなものであるか、式Iの最終化合物中で望ましいR₁、Z、およびR₃を生じさせるものであり、またYは、ボロン酸またはボロン酸エステルである。R₁-Z-として描かれている基は、適切な保護基、例えばメチル、ベンジル、t-BOC、またはCbzに置き換え、続いてその保護基を除去し、式Iの最終生成物で望まれるようなR₁-Z-を取り付けることができることもまた理解されよう。

【0096】

このような反応は一般に鈴木反応として知られ、当該技術分野でよく知られている。鈴木反応がスキームB中に描かれているが、他の炭素-炭素結合形成カップリング反応を、ボロン酸またはそのエステル以外のYを有する式6の化合物で使用して式Iの化合物を生成することができることが理解されよう。

【0097】

スキームBのステップ2において、式7の化合物を式4の適切な化合物と接触させて式8の化合物を得る。式4の適切な化合物および全般的な反応条件は、上記スキームAのステップ2中で述べられている。

【0098】

別法では、スキームBのステップ3は、式8の化合物を得るために上記で述べたと同様に式6の適切な化合物および式5の適切な化合物による鈴木反応について描く。

【0099】

スキームBのステップ4において、式8の化合物を還元して式Iの化合物にする。この

10

20

30

40

50

ような還元は当該技術分野でよく知られている。この反応は、ジオキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフランなどの適切な有機溶媒で行われる。この反応は、一般には水素と、触媒、例えば白金またはパラジウム触媒とを使用して行われる。

【0100】

スキームBのステップを変えて式Iの化合物を得ることができることは、通常の当業者には分かるはずである。具体的には式Iの化合物を生成するために必要とされるステップの順序は、合成されるその特定の化合物、出発化合物、および置換される部分の相対的反応活性度に左右される。

【0101】

式Iの幾つかの化合物は、図示されていない追加のステップで式Iの他の化合物に変えることができることもまた理解されよう。式Iの化合物は様々な方法で変えることができる。そのような反応には、加水分解、酸化、還元、アルキル化、アミド化などが挙げられる。また、上記スキーム中に図示されていない任意選択のステップにおいて式Iの化合物を、当該技術分野でよく知られ、かつ評価されている方法によって薬学的に許容できる塩に変換することができる。

【実施例】

【0102】

下記実施例は、例示的かつ非限定的であることを意図しており、本発明の特定の実施形態を示す。

【0103】

プロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルを下記実施例中の化合物の多くについて得た。特徴的化学シフト()は、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、およびbr(プロード)を含めて主要ピークの呼称の通常の省略形を使用してテトラメチルシランから低磁場で100万分の1の単位で与えられる。他の省略形は、別段の指定がない限り、それらの通常の意味を有する。マススペクトルは、別段の指定がない限り、エレクトロスプレーイオン化(ESI)または大気圧化学イオン化のどちらかを使用して記録された。

【0104】

下記実施例は、適切な容器中で行われ、一般には攪拌された。指定された場合、幾つかの調製および実施例の生成物はHPLCによって精製される。指定された場合、それら調製および実施例の生成物は、HPLCによって精製された。

【0105】

HPLCの方法A:ポンプ:Shimadzu LC-8A、UV/VIS:SPD-20A、ソフトウェア:LC Solution. Phenomenex Gemini(登録商標)C18、5μm、ID 30×100mmのカラムを使用し、ACN(0.035%のTFAを含有する)および水(0.005%のTFAを含有する)の勾配で溶出した。別段の指定がない限り、10%~100%のACN勾配が使用された。

【0106】

HPLC法B:ポンプ: Waters 2525または2545、MS:ZQ、ソフトウェア:Mass Lynx。Xbridge(商標)C18、5μm、ID 30×75mmのカラムを使用し、ACN(0.035%TFA含有)および水(0.005%TFA含有)の勾配で溶出した。

【0107】

クロマトグラフィによる単離の後、溶媒を除去し、画分を含有する生成物を、その生成物を蒸発させる(例えば、GeneVac(商標)のロータリーエバポレーター、排気したフラスコ、凍結乾燥など)ことによって得た。

【0108】

全体を通じて使用される省略形は、別段の指定がない限り、それらの通常の意味を有する。例えば下記の省略形が使用される。ACN(アセトニトリル)、aq(水)、Boc

10

20

30

40

50

または *t* - BOC (tert - プトキシカルボニル)、Cbz (カルボベンジルオキシ)、DCM (ジクロロメタン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、TFA (トリフルオロ酢酸)、HOAc (酢酸)、MeOH (メタノール)、PE (石油エーテル)、EA または EtOAc (酢酸エチル) など。

【0109】

調製1：(5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノン - 78 で THF (4.59 mL) 中に溶かした 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - フルオロベンゼン (175 μ L, 1.377 mmol) の溶液を、n - BuLi (2.6 M, 741 μ L, 1.928 mmol) で処理し、その反応混合物を 30 分間攪拌した。これに 4 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (250 mg, 0.918 mmol) を一度に加えた。冷却浴を取り除き、得られた反応混合物を室温まで温め、1.5 時間攪拌した。ヘキサン中 10% EtOAc を使用する自動化されたフラッシュシリカゲルクロマトグラフィによる精製により、4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (287.9 mg, 92%) を黄色の油として得た。ESI - MS m/z [M + Na] + 364.20。

【0110】

ジオキサン (2.41 mL) 中に溶かした 4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (287.9 mg, 0.843 mmol) の溶液を、HCl (2.11 mL, 8.43 mmol) で室温において処理し、得られた反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物をヘキサンで希釈し、吸引により濾過して (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノンをその HCl 塩 (146 mg, 62.3%) として黄色の固体として得た。ESI - MS m/z [M + H] + 242.20。

【0111】

調製2：4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン

THF (400 mL) 中に溶かした 2,4 - ジフルオロフェノール (10 g, 77 mmol)、PPh₃ (30.2 g, 115 mmol)、および 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (30.9 g, 154 mmol) の溶液に、0 において DEAD (18.3 mL, 115 mmol) を 1 滴ずつ加えた。添加が完了した後、その得られた混合物を 40 において 16 時間攪拌した。その混合物を水中に注ぎ、EtOAc (3 × 400 mL) で抽出した。一緒にした有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。PE : EtOAc (80 : 1) で溶出するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを油 (20 g, 83%) として得た。

【0112】

HCl / EtOAc (4 : 1) (250 mL) 中に溶かした 4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (20 g, 63.8 mmol) の溶液を、25 において 1 時間攪拌した。この混合物を濃縮して表題化合物をその HCl 塩として白色の固体 (15.4 g, 97%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.84 (m, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 8.95 (br d, 2 H)。

【0113】

調製3：3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンゾニトリル

THF (500 mL) 中に溶かした 3,4 - ジフルオロベンゾニトリル (28 g, 201 mmol) および 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (40.5 g, 201 mmol) の溶液を、水素化ナトリウム (4 g, 100 mmol) で処理し、25 において 16 時間攪拌した。この反応混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出し、その粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより精製して 4 - (4 - シ

10

20

50

30

40

50

アノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (25 g、39%) を得た。

【0114】

HCl / EtOAc (4:1) (100 mL) 中の 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (42 g、131 mmol) の溶液を 5 時間攪拌した。この混合物を濃縮して表題化合物をその HCl 塩 (12 g、36%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) ppm 1.89 (m, 2H), 2.14 (m, 2H); 3.08 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H); ESI-MS m/z [M + H]⁺ 220.7 10。

【0115】

調製 4 : 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン

MeOH (15.7 mL) 中に溶かした 4 - (2,4 -ジフルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.28 g、3.93 mmol) の 0 溶液に、NaBH₄ (0.372 g、9.84 mmol) を加えた。氷浴を取り除き、その反応混合物を室温において 2 時間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機層を EtOAc で抽出し、H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを白色の含水固体として得た。 20

【0116】

DCM (3.055 mL) 中に溶かした 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (200 mg、0.611 mmol) の -78 溶液に、DAST (242 μ L、1.833 mmol) を加えた。この混合物を -78 において 30 分間攪拌し、次いで MeOH でクエンチした。ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc の勾配を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを無色の油として得た。

【0117】

ジオキサン (1.50 mL) 中に溶かした ラセミ体 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (148 mg、0.449 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中に溶かした 4 M、337 μ L、1.348 mmol) を加えた。この混合物を 45 において 16 時間加熱し、次いで真空中で濃縮して表題化合物をその HCl 塩 (109 mg、91%) として白色の固体として得た。 30

【0118】

調製 5 : (R) - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルをキラル SFC 分離にかけて (R) - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルを得た。 40

【0119】

(R) - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2.8 g、8.50 mmol) を EtOAc (20 mL) 中に溶解し、HCl (EtOAc 中に溶かした 4 M、21 mL) を加えた。この反応混合物を 23 において 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させることにより表題化合物をその HCl 塩 (2.1 g、93%) として得た。 ESI-MS m/z [M + H]⁺ 229.9。

【0120】

調製 6 : (S) - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルをキラル SFC 分離にかけて (R) - 4 - ((2,4 -ジフルオロフェ 50

ニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。(S)-4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを使用して調製5と類似のやり方で表題化合物のHCl塩を調製した。ESI-MS m/z [M+H] + 229.9。

【0121】

調製7: 4-((2-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン

ACN(16.25mL)中の2-フルオロベンゼンチオール(0.764mL、7.15mmol)、4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.816g、6.5mmol)、およびK₂CO₃(1.348g、9.75mmol)の混合物を80°で一晩加熱した。この反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。一緒にした有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して4-((2-フルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを黄色の油(1.98g、98%)として得た。これを精製することなしに次に送った。

【0122】

0°でTHF(54.5mL)およびMeOH(18.2mL)中に溶かした4-((2-フルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.98g、6.36mmol)を、水(54.5mL)中に溶かしたOxone(登録商標)(9.77g、15.9mmol)の冷溶液で処理した。この反応混合物を室温まで徐々に温めながら5時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。一緒にした有機物を水、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中10%~50%EtOAc(0.1%トリエチルアミンを含む)の勾配を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、4-((2-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを黄白色の油(1.31g、60%)として得た。

【0123】

室温でジオキサン(12.7mL)中に溶かした4-((2-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.31g、3.82mmol)の溶液を、ジオキサン(9.55mL、38.2mmol)中に溶かした4M HClで処理した。この反応混合物を室温において一晩攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた白色の固体をヘキサンで粉碎し、濾過し、回収し、一晩凍結乾燥して、表題化合物をそのHCl塩として白色の固体(815.1mg、76%)として得た。ESI-MS m/z [M+H] + 243.95。

【0124】

調製8: 4-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)ピペリジン

ACN(16.25mL)中の2,4-ジフルオロベンゼンチオール(0.810mL、7.15mmol)、4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.816g、6.5mmol)、およびK₂CO₃(1.348g、9.75mmol)の混合物を80°において一晩加熱した。この反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-((2,4-ジフルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.141g)を黄色の油として得た。これを精製することなしに次に送った。

【0125】

0°でTHF/MeOH(3:1、74mL)中に溶かした4-((2,4-ジフルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.141g、6.50mmol)の溶液を、水(56mL)中に溶かしたOxone(登録商標)(9.9g、16.25mmol)の冷溶液で処理した。この反応混合物を室温まで徐々に温めながら一晩攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。一緒にした有機物を水、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、

減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 10% ~ 40% の EtOAc (0.1% トリエチルアミンを含む) の勾配を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、4-((2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.32 g, 56%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z [M+Na] + 383.80。

