

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5584215号  
(P5584215)

(45) 発行日 平成26年9月3日 (2014. 9. 3)

(24) 登録日 平成26年7月25日 (2014. 7. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 37/06 (2006. 01)

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08 (2006. 01)

A 6 1 P 37/08

請求項の数 16 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-524404 (P2011-524404)  
 (86) (22) 出願日 平成21年8月31日 (2009. 8. 31)  
 (65) 公表番号 特表2012-501313 (P2012-501313A)  
 (43) 公表日 平成24年1月19日 (2012. 1. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/061188  
 (87) 国際公開番号 W02010/026122  
 (87) 国際公開日 平成22年3月11日 (2010. 3. 11)  
 審査請求日 平成24年8月27日 (2012. 8. 27)  
 (31) 優先権主張番号 61/093, 664  
 (32) 優先日 平成20年9月2日 (2008. 9. 2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ  
 35  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100106518  
 弁理士 松谷 道子  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

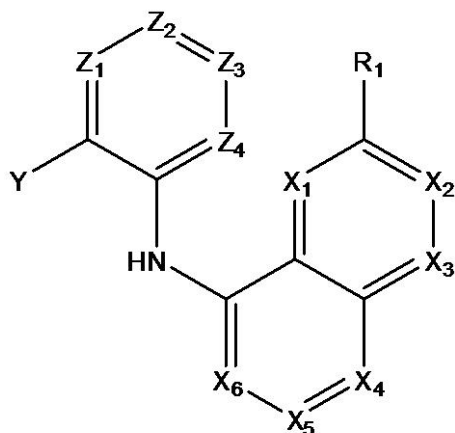
(54) 【発明の名称】 ヘテロ環 P I M キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中、

X<sub>1</sub> は N であり、X<sub>2</sub> および X<sub>6</sub> は C R<sub>2</sub> または N であり、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> および X<sub>5</sub> は C R 20

<sub>2</sub> であり；

Y は、アミノ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該群の各メンバーは、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラールカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルおよびアリールからなる群から選択される 4 個までの置換基で置換されており；ここで、各置換基はそれ自体カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、-SR、チオアミド、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>R およびシクロアルキル(ここで、R は、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)から選択される基で置換されていてよく；用語“低級アルキル”は、1～5 個の炭素原子を含むアルキル基を言い；Z<sub>3</sub> は N であり、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> および Z<sub>4</sub> は CR<sub>1 2</sub> および N から選択され、ただし Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> および Z<sub>4</sub> のうち 1 個までが N であり；

R<sub>1</sub> は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；ここで、置換基はヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラールカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルおよびアリールからなる群から選択され；ここで、各置換基はそれ自体カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、-SR、チオアミド、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>R およびシクロアルキル(ここで、R は、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)から選択される基で置換されていてよく；用語“低級アルキル”は、1～5 個の炭素原子を含むアルキル基を言い；

R<sub>2</sub> および R<sub>1 2</sub> は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；ここで、置換基はヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル

10

20

30

40

50

、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルおよびアリールからなる群から選択され；ここで、各置換基はそれ自体カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ およびシクロアルキル(ここで、 $R$ は、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)から選択される基で置換されていてよく；用語“低級アルキル”は、1～5個の炭素原子を含むアルキル基を言う。

10

の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

【請求項2】

$X_2$  が  $N$  であり、 $X_6$  が  $CR_2$  である、請求項1に記載された化合物。

【請求項3】

$Z_3$  が  $N$  であり、 $Z_1$ 、 $Z_2$  および  $Z_4$  が  $CR_{1-2}$  である、請求項1または2に記載された化合物。

【請求項4】

$R_2$  および  $R_{1-2}$  が、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $C_{1-4}$  アルコキシおよび  $C_{1-4}$  アルキルから選択される、請求項1から3のいずれかに記載された化合物。

20

【請求項5】

$Y$  が、ヘテロシクロアルキル、部分的に不飽和のシクロアルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、該群の各メンバーは、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $SO_3H$ 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルから選択される4個までの置換基で置換されており；ここで、置換基はヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルおよびアリールからなる群から選択され；ここで、各置換基はそれ自体カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$ およびシクロアルキル(ここで、 $R$ は、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)から選択される基で置換されていてよく；用語“低級アルキル”は、1～5個の炭素原子を含むアルキル基を言う、請求項1から4のいずれかに記載された化合物。

30

40

【請求項6】

$Y$  が、ピペリジニル、シクロアルキル、部分的に不飽和のシクロアルキル、ピペラジニル、ピロリジニルおよびアゼパンからなる群から選択され、該群の各メンバーが、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、シアノ、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、ヒドロキシアルキル、アミノスルホニルオキ

50

シ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシから選択される4個までの置換基で置換されており；ここで、置換基はヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラールカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルおよびアリールからなる群から選択され；ここで、各置換基はそれ自体カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2R$  およびシクロアルキル(ここで、 $R$ は、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)から選択される基で置換されていてよく；用語“低級アルキル”は、1～5個の炭素原子を含むアルキル基を言う、請求項5に記載された化合物。

【請求項7】

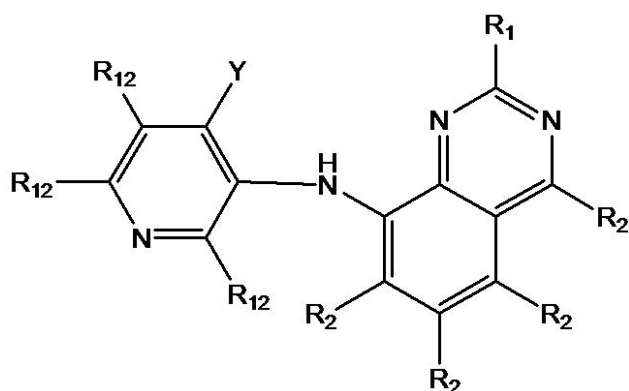
$Y$ が、ピペリジニル、シクロヘキシル、部分的に不飽和のシクロヘキシル、アゼパン、ピロリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され、該群の各メンバーが、水素、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$  およびアミノメチルから選択される4個までの置換基で置換されており；

$R_1$ が、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されている、請求項6に記載された化合物。

【請求項8】

式II：

【化2】



II

[式中、

$Y$ は、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該群の各メンバーは、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されており；

$R_1$ は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル

からなる群から選択され、該基の各メンバーは、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されており；

R<sub>2</sub> および R<sub>1,2</sub> は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；ここで、置換基はヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキルおよびアリールからなる群から選択され；ここで、各置換基はそれ自体カルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、-SR、チオアミド、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>R およびシクロアルキル(ここで、Rは、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)から選択される基で置換されていてよく；用語“低級アルキル”は、1～5個の炭素原子を含むアルキル基を言う。]

の化合物である、請求項1に記載された化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩。

#### 【請求項9】

Yが、ペリリジニル、シクロヘキシル、部分的に不飽和のシクロヘキシルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該群の各メンバーが、水素、アミノ、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、メトキシ、エトキシ、モノフルオロメチル、ジフルオロメチルおよびトリフルオロメチルから選択される4個までの置換基で置換されており；R<sub>1</sub>が、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されている、請求項8に記載された化合物。

#### 【請求項10