【0126】

MeOH (461 μL) 中の 4-((2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg, 0.138 mmol) の懸濁液に、ナトリウムメトキシド (25.6 μL, 0.138 mmol, MeOH 中に溶かした 5.4 M) を 1 滴ずつ加えた。この反応混合物を 45 において 20 分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。300 μL のジオキサン中の粗反応混合物に HCl (138 μL, 0.553 mmol, ジオキサン中に溶かした 4 M) を加えることによって Boc 脱保護を行った。50 において 24 時間攪拌し、続いて真空中で濃縮することにより、表題化合物をその HCl 塩 (57 mg) として白色の固体 (10 : 1 位置異性体混合物) として得た。ESI-MS m/z [M+H] + 274.00。

【0127】

調製 9 : 4-((3-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン
ACN (7.5 mL) 中の 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 3.58 mmol)、K₂CO₃ (0.742 g, 5.37 mmol)、および 3-フルオロベンゼンチオール (0.363 mL, 4.30 mmol) の混合物を 23 において 5 分間攪拌した。この反応混合物を 80 において 17 時間攪拌し、23 に冷却し、EtOAc と水との間で分配した。それら層を分離し、有機相をブラインド洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、EtOAc ですすぎ洗いし、真空中で乾燥して、4-((3-フルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.115 g, 100%) を黄色の油として得た。ESI-MS m/z [M+H] + 255.9。

【0128】

水 (0.6 mL) 中の塩基性アルミナ (3.0 g, 29.4 mmol) の混合物を 23 において 5 分間攪拌した。次に、ACN (12 mL) を加え、続いて CHCl₃ (8 mL) 中に溶かした 4-((3-フルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.115 g, 3.58 mmol) の溶液を加えた。次に、Oxone (登録商標) (6.60 g, 10.74 mmol) を加え、その反応混合物を 60 において 19 時間攪拌した。この反応混合物を 23 に冷却し、濾過し、CHCl₃ ですすぎ洗いし、濾液を水 (10 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、CHCl₃ ですすぎ洗いし、真空中で乾燥した。粗残渣をトルエン (5 mL) 中に溶解し、80 g シリカゲルカラム (Single Step (商標)) 上においてヘプタン中 10% ~ 100% EtOAc (0.1% トリエチルアミンを含む) の勾配を使用する中圧クロマトグラフィにより精製して、4-((3-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.769 g, 62.5%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z [M+Na] + 365.9。

【0129】

ジオキサン (5.0 mL) 中に溶かした 4-((3-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (756 mg, 2.201 mmol) の溶液に、23 において HCl (ジオキサン中に溶かした 4 M, 5.50 mL, 22.01 mmol) を加えた。この反応物を 23 において 21 時間攪拌して白色の懸濁液を得た。得られた固体を濾過し、ジオキサンですすぎ洗いし、真空中で乾燥して、表題化合物をその HCl 塩 (582.6 mg, 95%) として白色の固体として得た。ESI-MS m/z [M+H] + 243.9。

【0130】

調製 10 : 4-((3-メトキシフェニル)スルホニル)ピペリジン

10

20

30

40

50

第二ステップにおいてACNの代わりに追加のクロロホルムを使用したことを除いて調製9と類似の方法で表題化合物をそのHCl塩として調製した。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 255.9。

【0131】

調製10: 4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン

ACN(12.71mL)中の4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.42g、5.08mmol)、4-フルオロベンゼンチオール(0.663mL、6.10mmol)、およびK₂CO₃(1.054g、7.62mmol)の混合物を85°Cにおいて一晩攪拌した。この反応混合物を吸引により濾過し、溶媒を除去して4-((4-フルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g、95%)を白色の固体として得た。 10

【0132】

水(16.06mL)およびMeOH(16.06mL)中に溶かした4-((4-フルオロフェニル)チオ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5g)の溶液を、室温においてOxone(登録商標)(5.92g、9.63mmol)で処理し、得られた反応混合物を6時間攪拌した。この溶液を吸引により濾過し、溶媒を除去して、4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.6g、4.66mmol、収率97%)を白色の固体として得た。

【0133】

室温においてジオキサン(238μL)中に溶かした4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(32.7mg、0.095mmol)の溶液をHCl(ジオキサン中に溶かした4M、190μL、0.762mmol)で処理し、得られた反応混合物を4時間攪拌した。溶媒を除去して表題化合物をそのHCl塩(25mg、94%)として白色の固体として得た。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 243.95。 20

【0134】

調製11: 1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン

THF(350mL)中のピペラジン(26.5g、308mmol)の混合物を70°Cに加熱し、1-(クロロメチル)-2,4-ジフルオロベンゼン(5g、30.8mmol)を加えた。この懸濁液を70°Cにおいて一晩加熱した。固体物(ピペラジン)を濾過して除き、溶媒を減圧下で除去した。その残渣をEtOAcと水との間で分配した。その有機層を乾燥し、濃縮して表題化合物(6g、92%)を得た。ESI-MS m/z [M+H]⁺ 213.04。 30

【0135】

調製12: 4-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ピペリジン

室温でTHF(33.4mL)中に溶かした4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.496g、12.03mmol)の溶液を、2-フルオロ-4-メトキシフェノール(1.181mL、10.03mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.16g、12.03mmol)で処理した。この反応混合物を0°Cに冷却し、DEAD(トルエン中40重量%、5.95mL、15.04mmol)をシリジンにより1滴ずつ加えた。得られた反応混合物を65°Cにおいて5時間、次いで室温において一晩攪拌した。ヘキサン中0%~100%EtOAcの勾配を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより4-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.78g、85%)を淡黄色の油として得た。ESI-MS m/z [M+Na]⁺ 348.2。 40

【0136】

ジオキサン(21.36mL)中に溶かした4-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.78g、8.54mmol)の溶液を、室温においてHCl(ジオキサン中に溶かした4M、21.36mL、8.5mmol)で処理し、得られた反応混合物を一晩攪拌した。DCM中5%~30%MeOH 50

の勾配を使用するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィにより表題化合物をその H C 1 塩 (1.7 g、76%) として白色の固体として得た。E S I - M S m / z [M + H] + 226.20。

【0137】

調製 13 : 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン

T H F (4.14 mL) 中に溶かした 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (250 mg、1.242 mmol) の溶液に、4 - クロロ - 2 - フルオロフェノール (0.15 mL、1.366 mmol) およびトリフェニルホスフィン (391 mg、1.491 mmol) を加えた。この混合物を 0 に冷却し、D E A D (0.81 mL、2.050 mmol) (トルエン中に溶かした 40 重量%) を 1 滴ずつ加えた。この混合物を 65 において 15 時間加熱した。この材料を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中 0 ~ 100% の E t O A c) により精製して 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (270 mg、65%) を得た。E S I - M S m / z [M + H] + 330.1。

【0138】

ジオキサン (2.73 mL) 中に溶かした 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (270 mg、0.189 mmol) の溶液に、H C 1 (ジオキサン中に溶かした 4 N、1.0 mL、4.09 mmol) を加えた。この混合物を 40 において 1.5 時間攪拌し、次いで濃縮して、表題化合物の H C 1 塩 (200 mg、92%) を白色の固体として得た。E S I - M S m / z [M + H] + 230.1。

【0139】

調製 14 : 5 - クロロ - 6 - (シクロプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニル 0 で T H F (263 mL) 中に溶かした 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 , 3 - ジカルボニル (10.48 g、52.7 mmol) の溶液に、シクロプロパンアミン (4.06 mL、57.9 mmol) を加えた。得られた鮮黄色の反応混合物を放置してゆっくり 23 まで温め、一晩攪拌した。この反応混合物を水上に注ぎ、E t O A c で (3 × 250 mL) 抽出した。有機層を一緒にし、無水 M g S O 4 上で乾燥し、濾過し、真空中で溶媒を除去した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 10 ~ 100% の E t O A c) により精製して表題化合物 (5.9 g、51.0%) を黄色の固体として得た。E S I - M S m / z [M + H] + 220.0。

【0140】

調製 15 : 5 - クロロ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリル

シクロプロパンアミンの代わりにイソプロピルアミンを使用して調製 14 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 10 ~ 100% の E t O A c) により精製して表題化合物 (収率 72%) を得た。E S I - M S m / z [M + H] + 222.0。

【0141】

調製 16 : 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸メチル

6 - プロモ - 5 - ヒドロキシピラジン - 2 - カルボン酸メチル (3 g、12.87 mmol) および P O C L 3 (40 mL) の溶液を、還流下で 3 時間加熱し、続いて氷でクエンチした。この混合物を D C M で抽出し、有機層を一緒にし、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (ヘプタン中 0 ~ 100% の E t O A c) により精製して表題化合物 (2.0 g、75%) を得た。E S I - M S m / z [M + H] + 208.0。

【0142】

調製 17 : 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル

ジオキサン (185 mL) 中に溶かした 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸メチル (5.75 g、27.8 mmol) およびプロパン - 2 - アミン (11.83 mL、139 mmol) の溶液を 23 において 2 時間攪拌した。この混合物を水およびブライ

10

20

30

40

50

ン中に注ぎ、次いで E t O A c (1 × 1 0 0 m L) および D C M (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を一緒にし、無水 M g S O 4 上で乾燥し、濾過し、溶媒を除去して、粗製の表題化合物 (5 . 7 9 g、 9 1 %) を茶色の固体として得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 2 3 0 . 9 。

【 0 1 4 3 】

調製 1 8 : 6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル イソプロパンアミンの代わりにシクロプロパンアミンを使用して調製 1 7 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。溶媒を除去することにより粗製の表題化合物 (収率 8 8 %) を白色の固体として得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 2 2 8 . 1 。

【 0 1 4 4 】

調製 1 9 : 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸 搅拌棒を備えた 5 0 m L の R B フラスコに、ジオキサン (5 0 m L) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (2 . 0 g、 8 . 7 1 m m o l) および 1 N 水酸化ナトリウム (4 3 . 5 m L 、 4 3 . 5 m m o l) を加えた。この反応混合物を 2 3 において 2 時間搅拌し、濃縮して黄色の固体を得た。この粗材料をアセトニトリル (1 0 0 m L) で粉碎し、濃 H C l を加えて p H = 3 に調整した。得られた白色の沈殿物を濾過することによって表題化合物 (2 . 2 g、 1 0 0 %) として回収した。 1 H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 2 3 (d , J = 6 . 3 5 H z , 6 H) , 2 . 5 1 (d t , J = 3 . 5 4 , 1 . 8 9 H z , 3 H) , 4 . 3 0 (d t , J = 8 . 0 5 , 6 . 4 7 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 8 . 3 0 H z , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) ; E S I - M S m / z [M + H] + 2 1 6 . 5 。

【 0 1 4 5 】

調製 2 0 : 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - N , N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド

窒素下において 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸 (1 . 3 g、 6 . 0 3 m m o l) 、ジメチルアミン塩酸塩 (0 . 5 4 1 g、 6 . 6 3 m m o l) 、 H A T U (2 . 2 9 2 g、 6 . 0 3 m m o l) 、および D I P E A (4 . 2 1 m L 、 2 4 . 1 1 m m o l) を D M F (5 0 m L) 中で混ぜ合わせた。この溶液を 2 3 において 2 時間搅拌し、ブライン (1 0 0 m L) でクエンチし、酢酸エチル (1 0 0 m L × 2) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 3 0 % の E t O A c) で精製することにより表題化合物 (0 . 9 g、 6 1 . 5 %) を得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 2 4 3 . 4 。

【 0 1 4 6 】

調製 2 1 : 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

ジメチルアミン塩酸塩の代わりにメチルアミン塩酸塩を使用して調製 2 0 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 3 0 % の E t O A c) で精製することにより表題化合物 (収率 6 4 %) を淡黄色の固体として得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 2 2 9 . 5 。

【 0 1 4 7 】

調製 2 2 : 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル M e O H (1 1 . 5 m L) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (5 3 0 m g 、 2 . 3 0 8 m m o l) の溶液に、 2 3 において N H 4 O H (2 1 . 0 m L 、 1 7 8 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を 8 0 において 1 時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 5 0 % の E t O A c) により精製して 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (3 2 6 . 5 m g 、 6 6 %) を黄色の固体として得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 2 1 5 . 0 。

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

D C M (7 . 5 9 m L) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボキサミド (3 2 6 m g 、 1 . 5 1 9 m m o l) および T E A (1 . 6 9 m L 、 1 2 . 1 5 m m o l) の溶液を、 2 3 においてシリングで 1 滴ずつ加えるトリフルオロ酢酸無水物 (0 . 8 5 8 m L 、 6 . 0 7 m m o l) で処理し、 得られたオレンジ色の反応混合物を 3 時間攪拌した。溶媒を除去した後、 残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 5 ~ 2 5 % の E t O A c) により精製して表題化合物 (3 0 0 m g 、 1 0 0 %) を黄色の固体として得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 1 9 7 . 0 。

【 0 1 4 9 】

調製 2 3 : 6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル 10
6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルの代わりに
6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルを使用して
調製 2 2 と類似の方法で表題化合物を調製、 精製した。 フラッシュカラムクロマトグラフ
イ (ヘプタン中 5 ~ 5 0 % の E t O A c) で精製することにより表題化合物 (収率 8 5 %)
を白色の固体として得た。 E S I - M S m / z [M + H] + 1 9 5 . 1 。

【 0 1 5 0 】

調製 2 4 : 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 -
イル) - N , N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド

ジオキサン (2 0 m L) 中の 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸メチル (4 0
0 m g 、 1 . 9 3 2 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 2 5 9 m g 、 3 . 8 6 m m o l) 、 お
よび 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン塩酸塩 (3 8 6 m g 、 1 . 5 4 6
m m o l) の混合物を 1 2 0 において 1 時間加熱した。 溶媒を除去した後、 残渣をフラ
ッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中 1 0 ~ 5 0 % の E t O A c) で精製して 6 -
クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン
- 2 - カルボン酸メチル (4 5 1 . 4 m g 、 6 0 . 9 %) にした。 E S I - M S m / z
[M + H] + 3 8 4 . 0 。

【 0 1 5 1 】

M e O H (1 0 m L) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェ
ノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (4 5 1 . 4 m g 、 1
. 1 7 6 m m o l) の溶液に、 1 N N a O H (3 . 5 3 m L 、 3 . 5 3 m m o l) の溶液 30
を 2 3 において加えた。 この温度でその反応混合物を 2 時間攪拌した。 M e O H を真
空中で除去し、 次いでその溶液を 1 N H C l で p H = 3 に酸性化した。 その混合物を E
t O A c (1 0 m L × 3) で抽出し、 有機層を無水 N a 2 S O 4 上で乾燥し、 濾過し、 濃
縮して粗製 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 -
イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (6 0 0 m g) を得た。 これをさらに精製することなく
使用した。 E S I - M S m / z [M + H] + 3 7 0 . 0 。

【 0 1 5 2 】

窒素下で D M F (1 0 . 0 m L) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフ
ルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (6 0 0 m g 、 1
. 6 2 m m o l) 、 ジメチルアミン塩酸塩 (2 6 5 m g 、 3 . 2 5 m m o l) 、 H A T U
(9 2 6 m g 、 2 . 4 3 m m o l) 、 および D I P E A (1 . 1 3 4 m L 、 6 . 4 9 m
m o l) の溶液を、 2 3 において 2 時間攪拌した。 溶媒を真空中で除去し、 次いで残渣を
D C M 中に溶解し、 H 2 O で洗浄し、 無水 N a 2 S O 4 上で乾燥し、 濾過した。 真空中で
溶媒を除去することにより粗製の表題化合物 (7 0 0 m g) を得た。 これをさらに精製す
ることなく使用した。 E S I - M S m / z [M + H] + 3 9 7 . 0 。

【 0 1 5 3 】

調製 2 5 : 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 -
イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル

D C M (2 0 m L) 中の 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸メチル (5 0 0 m
g 、 2 . 4 1 5 m m o l) 、 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン塩酸塩 (50
6 8 0 m g 、 2 . 7 2 m m o l) 、 および T E A (1 . 0 1 0 m L 、 7 . 2 5 m m o l) 50

の混合物を 120 において 3 時間加熱した。この混合物を水中に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を濃縮して粗製 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (950 mg, 102 %) を得た。これをさらに精製することなく次のステップで直接に使用した。E S I - M S m / z [M + H] + 383.8。

【 0154 】

M e O H (20 mL) 中の 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (800 mg, 2.085 mmol) および N H₄ O H (20 mL, 154 mmol) の混合物を 90 において 16 時間加熱した。この混合物を水中に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を濃縮して粗製 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (650 mg, 85 %) を得た。 10

【 0155 】

D C M (15 mL) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボキサミド (250 mg, 0.678 mmol) および T E A (0.425 mL, 3.05 mmol) の溶液に T F A A (0.192 mL, 1.356 mmol) を 0 において 1 滴ずつ加えた。次いでこの反応溶液を 2 時間放置して 23 まで温めた。この混合物を水中に注ぎ、D C M で抽出した。有機層を真空中で濃縮して粗製の表題化合物 (220 mg, 93 %) にした。E S I - M S m / z [M + H] + 350.8。 20

【 0156 】

調製 26 : 6 - クロロ - 5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル

反応基質として 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸エステルおよび 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン塩酸塩を使用して 25 の調製と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘブタン中 20 % の E t O A c) により精製して表題化合物 (収率 66.7 %) を黄色の油として得た。E S I - M S m / z [M + H] + 368.8。

【 0157 】

調製 27 : 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル 30

反応基質として 5 , 6 - ジクロロピラジン - 2 - カルボン酸エステルおよび 4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン塩酸塩を使用して 25 の調製と類似の方法で表題化合物を調製、精製して 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルをそのフリーベース (3 ステップ全体にわたって収率 30 %) として得た。

【 0158 】

調製 28 および 29 : (S) - 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルおよび (R) - 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル 40

上記ステップからのラセミ体 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (240 mg, 0.654 mmol) をキラル S F C 分離によって分離して、(S) - 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (120 mg, 50.0 %) および (R) - 6 - クロロ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (100 mg, 41.7 %) を得た。

【 0159 】

調製 30 : 3 , 6 - ジクロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリ 50

ル

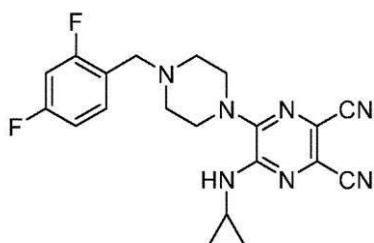
窒素下で0 ℃においてジオキサン(20mL)中に溶かした3,5,6-トリクロロピラジン-2-カルボニトリル(5g、23.99mmol)の溶液に、プロパン-2-アミン(4.09mL、48.0mmol)を加えた。この反応溶液を23 ℃において4時間攪拌し、次いでブライン(300mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。有機層を一緒にし、無水MgSO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘプタン中5~30%のEtOAc)により精製して表題化合物(5g、90%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)
ppm 1.23(d, J=6.83Hz, 6H) 4.22(dt, J=8.05, 6.47Hz, 1H) 8.27(d, J=7.81Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]₊ 231.0。 10

【0160】

実施例1: 5-(シクロプロピルアミノ)-6-(4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル

【0161】

【化4】



20

【0162】

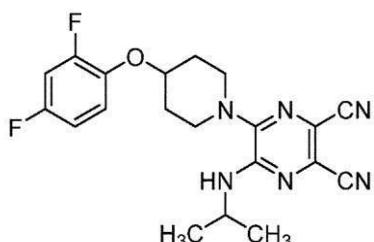
DCM(16.1mL)中に溶かした1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン塩酸塩(400mg、1.608mmol)、5-クロロ-6-(シクロプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル(353mg、1.608mmol)、およびDIPA(702μL、4.02mmol)の溶液を23 ℃において4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(DCM中0~10%のMeOH)により精製して表題化合物(456mg、71.7%)を黄色の固体として得た。ESI-MS m/z [M+H]₊ 396.0。 30

【0163】

実施例2: 5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピベリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル

【0164】

【化5】



40

【0165】

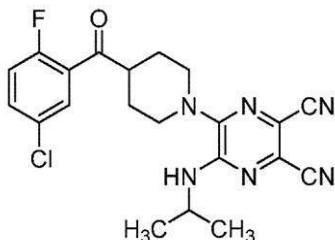
反応基質として4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピベリジン塩酸塩および5-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリルを使用して実施例1と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。溶媒を真空中で除去した後、粗生成物(収率99%)を得た。これをさらに精製することなく使用した。 50

【0166】

実施例3：5-(4-(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル

【0167】

【化6】



10

【0168】

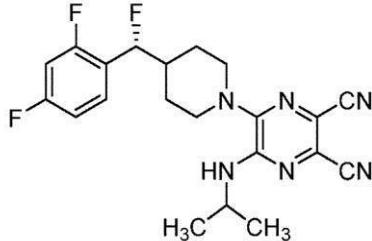
反応基質として(5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ピペリジン-4-イル)メタノン塩酸塩および5-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリルを使用して実施例1と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。溶媒を真空中で除去して粗製の表題化合物を得た。これをさらに精製することなく使用した。E S I - M S $m/z [M + H]^+ 427.0$ 。

【0169】

実施例4：(R)-5-(4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル

【0170】

【化7】



20

30

【0171】

反応基質として(R)-5-(4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン塩酸塩および5-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリルを使用して実施例1と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。溶媒の除去により粗製の表題化合物(収率96%)を黄色の固体として得た。これをさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。E S I - M S $m/z [M + H]^+ 415.0$ 。

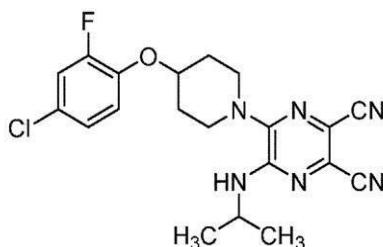
【0172】

実施例5：5-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル

【0173】

40

【化8】



【0174】

0においてDCM(7.5mL)中に溶かした5,6-ジクロロピラジン-2,3-ジカルボニトリル(150mg、0.754mmol)の溶液に、プロパン-2-アミン(64.8μL、0.754mmol)、続いてDIPSEA(395μL、2.261mmol)をゆっくり加えた。その反応溶液をこの温度において1時間攪拌し、次いで4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン塩酸塩(281mg、1.055mmol)を加えた。この反応混合物を0において2時間攪拌し、次いで23まで2時間温めた。溶媒を真空中で除去した後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘプタン中0~60%のEtOAc)により精製して、そのフリーベースの表題化合物(212mg、67.8%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.20(d, J=6.35Hz, 6H), 1.83(dt, J=12.63, 8.45, 8.45, 3.66Hz, 2H), 2.05(ddd, J=9.64, 6.71, 3.66Hz, 2H), 3.23(ddd, J=12.94, 9.03, 3.42Hz, 2H), 3.54-3.63(m, 2H), 4.15-4.25(m, 1H), 4.70(dt, J=7.81, 3.91Hz, 1H), 7.22(dq, J=8.85, 1.44Hz, 1H), 7.29-7.36(m, 1H), 7.39-7.49(m, 2H), 8.10-8.10(m, 1H) ESI-MS m/z [M+H]⁺ 414.85。

10

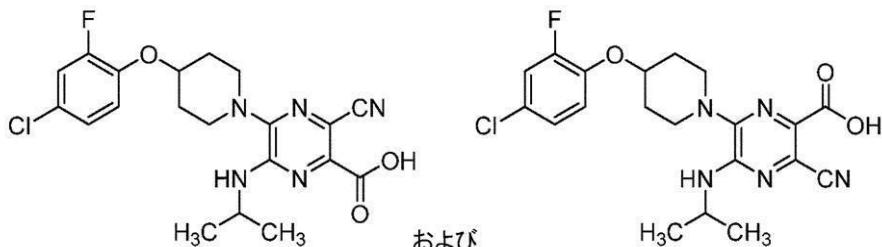
【0175】

実施例6: 5-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-3-シアノ-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸および6-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-3-シアノ-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸

30

【0176】

【化9】



40

【0177】

MeOH(1.0mL)およびジオキサン(2.0mL)中に溶かした5-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2,3-ジカルボニトリル(150mg、0.362mmol)の溶液に、KOHの2N溶液(0.362mL、0.723mmol)を加えた。この反応溶液を23において4時間攪拌した。次いで1N HCl溶液3.0mLを加えてpH=1~2に調整した。攪拌を2時間続けた。溶媒混合物を真空中で除去した後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘプタン中10~60%のEtOAc)により精製して

50

、5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルおよび6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルの混合物(148mg、91%)を黄色の油として得た。[M + H] + 447.9。

【0178】

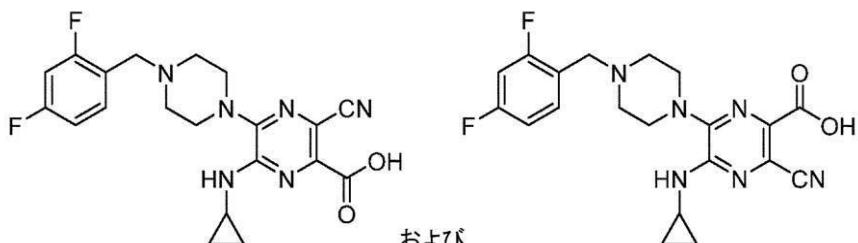
5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルおよび6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル(132mg、0.295mmol)の混合物のジオキサン(2.0mL)中に溶かした溶液に、KOHの2N溶液(184 μ L、0.368mmol)を加えた。この反応混合物を23において2時間攪拌した。次いで1N HCl溶液を使用してpH = 3 ~ 4に調整した。溶媒混合物を真空中で除去した後、表題化合物の混合物(154mg、所望の生成物のうちの83重量%)を得た。これを高真空中で5時間乾燥し、さらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。ESI-MS m/z [M + H] + 433.9。

【0179】

実施例7: 3 - シアノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸および3 - シアノ - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸 20

【0180】

【化10】



30

【0181】

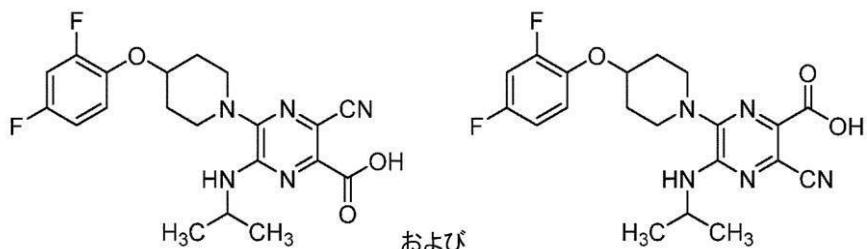
5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2,3 - ジカルボニトリルの代わりに5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2,3 - ジカルボニトリルを使用して実施例6と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。この表題化合物は2種類の位置異性体の粗混合物として得られ、これらをさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。ESI-MS m/z [M + H] + 415.0。

【0182】

実施例8: 3 - シアノ - 5 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸および3 - シアノ - 6 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸 40

【0183】

【化11】



【0184】

10

5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリルの代わりに 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリルを使用して実施例 6 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。この表題化合物は 2 種類の位置異性体の粗混合物として得られ、これらをさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

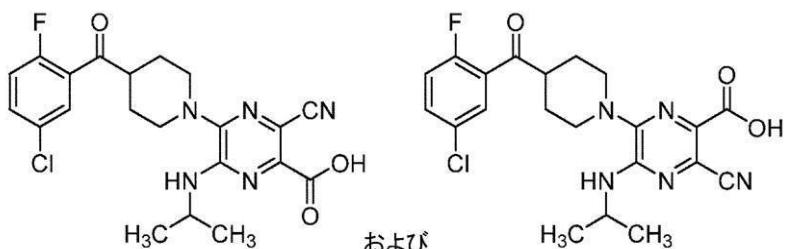
【0185】

実施例 9 : 5 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸および 6 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸

20

【0186】

【化12】



30

【0187】

5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリルの代わりに 5 - (4 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリルを使用して実施例 6 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。この表題化合物は 2 種類の位置異性体の粗混合物として得られ、これらをさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。 E S I - M S m / z [M + H] + 446 . 0 。

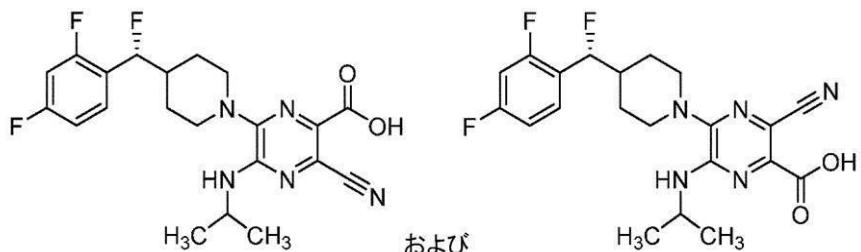
【0188】

40

実施例 10 : (R) - 3 - シアノ - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸および (R) - 3 - シアノ - 6 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸

【0189】

【化13】



【0190】

10

5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリルの代わりに (R) - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 , 3 - ジカルボニトリルを使用して実施例 6 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。この表題化合物は 2 種類の位置異性体の粗混合物 (1 : 1) (収率 83 %) として得られ、これらをさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

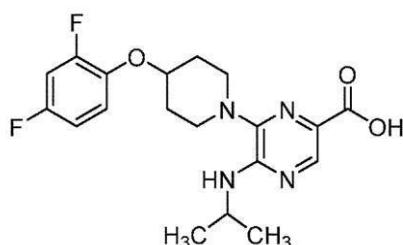
【0191】

実施例 11 : 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸

20

【0192】

【化14】



30

【0193】

DMSO (10 mL) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (300 mg, 1.306 mmol) および 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン (418 mg, 1.959 mmol) の攪拌溶液に、 TEA (0.55 mL, 3.92 mmol) を 1 滴ずつ加えた。得られた混合物を 120 °C において 5 時間攪拌した。この混合物を水中に注ぎ、 EtOAc で抽出した。有機層を濃縮して 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルを得た。これをさらに精製することなく使用した。 ESI - MS m/z [M + H] + 407.0 。

【0194】

40

MeOH (10 mL) 中に溶かした 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (350 mg, 0.861 mmol) の溶液に、 2N NaOH 溶液 (20 mL) を加えた。得られた溶液を 23 °C において 12 時間攪拌した。この反応溶液を真空中で濃縮し、 次いで水 (10 mL) 中に注ぎ、 2N HCl で酸性化して pH = 3 に調整し、 次いで EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。一緒にした有機層を無水 Na2SO4 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮して粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中 10 ~ 70 % EtOAc) で精製することにより表題化合物 (280 mg, 83 %) を黄色の油として得た。 ESI - MS m/z [M + H] + 393.0 。

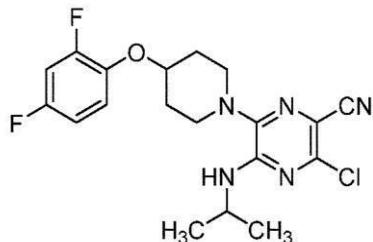
【0195】

50

実施例 12 : 3 - クロロ - 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル

【0196】

【化15】



10

【0197】

トルエン (10 mL) 中の 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ピナフタレン (4 . 31 g 、 6 . 92 mmol) 、ジアセトキシパラジウム (0 . 777 g 、 3 . 46 mmol) 、 Cs_2CO_3 (16 . 92 g , 51 . 9 mmol) 、 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン塩酸塩 (6 . 48 g , 26 . 0 mmol) 、 および 3 , 6 - ジクロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (4 g , 17 . 31 mmol) の混合物を、電子レンジ中で 100 において 30 分間加熱した。この反応は、8 バッチについて同一量で、かつ同一条件下で繰り返された。これらバッチを一緒にし、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 10 ~ 30 % の EtOAc) により精製し、続いて SFC により精製して表題化合物 (900 mg , 13 %) を固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz , DMSO - d6) ppm 1 . 21 (d , J = 6 . 35 Hz , 6 H) , 1 . 62 - 1 . 83 (m , 2 H) , 1 . 96 - 2 . 13 (m , 2 H) , 3 . 45 - 3 . 62 , (m , 2 H) , 3 . 98 (ddd , J = 13 . 30 , 6 . 47 , 3 . 66 Hz , 2 H) , 4 . 17 (dd , J = 14 . 16 , 6 . 35 Hz , 1 H) , 4 . 60 (dt , J = 7 . 81 , 3 . 91 Hz , 1 H) , 6 . 94 - 7 . 10 (m , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 39 (m , 2 H) , 7 . 47 (d , J = 7 . 81 Hz , 1 H) . ESI - MS m / z [M + H] + 408 . 4 。

20

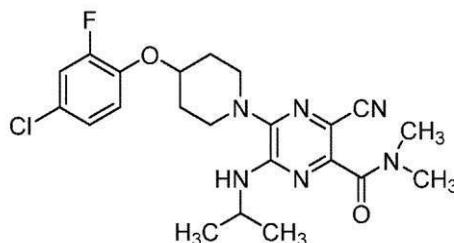
【0198】

30

実施例 13 : 5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) - N , N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【0199】

【化16】



40

【0200】

5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸および 6 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボン酸 (50 mg , 0 . 096 mmol) の混合物の DMF (0 . 96 mL) 中に溶かした溶液に、HATU (36 . 4 mg , 0 . 096 mmol) および DIPPEA (50 . 1 μ L , 0 . 287 mmol) を 23 において加えた。

50

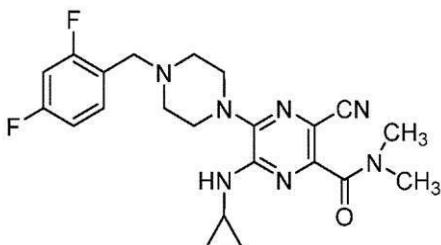
その反応溶液を 10 分間攪拌した後、ジメチルアミン (96 μ L、0.191 mmol) を加えた。次いでその得られた溶液を 23 において 2 時間攪拌した。粗生成物を、方法 A を使用する HPLC により精製し、続いて SFC により精製して、表題化合物のそのフリー-ベース (5.4 mg、12%) を黄色固体のフィルムとして得た。 1 H NMR (500 MHz, メタノール-*d*4) ppm 1.28 (d, *J* = 6.35 Hz, 6 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.12 - 3.19 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 4.30 (s p t, *J* = 6.59 Hz, 1 H), 4.59 (t t, *J* = 7.38, 3.60 Hz, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H) ESI-MS m/z [M + H]⁺ 460.9。 10

【0201】

実施例 14 : 3 - シアノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【0202】

【化17】



【0203】

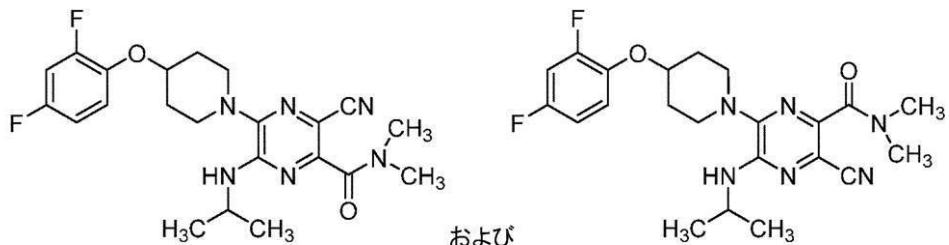
基質として 3 - シアノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸および 3 - シアノ - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボン酸の混合物を使用して実施例 13 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。表題化合物は、そのフリー-ベースとして白色の固体として得られた (収率 11%)。 1 H NMR (500 MHz, メタノール-*d*4) ppm 0.61 - 0.69 (m, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 2 H), 2.81 (t t, *J* = 7.20, 3.78 Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.12 - 3.29 (m, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 3.36 - 4.00 (m, 6 H), 4.49 (s, 2 H), 7.09 - 7.28 (m, 2 H), 7.67 (t d, *J* = 8.54, 6.35 Hz, 1 H) ESI-MS m/z [M + H]⁺ 442.0。 30

【0204】

実施例 15 および 16 : 3 - シアノ - 5 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミドおよび 3 - シアノ - 6 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N, N - ジメチルピラジン - 2 - カルボキサミド 40

【0205】

【化18】



【0206】

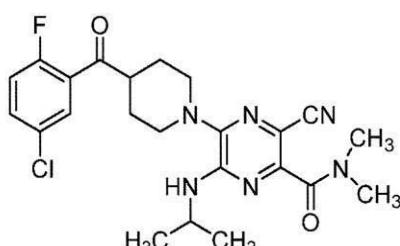
基質として3-シアノ-5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸および3-シアノ-6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸の混合物を使用して実施例13と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。粗材料を、方法Aを使用するHPLC、続いてSFC分離により精製して、3-シアノ-5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(収率14.5%)を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d4) ppm 1.23-1.30 (m, 6H) 1.86-2.00 (m, 3H) 2.06-2.17 (m, 2H) 2.98-3.17 (m, 7H) 3.46-3.54 (m, 1H) 3.58-3.66 (m, 1H) 4.21-4.34 (m, 1H) 4.50 (td, J = 7.44, 3.66 Hz, 1H) 6.83-6.90 (m, 1H) 6.95-7.03 (m, 1H) 7.14-7.22 (m, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 445.0。また3-シアノ-6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(収率2.0%)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d4) ppm 1.27 (d, J = 6.83 Hz, 6H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.03-2.19 (m, 2H), 3.02-3.18 (m, 6H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.49-3.70 (m, 2H), 4.25 (t, J = 6.35 Hz, 1H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.77-6.93 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 11.35, 8.42, 3.17 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.28, 5.37 Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 445.4。

【0207】

実施例17: 5-(4-(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)-3-シアノ-6-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

【0208】

【化19】



【0209】

基質として5-(4-(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)-3-シアノ-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸および6-(4

10

20

30

30

40

50

- (5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)-3-シアノ-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸の混合物を使用して実施例13と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。表題化合物を、方法Bを使用するHPLCにより精製して、そのTFA塩(収率44%)を灰色がかった白色の固体として得た。 ¹⁰
¹H NMR (500 MHz, メタノール-d4) ppm 1.22-1.29 (m, 6 H) 1.85-1.96 (m, 2 H) 1.96-2.06 (m, 2 H) 2.89-2.97 (m, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.09-3.15 (m, 3 H) 3.33-3.41 (m, 1 H) 3.58-3.65 (m, 2 H) 4.28 (t, J = 6.35 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J = 10.25, 8.79 Hz, 1 H) 7.57-7.63 (m, 1 H) 7.73-7.78 (m, 1 H) ESI-MS m/z [M+H]⁺ 473.0.

【0210】

実施例18：(R)-3-シアノ-5-(4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2-ジメチルアミノ)エチル)-6-(イソプロピルアミノ)-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【0211】

【化20】



10

20

【0212】

反応基質として化合物(R)-3-シアノ-5-(4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸および(R)-3-シアノ-6-(4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸(1:1)と、N1,N1,N2-トリメチルエタン-1,2-ジアミンの混合物を使用して実施例13と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。 ³⁰
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.27 (d, J = 5.2 Hz, 6 H), 1.57-1.60 (m, 2 H), 3.57 (br. s., 8 H), 4.48 (s, 2 H), 4.66 (quin, J = 6.59 Hz, 1 H), 7.11-7.24 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (td, J = 8.54, 6.35 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 518.1。

【0213】

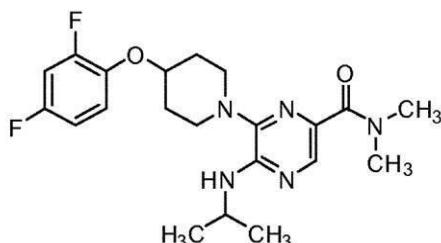
実施例19：6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド ⁴⁰

【0214】

30

40

【化21】



【0215】

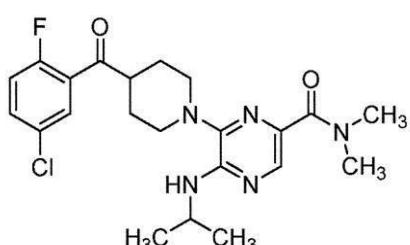
ジオキサン(2.0 mL)中の6-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(50 mg、0.206 mmol)、DIPSEA(0.144 mL、0.824 mmol)、および4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン塩酸塩(103 mg、0.412 mmol)の混合物を、電子レンジ中で180において4時間加熱した。この混合物を、方法Aを使用するHPLCにより精製して、そのTFA塩(10 mg、12%)を黄色のフィルムとして得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.21(d, J = 6.35 Hz, 6 H), 1.77-1.97(m, 2 H), 2.07(br. s., 2 H), 2.81-3.00(m, 2 H), 3.15(d, J = 19.53 Hz, 2 H), 3.38(m, 6 H), 4.22(dd, J = 14.40, 6.59 Hz, 1 H), 4.54(dt, J = 7.93, 4.09 Hz, 1 H), 6.11(d, J = 8.30 Hz, 1 H), 6.93-7.08(m, 1 H), 7.21-7.43(m, 2 H), 8.01(s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 420.4。¹⁰

【0216】

実施例20：6-(4-(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

【0217】

【化22】



【0218】

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン塩酸塩の代わりに(5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ピペリジン-4-イル)メタノールを使用して実施例19と類似の方法で6-(4-((5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミドを調製、精製した。方法Aを使用するHPLCにより精製して、6-(4-((5-クロロ-2-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミドをそのTFA塩(47 mg、85%)として白色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.09-1.29(m, 6 H), 1.36(d, J = 12.69 Hz, 1 H), 1.48-1.72(m, 2 H), 1.81(d, J = 12.20 Hz, 1 H), 2.53-2.55(m, 2 H), 2.94(s, 3 H), 3.10(s, 3 H), 3.31-3.48(m, 2 H), 4.19(dd, J = 14.40, 6.59 Hz, 1 H), 4.65(d, J = 6.35 Hz, 1 H), 5.98(d, J = 8.30 Hz, 1 H);¹¹³⁰

H) 7 . 1 5 - 7 . 3 2 (m , 1 H) 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (m , 1 H) 7 . 4 8 (d d , J = 6 . 1 0 , 2 . 6 9 H z , 1 H) 7 . 9 8 (s , 1 H) . ; E S I - M S m / z [M + H] + 4 5 0 . 3 。

【 0 2 1 9 】

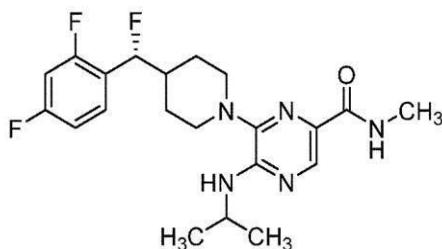
D C M (5 m L) 中に溶かした 6 - ((4 - ((5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N , N - デス - マーチンペリヨージナン (9 9 m g , 0 . 0 9 3 m m o l) の溶液に、デス - マーチンペリヨージナン (9 9 m g , 0 . 2 3 3 m m o l) を加えた。この反応溶液を 2 3 において 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、方法 A を使用する H P L C により 2 回精製して、表題化合物をその T F A 塩 (0 . 5 m g , 1 . 0 %) として透明なフィルムとして得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 1 . 2 9 (m , 6 H) , 1 . 9 3 (m , 2 H) , 2 . 0 2 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 1 6 (m , 2 H) , 3 . 3 3 - 3 . 3 4 (m , 6 H) , 4 . 3 3 (m , 1 H) , 4 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 7 4 (m , 2 H) , 8 . 0 7 (s , 1 H) ; E S I - M S m / z [M + H] + 4 5 0 . 3 。

【 0 2 2 0 】

実施例 2 1 : (R) - 6 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 2 1 】

【 化 2 3 】



【 0 2 2 2 】

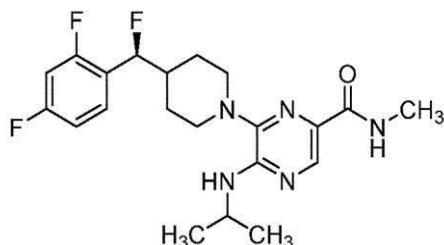
反応基質として (R) - 4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン塩酸塩および 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミドを使用して実施例 1 9 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。表題化合物は、その T F A 塩 (収率 1 1 %) として白色の固体として得られた。 1 H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d 6) p p m 1 . 2 0 (d , J = 6 . 3 5 H z , 6 H) , 1 . 3 4 (d , J = 1 2 . 6 9 H z , 1 H) , 1 . 4 9 - 1 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (d , J = 1 2 . 2 0 H z , 1 H) , 2 . 0 9 (b r . s . , 1 H) , 2 . 6 0 - 2 . 7 6 (m , 2 H) , 2 . 7 7 (d , J = 4 . 8 8 H z , 3 H) , 3 . 2 2 - 3 . 5 5 (m , 2 H) , 4 . 2 0 - 4 . 2 4 (m , 1 H) , 5 . 4 5 - 5 . 6 8 (m , 1 H) , 6 . 1 3 (d , J = 8 . 3 0 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (t , J = 8 . 3 0 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (t , J = 1 0 . 0 1 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 4 . 8 8 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) ; E S I - M S m / z [M + H] + 4 2 2 . 2 。

【 0 2 2 3 】

実施例 2 2 : (S) - 6 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - N - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 2 4 】

【化24】



【0225】

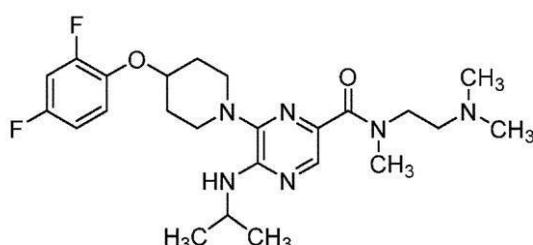
反応基質として(S)-4-((2,4-ジフルオロフェニル)フルオロメチル)ピペリジン塩酸塩および6-クロロ-5-(イソプロピルアミノ)-N-メチルピラジン-2-カルボキサミドを使用して実施例19と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。表題化合物は、そのTFA塩(収率14%)として白色の固体として得られた。1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm 1.20 (d, J = 6.35 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 11.72 Hz, 1H), 1.49 - 1.78 (m, 2H), 1.93 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 2.76 - 2.77 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.42 - 3.45 (m, 2H), 4.19 - 4.26 (m, 1H), 5.42 - 5.69 (m, 1H), 6.12 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.11 - 7.27 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 7.94 (d, J = 4.88 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H); ESI-MS m/z [M + H] + 422.2。

【0226】

実施例23: 6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)-エチル)-5-(イソプロピルアミノ)-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

【0227】

【化25】



【0228】

THF (5 mL) 中に溶かした 6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボン酸 (65 mg, 0.166 mmol)、N1, N1, N2-トリメチルエタン-1, 2-ジアミン (16.93 mg, 0.166 mmol)、およびHATU (126 mg, 0.331 mmol) の溶液に、DIPEA (0.02 mL, 0.13 mmol) を加えた。得られた溶液を 23 において 1 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (10 mL) で抽出し、水 (10 mL) およびブライン (2 × 10 mL) で洗浄した。一緒にした有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。50:1~2:1 の DCM / MeOH で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製して、表題化合物 (70 mg, 89%) を白色の固体として得た。1H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.27 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.57 - 1.60 (m, 2H), 3.57 (br. s., 8H), 4.48 (s, 2H), 4.66 (quin, J = 6.59 Hz,

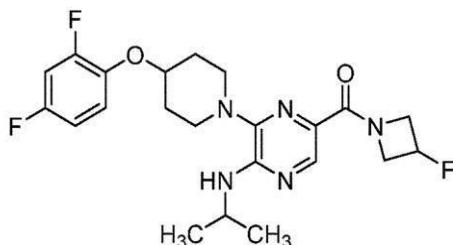
z, 1 H), 7.11 - 7.24 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (td, J = 8.54, 6.35 Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 477.1.

【0229】

実施例24：(6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-イル)(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メタノン

【0230】

【化26】



10

【0231】

N1, N1, N2-トリメチルエタン-1,2-ジアミンの代わりに3-フルオロアゼチジン塩酸塩を使用して実施例23と類似の方法で表題化合物を調製した。方法Bを使用するHPLCにより精製して、表題化合物のそのTFA塩(収率67.5%)を黄白色の半固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm 1.16 - 1.30 (m, 6 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 2.09 (br. s., 2 H) 2.91 (d, J = 9.28 Hz, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.34 (br. s., 1 H) 3.96 - 4.09 (m, 1 H) 4.21 - 4.42 (m, 2 H) 4.51 - 4.64 (m, 2 H) 4.83 - 4.95 (m, 1 H) 5.32 - 5.52 (m, 1 H) 6.33 (d, J = 8.30 Hz, 1 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 7.24 - 7.39 (m, 2 H) 8.24 - 8.30 (m, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 450.0.

20

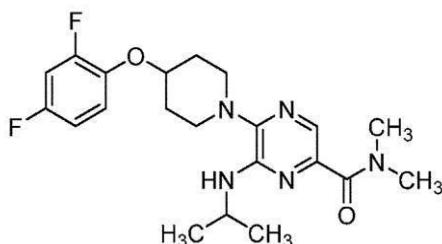
【0232】

実施例25：5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-6-(イソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

30

【0233】

【化27】



40

【0234】

ジオキサン(2.0 mL)中に溶かした6-クロロ-5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド(300 mg、0.756 mmol)、プロパン-2-アミン(89 mg、1.512 mmol)、およびDIPPEA(391 mg、3.02 mmol)の溶液を、マイクロ波照射下で140 °Cにおいて1時間加熱した。この反応混合物を濾過し、方法Bを使用するHPLCにより精製して、表題化合物のそのTFA塩(29 mg、9.1%)を灰色がかかった白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm 1.16 - 1.22 (m, 6 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 2.02 - 2.11 (m,

50

2 H) 2 . 9 1 - 3 . 0 0 (m , 5 H) 3 . 0 4 (s , 3 H) 3 . 3 9 (d , J = 3 . 9 1 H z , 2 H) 4 . 0 7 - 4 . 1 6 (m , 1 H) 4 . 5 5 (t t , J = 8 . 0 5 , 3 . 9 1 H z , 1 H) 5 . 8 1 (d , J = 7 . 8 1 H z , 1 H) 6 . 9 9 - 7 . 0 6 (m , 1 H) 7 . 2 5 - 7 . 3 7 (m , 2 H) 7 . 5 9 - 7 . 6 3 (m , 1 H) ; E S I - M S m / z [M + H] + 4 2 0 . 0 。

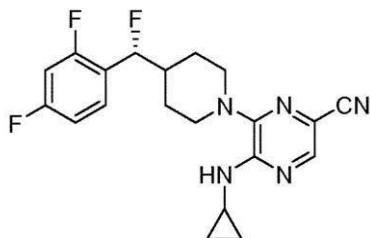
【0235】

実施例 2 6 : (R) - 5 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル

【0236】

【化28】

10



【0237】

ジオキサン (0 . 3 4 m L) 中に溶かした 6 - クロロ - 5 - (シクロプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (2 m g 、 1 0 . 2 8 μ m o l) 、 (R) - 4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン塩酸塩 (4 1 . 1 m g 、 0 . 1 5 5 m m o l) 、および D I P E A (2 6 . 6 m g 、 0 . 2 0 6 m m o l) の溶液を、 1 2 0 において 1 0 時間加熱した。この混合物を、方法 A を使用する H P L C により精製して、表題化合物のその T F A 塩 (収率 4 0 . 6 %) を茶色の固体として得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 0 . 6 7 - 0 . 7 0 (m , 2 H) , 0 . 8 8 - 0 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 4 3 - 1 . 4 5 (m , 1 H) , 1 . 4 2 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 9 9 - 2 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 0 8 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 2 . 7 0 - 2 . 8 0 (m , 3 H) , 3 . 3 2 - 3 . 6 0 (m , 2 H) , 5 . 4 8 (d d , J = 4 2 . 2 , 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 9 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 4 (m , 1 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) ; E S I - M S m / z [M + H] + 3 8 8 . 3 。

20

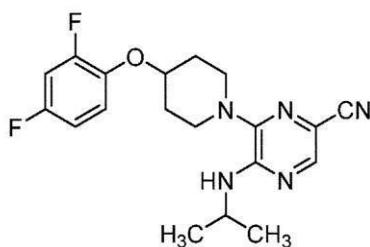
【0238】

実施例 2 7 : 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル

【0239】

【化29】

30



40

【0240】

反応基質として 6 - クロロ - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリルおよび 4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン塩酸塩を使用して実施例 2 6 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。方法 A を使用する H P L C により精製して、その T F A 塩 (収率 5 0 . 0 %) を白色の固体として得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z , 400-500 M H z)

50

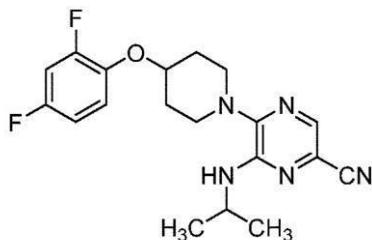
z, メタノール - d 4) ppm 1.27 - 1.33 (m, 6 H), 1.97 - 2.05 (m, 2 H), 2.13 - 2.22 (m, 2 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 3.45 - 3.51 (m, 2 H), 4.42 - 4.45 (m, 1 H), 4.50 - 4.53 (m, 1 H), 6.91 - 7.01 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M + H]⁺ + 374.3.

【0241】

実施例 28 : 5 - (4 - (2, 4 -ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル

【0242】

【化30】



【0243】

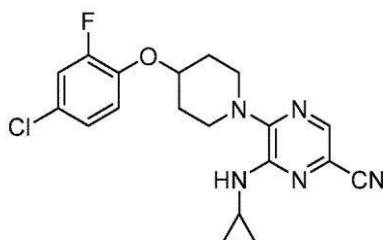
DSMO (5.0 mL) 中の 6 - クロロ - 5 - (4 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (150 mg, 0.428 mmol)、プロパン - 2 - アミン (0.728 mL, 8.55 mmol)、および T E A (0.596 mL, 4.28 mmol) の混合物を 80 °C において 16 時間加熱した。この混合物を水中に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘプタン中 10 ~ 100 % の EtOAc) により精製して表題化合物 (53.7 mg, 33.6 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.89 - 1.86 (m, 2 H), 2.16 - 2.07 (m, 2 H), 3.10 - 3.06 (m, 2 H), 3.51 - 3.48 (m, 2 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 4.49 - 4.47 (m, 1 H), 5.23 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.99 - 6.89 (m, 1 H), 7.01 - 7.00 (m, 1 H), 7.18 - 7.13 (m, 1 H). ESI-MS m/z [M + H]⁺ + 373.8.

【0244】

実施例 29 : 5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (シクロプロピルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル

【0245】

【化31】



【0246】

反応基質として 6 - クロロ - 5 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリルおよびシクロプロパンアミンを使用して実施例 28 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。表題化合物をそのフリー-ベース (収率 52 %) として白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

10

20

30

40

50

3) p p m 0 . 5 3 - 0 . 5 6 (m , 2 H) 0 . 8 6 - 0 . 9 1 (m , 2 H) 1 . 9 4 (d d t , J = 1 7 . 3 3 , 7 . 4 4 , 3 . 7 2 , 3 . 7 2 H z , 2 H) 2 . 0 5 - 2 . 1 3 (m , 2 H) 2 . 7 4 - 2 . 7 9 (m , 1 H) 3 . 0 8 - 3 . 1 4 (m , 2 H) 3 . 4 6 - 3 . 5 2 (m , 3 H) 4 . 4 6 (t t , J = 7 . 2 6 , 3 . 4 8 H z , 1 H) 5 . 1 2 (b r . s . , 1 H) 6 . 9 3 - 6 . 9 7 (m , 1 H) 7 . 0 3 - 7 . 0 6 (m , 1 H) 7 . 1 2 (d d , J = 1 0 . 7 4 , 2 . 4 4 H z , 1 H) 7 . 9 2 (s , 1 H) . E S I - M S m / z [M + H] + 3 8 7 . 9 .

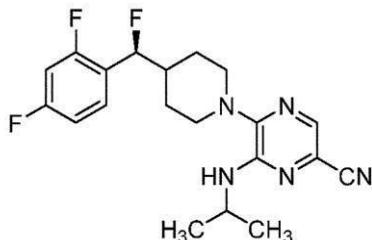
【 0 2 4 7 】

実施例 3 0 : (S) - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル

10

【 0 2 4 8 】

【 化 3 2 】



【 0 2 4 9 】

20

6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルの代わりに、基質として (S) - 6 - クロロ - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルを使用して実施例 2 8 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。その表題化合物を H P L C により精製して、その H C 1 塩 (収率 1 4 . 2 %) を白色の固体として得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 1 . 2 5 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 6 - 1 . 4 4 (m , 1 H) , 1 . 6 7 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 2 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 7 6 - 3 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 5 . 5 0 (d d , J = 4 8 , 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 6 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) . E S I - M S m / z [M + H] + 3 8 9 . 9 .

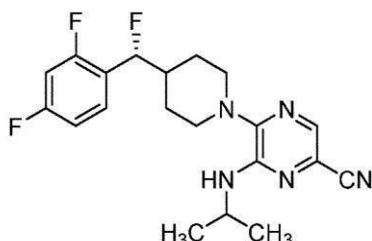
30

【 0 2 5 0 】

実施例 3 1 : (R) - 5 - (4 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル

【 0 2 5 1 】

【 化 3 3 】



40

【 0 2 5 2 】

6 - クロロ - 5 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルの代わりに、基質として (R) - 6 - クロロ - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロフェニル) フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルを使用して実施例 2 8 と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。そ

50

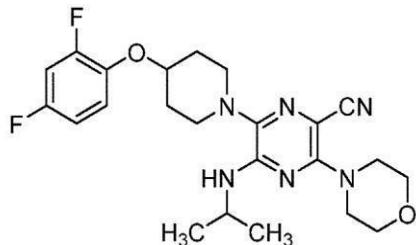
の表題化合物を H P L C により精製して、その H C 1 塩（収率 2 9 . 7 %）を白色の固体として得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 1 . 2 5 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 6 - 1 . 4 4 (m , 1 H) , 1 . 6 7 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 2 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 7 6 - 3 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 5 . 5 0 (d d , J = 4 8 , 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 6 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) . E S I - M S m / z [M + H] + 3 8 9 . 9 。

【 0 2 5 3 】

実施例 3 2 : 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - モルホリノピラジン - 2 - カルボニトリル 10

【 0 2 5 4 】

【 化 3 4 】



20

【 0 2 5 5 】

トルエン (1 0 m L) 中で 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ピナフタレン (1 2 . 2 1 m g 、 0 . 0 2 0 m m o l) 、 ディセトキシパラジウム (2 . 2 0 2 m g 、 9 . 8 1 μ m o l) 、 C s 2 C O 3 (4 7 . 9 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l) 、 3 - クロロ - 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (2 0 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) 、 およびモルホリン (8 . 5 4 m g 、 0 . 0 9 8 m m o l) を混ぜ合わせた。この反応混合物を電子レンジ中で 1 2 0 において 1 時間加熱した。この反応混合物を濾過し、方法 A を使用する H P L C により精製して、表題化合物をその T F A 塩 (4 m g 、 1 8 %) として黄褐色のフィルムとして得た。 1 H N M R (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) p p m 1 . 1 2 - 1 . 3 7 (m , 6 H) , 1 . 9 4 (t d , J = 8 . 5 4 , 4 . 3 9 H z , 2 H) , 2 . 0 4 - 2 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 8 8 (d d d , J = 1 2 . 3 3 , 8 . 9 1 , 3 . 1 7 H z , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 5 3 - 3 . 6 7 (m , 4 H) , 3 . 7 3 - 3 . 8 6 (m , 4 H) , 4 . 1 5 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 4 . 3 7 - 4 . 5 0 (m , 1 H) , 6 . 8 0 - 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 9 8 (d d d , J = 1 1 . 3 5 , 8 . 6 7 , 2 . 9 3 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (t d , J = 9 . 2 8 , 5 . 3 7 H z , 1 H) ; E S I - M S m / z [M + H] + 4 5 9 . 4 。

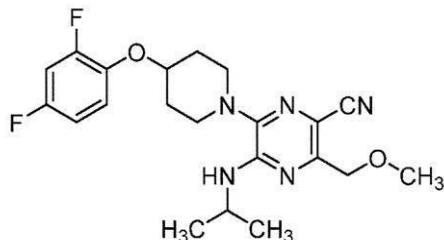
30

【 0 2 5 6 】

実施例 3 3 : 6 - (4 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - (イソプロピルアミノ) - 3 - (メトキシメチル) ピラジン - 2 - カルボニトリル 40

【 0 2 5 7 】

【化35】



【0258】

ジオキサン(1.0mL)中で3-クロロ-6-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル(50mg、0.123mmol)、PdCl₂(dppf)(8.97mg、0.012mmol)、メトキシメチルトリフルオロホウ酸カリウム(74.5mg、0.490mmol)、および2N Na₂CO₃(0.5mL)を混ぜ合わせた。この反応混合物を電子レンジ中で130において30分間加熱した。反応混合物を濾過し、方法Aを使用するHPLCにより2回精製して、表題化合物をそのTFA塩(6mg、10%)として黄色のフィルムとして得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d4)ppm 1.27(d, J=6.35Hz, 6H) 1.87-2.04(m, 2H) 2.08-2.20(m, 2H) 3.05(ddd, J=12.45, 8.54, 3.42Hz, 2H) 3.37-3.50(m, 2H) 4.28-4.41(m, 1H) 4.43-4.53(m, 3H) 6.80-6.93(m, 1H) 6.98(ddd, J=11.35, 8.66, 2.93Hz, 1H) 7.17(td, J=9.28, 5.37Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 418.4。

10

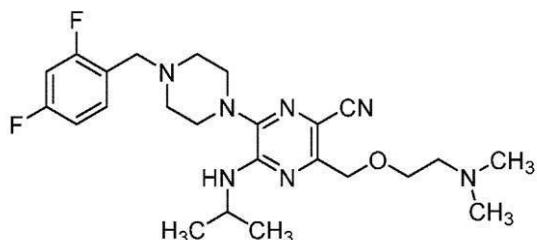
【0259】

実施例34: 6-(4-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)メチル)-5-(イソプロピルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル

【0260】

【化36】

30



【0261】

メトキシメチルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりに2-(ジメチルアミノ)エトキシメチルトリフルオロホウ酸カリウムを使用して実施例33と類似の方法で表題化合物を調製、精製した。表題化合物をそのTFA塩(収率2%)として透明なフィルムとして得た。¹H NMR(500MHz,メタノール-d4)ppm 1.26-1.29(m, 6H), 2.94(s, 6H), 3.24-3.46(m, 6H), 3.67(s, 2H), 3.95-3.97(m, 2H), 4.38-4.39(m, 1H), 4.47(s, 2H), 4.65-4.68(m, 4H), 7.12-7.30(m, 2H), 7.67(d, J=6.35Hz, 1H); ESI-MS m/z [M+H]⁺ 474.4。

40

【0262】

本発明の化合物は、単独で投与することも、また医薬組成物の形態で投与することもで

50

きる。実際には本発明の化合物は、一般に医薬組成物の形態、すなわち少なくとも1種類の薬学的に許容できる医薬品添加剤と混ぜ合わせて投与される。医薬品添加剤の比率および性質は、選択される本発明の化合物の特性、選択される投与の経路、および標準的な薬学的慣例 (pharmaceutical practice) によって決まる。

【0263】

別の実施形態では本発明は、本発明の化合物および少なくとも1種類の薬学的に許容できる医薬品添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0264】

そのような治療を必要としている患者の治療を行う場合、本発明の化合物は、その化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態および経路で投与することができる。本発明の化合物は、経口を含めた様々な経路によって、具体的には錠剤およびカプセル剤によって投与することができる。本発明の化合物は、非経口経路で、より具体的には吸入により、皮下に、筋内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、鼻腔内に、直腸に、腔に、目に、局所的に、舌下および口内に、腹腔内に、脂肪内に、鞘内に、また例えばカテーテルまたはステントによる局所送達により投与することができる。

10

【0265】

当業者は、その選択される化合物の具体的な特徴、治療すべき障害または病気、障害または病気のステージ、および他の関連がある状況に応じて投与の妥当な形態および経路を容易に選択することができる。本発明の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、カシェ剤、紙包剤 (papers)、トローチ剤、オブラーート剤 (wafers)、エリキシル剤、軟膏、経皮パッチ、エアゾール剤、吸入剤、坐剤、液剤、および懸濁剤の形態で投与することができる。

20

【0266】

本発明の医薬組成物は、医薬業界でよく知られている方法で調製され、有効成分として本発明の化合物の少なくとも1種類を含む。本発明の化合物の量は、その特定の形態に応じて変えることができ、好都合にはその単位剤形 (unit dose form) の重量の1%から約50%の間であることができる。用語「薬学的に許容できる医薬品添加剤」は、医薬組成物の調製において一般に使用される医薬品添加剤を指し、薬学的に純粋であり、かつ使用される量において非毒性であるべきである。それらは、一般には固形、半固形、または液状の材料であり、凝集体の状態で有効成分のための賦形剤または媒体として働くことができる。薬学的に許容できる医薬品添加剤の幾つかの例は、RemingtonのPharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients中に見出され、これには增量剤、賦形剤、担体、軟膏基剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、滑剤、甘味剤、着香剤、ゲル基剤、持続放出マトリックス、安定剤、保存料、溶剤、懸濁化剤、緩衝剤、乳化剤、染料、プロペラント、コーティング剤などが挙げられる。

30

【0267】

本発明の医薬組成物は好ましくは、各用量が一般に約0.5mg～約100mgの本発明の化合物を含有する単位剤形に製剤化される。用語「単位剤形」とは、適切な医薬品添加剤の協力によって所定量の有効成分を含有している物理的に不連続の単位を指し、それによってその投与計画全体を通じて1個または複数個が使用されて所望の治療効果を生ずる。1個または複数個の「単位剤形」を、治療用量に影響を及ぼすように日課表に基づいて服用することができる。

40

【0268】

一つの特定の変形形態では組成物は、錠剤またはカプセル剤、あるいは経口投与に適合する液体製剤、例えば液剤または懸濁剤などの経口投与に適合する医薬組成物である。さらに別の特定の変形形態では医薬組成物は、非経口投与に適合する液体製剤である。

【0269】

本発明の化合物は、GPR6のモジュレーターであり、したがってGPR6に関係のある病気の治療および予防に有用である。前述のようにドーパミン性神経支配の主要な線条

50

体内の標的は、線条体淡蒼球系（間接）出力路および線条体黒質系（直接）出力路の中型有棘神経細胞（M S N）に存在している。直接出力路のM S NがD 1ドーパミン受容体を発現させるのに対し、間接路のM S NはD 2受容体を発現させる。G P R 6は、線条体中でD 2受容体を発現させるM S N中に多く含まれ、G P R 6の活性は、D 2受容体のシグナル伝達とは機能上相容れない。G s共役G P R 6の拮抗作用すなわち逆活性化作用は、M S N中のc A M Pを減少させ、D 2受容体のドーパミンを介する活性化に機能的に代わるものである。

【0270】

G s共役G P R 6の拮抗作用すなわち逆活性化作用は、ドーパミンを介するD 2受容体の活性化に機能的に代わるものを作成する。したがってG P R 6の活性は、様々な神経および精神障害の治療に役立つ。例えば、パーキンソン病およびハンチントン病を含む運動障害の場合、単独、またはL - D O P A、ドーパミン作動薬、M A O B阻害薬、D O P Aデカルボキシラーゼ阻害薬、およびC (O) M T阻害薬を含めた他の薬剤との併用が、パーキンソン病用に認可されている。G P R 6の調節によって治療することができる他の疾患の適応症には、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病が挙げられる。

10

【0271】

別の実施形態において本発明は、これを必要とする患者に本発明の化合物の有効量を投与することを含む、G P R 6と関係のある病気の治疗方法を提供する。別の実施形態では本発明の化合物は、薬剤用として提供される。本発明はまた、本明細書中で述べたG P R 6と関係のある病気を治療するための本発明の化合物の使用法を、薬剤の製造のための使用法を含めて提供する。本発明の化合物は、様々な被験者（例えばヒト、非ヒト哺乳動物、および非哺乳動物）のためのG P R 6モジュレーターとして有用である。

20

【0272】

本明細書中で使用される用語「病気」、「障害」、および「疾患」は、任意の不健康または異常な状態と関係がある。用語「G P R 6と関連のある病気」には、G P R 6のモジュレーターが治療効果をもたらす病気、障害、および疾患、例えばパーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病が含まれる。

30

【0273】

用語「治療する」、「治療」、および「治療すること」は、本明細書中で述べる病気の改善を含む。用語「治療する」、「治療」、および「治療すること」は、本明細書中で述べる病気の状態または進行の鈍化、中断、阻止、制御、または停止を実現する全ての過程を含むが、必ずしもすべての症状を完全になくすこと、または病気を平癒することを指すものではない。用語「治療する」、「治療」、および「治療すること」は、このような障害の治療処置を含むことを意図している。用語「治療する」、「治療」、および「治療すること」は、このような障害の予防処置を含むことを意図している。

【0274】

本明細書中で使用される用語「患者」および「被験者」は、ヒトおよび非ヒト動物、例えばマウス、ラット、テンジクネズミ、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、およびブタなどの哺乳動物を含む。この用語はまた、鳥類、魚、爬虫類、両生類などを含む。より特定の患者はヒトであることが理解されよう。また、より特定の患者および被験者は、マウス、ラット、およびイヌなどの非ヒト哺乳動物である。

40

【0275】

本明細書中で使用される用語「有効量」とは、前述の病気に罹っている患者を単回投与または反復投与により治療する本発明の化合物の量を指す。有効量は、当業者としての担当診断医が、既知の手法を使用することによって、また同じような状況下で得られた結果を観察することによって容易に決めることができる。有効量、用量の決定においては、これらに限定されないが、患者の生物学的種、その大きさ、年齢、および総体的な健康と、その関係している特定の病気、障害、または疾患と、その病気、障害、または疾患の関与

50

の度合または重症度と、個々の患者の応答と、その投与される特定の化合物と、投与の様式と、その投与される製剤の生物学的利用能の特徴と、選択される投与計画と、併用薬の使用と、他の関係のある状況とを含めた複数の因子が担当診断医によって考慮される。本発明の有効量、すなわちその処置用量は、1 mg ~ 200 mg の範囲であると見込まれる。具体的な量は、当業者が決めることができる。これらの用量は、約 60 kg ~ 約 70 kg の質量を有する平均のヒト被験者を基準にしているが、医師は他の患者に対してその適切な用量を決めることができるはずである。

【0276】

パーキンソン病 (PD) の病理学的に顕著な特徴は、黒質内の神経細胞の喪失である。黒質線条体経路の退化は、ドーパミンの線条体濃度の低減を引き起こし、結果として運動性および非運動性の臨床的徴候を生ずる。多くのパーキンソン病患者は、ドーパミンのプロドラッグであるレボドパで治療される。レボドパは、誘発性ジスキネジア (LID)、衝動制御障害 (ICD)、精神病の症状、および睡眠障害を含めた共通の重篤な副作用を有する。LID は進行性である (PD 患者の 90 % が 10 年以内に LID を発現する)。不可逆性の順応は、直接路の過敏症につながる脱感作の低下を含めて LID の齧歯動物モデルのMSN における D1 受容体のシグナル伝達で生ずる。D2 でなく D1 受容体の遺伝子不活性化は、マウスにおける LID を止める。しかしながら D1 受容体のシグナル伝達の遮断は、L-DOPA の抗パーキンソン病効果に影響を与えない。

【0277】

特定の実施形態において本発明は、本発明の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む、パーキンソン病の治療方法を提供する。すなわち本発明はまた、薬剤の製造のための使用法を含めて、パーキンソン病を治療するための本発明の化合物の使用法を提供する。

【0278】

本発明の化合物は、1種類または複数種類の障害、疾患、または病気の治療のための1種類または複数種類の薬理学的に有効な化合物または治療法と組み合わせることができ、この場合、指示される GPR6 を、パーキンソン病、レボドパ誘発性ジスキネジア、ハンチントン病、薬物依存症、摂食障害、認識力障害、精神分裂病、躁うつ病、およびうつ病を治療するための1種類または複数種類の化合物または治療法と組み合わせて同時に、連続して、または別々に投与することができる。そのような組合せは、より少ない副作用、普通は受けられない (undeserved) 患者集団を治療する能力の向上、または相乗活性を含めて顕著な治療上の利点をもたらすことができる。具体的には本発明の化合物は、パーキンソン病の治療のためにレボドパと共に投与される。本発明は、レボドパと組み合わせた本発明の化合物の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む、パーキンソン病の治療方法を提供する。本発明はまた、薬剤の製造のための使用法を含めて、パーキンソン病の治療のためのレボドパと組み合わせた本発明の化合物の使用法を提供する。

【0279】

GPR6 モジュレーターとしてのこれら化合物の活性は、in vitro および in vivo での方法を含む様々な方法により決定することができる。

【0280】

実施例 A.1 : in vitro アッセイにおける GPR6 の cAMP 活性の阻害

この細胞アッセイ (cell based assay) は、これら化合物が CHO-K1 細胞中で発現される GPR6 受容体の構成 cAMP の活性を阻害する能力を測定する。CHO 細胞は、GPR6 受容体共に安定して発現し、その発現はテトラサイクリン誘導性エレメントによって制御される。これら細胞を、F12K、10% FBS、1% Pen n/Strep、および 200 µg/mL のハイグロマイシンを含有する培地中で培養した。GPR6 受容体の発現は、1 g/mL のドキシサイクリン (sigma D9891) によって成長培地中 (20 時間) で誘発された。ドキシサイクリンの添加後、半体積の黒色の透明底のプレート (Costar) に細胞をウェル当たり細胞 250 ~ 500 個の

10

20

30

40

50

密度で塗布し、cAMP アッセイに先立ってインキュベーター（37、5%CO₂）中に20時間置いた。

【0281】

細胞から培養培地を取り除き、細胞を50Lのリンガー緩衝液（0.047mg/mLのMgCl₂、0.18mg/mLのNaH₂PO₄、0.1mg/mLのNa₂HPO₄、0.34mg/mLのKCl、1.26mg/mLのNaHCO₃、1.8mg/mLのD-グルコース、および7mg/mLのNaCl（pH=7.4））で洗浄した。DMSO中に懸濁させた化合物を0.5%の脂肪酸なしのBSAを含有するリンガー緩衝液で希釈し、それを細胞上で37および5%CO₂において45分間インキュベートした。インキュベーションの後、細胞をPerkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP アッセイキット（TRF0264）のEu-cAMP トレー サー溶液と共に室温で10分間インキュベートした。次いでBMG PolarStar OmegaでのHTRF検出に先立って、Lance HTRF キットのULight TM抗AMP 溶液を加え、振とう器上で室温において1時間インキュベートした。

【0282】

GraphPad Prism 5.03を使用する4パラメータのロジスティック方程式によってEC₅₀曲線を作成した。このアッセイにおける例示化合物の測定されたIC₅₀値（μM）を下記の表中にμMで示す。

【0283】

実施例A.2：in vitroアッセイにおけるGPR6のcAMP活性の阻害

この細胞アッセイ（cell based assay）は、これら化合物がCHO-K1細胞中で発現されるGPR6受容体の構成性cAMP活性を阻害する能力を測定する。CHO細胞は、GPR6受容体と共に安定して発現し、その発現はテトラサイクリン誘導性エレメントによって制御される。これら細胞を、F12K、10%FBS、1%Pen/Strep、および200μg/mLのハイグロマイシンを含有する培地中で培養した。GPR6受容体の発現は、2g/mLのドキシサイクリン（sigma D9891）によって成長培地中（20時間）で誘発された。ドキシサイクリンの添加後、96ウェルの半体積の黒色の組織培養プレート（Costar）に細胞をウェル当たり細胞450～750個の密度で塗布し、cAMPアッセイに先立ってインキュベーター（37、5%CO₂）中に20時間置いた。

【0284】

細胞から培養培地を取り除き、細胞をウェル当たり50Lのリンガー緩衝液（0.047mg/mLのMgCl₂、0.18mg/mLのNaH₂PO₄、0.1mg/mLのNa₂HPO₄、0.34mg/mLのKCl、1.26mg/mLのNaHCO₃、1.8mg/mLのD-グルコース、および7mg/mLのNaCl（pH=7.4））で洗浄した。DMSO中に懸濁させた化合物を0.5%の脂肪酸なしのBSA+300μM IBMXを含有するリンガー緩衝液で希釈し、それを細胞上で37および5%CO₂において45分間インキュベートした。インキュベーションの後、細胞をPerkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP アッセイキット（TRF0263）のEu-cAMPトレー サー溶液と共に室温で10分間インキュベートした。次いでPerkin Elmer EnvisionプレートリーダーでのHTRF検出に先立って、このLance HTRF キットのULight TM抗AMP 溶液を加え、振とう器上で室温において1時間インキュベートした。

【0285】

GraphPad Prism 5.03を使用する4パラメータのロジスティック方程式によってIC₅₀曲線を作成した。このアッセイにおける例示化合物の測定されたEC₅₀値を下記表1中に示す。

【0286】

【表1】

表1

実施例	A.1 EC50	A.2 EC50	実施例	A.1 EC50	A.2 EC50
1			18		6.8
2			19	50.5	
3			20		
4			21		50.3
5		32.7	22		30.2
6			23		172
7			24		48.2
8			25		242
9			26		72.3
10			27		161
11			28		77
12			29		184
13		49.3	30		30.2
14		38.7	31		18.0
15		36.9	32		23.5
16		123	33		13.7
17		23	34		62.5

【0287】

実施例B：ハロペリドール誘発性硬化症 - in vivoでの齧歯動物のパーキンソン病モデル

パーキンソン病の運動症状には、無運動、動作緩慢、硬直、振戻、および姿勢異常が挙げられ、これらは黒質ドーパミン作動性細胞の喪失および線条体のドーパミンレベルの減少と関係がある。齧歯動物へのハロペリドールの投与は、L - Dop a (D u t y , S . ; Jenner , P . Br . J . Pharmacol . (2 0 1 1) , 1 6 4 , 1 3 5 7 - 1 3 9 1) およびパーキンソン病の治療に臨床的に確証されている他の薬物の投与によって逆向きになる一過性のパーキンソン病に似た状態を引き起こす。ハロペリドールは、運動神経回路 (m o t o r c i r c u i t) の間接および直接路をそれぞれ含む中型有棘ニューロンにおいてドーパミン D 2 、またより少ない程度で D 1 受容体と拮抗する。結果として起こる線条体ドーパミン伝達の遮断は、筋硬直および強硬症の症状として現れる大脳基底核回路内の異常な下流での発火を引き起こす。強硬症は、パーキンソン病の臨床的特徴を反映しており、それによって患者は動作を開始することができないと仮定してきた。

10

20

30

40

50

【0288】

体重175~200gの雄のS prague - Dawleyラット (Charles River, Calco, Italy) が使用される。別法では体重25~35gの雄のC57BL6マウスが使用された。垂直グリッド試験で動物を試験する90分前にドーバーミン受容体拮抗薬のハロペリドール (0.3mg/kg, sc) を皮下投与することによって強硬症の状態を誘発させた。この試験の場合、作業台に対して約70度の角度で置かれた25cm×43cmのプレキシガラスケージのワイヤメッシュカバー上にラットおよびマウスを載せた。被検体は、すべての四肢が外転され、伸ばされた状態（蛙様姿勢）でグリッド上に載せられた。このような不自然な姿勢の使用が、この強硬症の試験の特異性にとって不可欠である。四肢を配置してから最初に再び1本の肢が完全に動くまでのタイムスパン（まともになるまでの待ち時間）を、ラットについて最大120秒間測定した。マウスの場合、マウスの前肢をプレキシガラスのプラットホームより2インチ上に上げた水平金属棒の上に載せ、1試行当たり30秒まで記録した。試験は、動物の前肢がプラットホームに戻るか、または30秒後に終了した。試験は3回繰り返され、その3回の試行の平均を強硬症の強度指標として記録した。

【0289】

強硬症は、GPR6モジュレーター試験化合物と共に0.3mg/kg (i.p.) 用量のハロペリドールを被検体に投薬した30分後、120分後、および/または240分後に測定された。試験化合物の血漿および脳の濃度は、120分または240分のいずれかの時点である実験の終了時に採取した組織試料によって求めた。本発明の化合物を代表する数の化合物が、ハロペリドールと共に0.1~100mg/kg (i.p., sc, またはpo) の用量範囲で投与された。陽性対照としてA2a拮抗薬KW6002（イントラデフィリン）が、0.6mg/kg (i.p.) で投薬された。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/36	(2006.01)
		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 25/00
		A 6 1 P 25/14
		A 6 1 P 25/16
		A 6 1 P 25/18
		A 6 1 P 25/24
		A 6 1 P 25/28
		A 6 1 P 25/36

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 アダムス、マーク イー.

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 ブラウン、ジェイソン ダブリュー.

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 ヒッチコック、ステファン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 ホプキンス、マリア

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 菊地 正太

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 ラム、ベティ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 モネシャイン、ホルガー

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 レイチャード、ホリー

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

(72)発明者 スン、フイカイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92121、サンディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 10410、タケダ カリフォルニア、インコーポレイテッド

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第2014/028479 (WO, A1)

国際公開第2013/063458 (WO, A1)

国際公開第01/062765 (WO, A1)

国際公開第2004/054617 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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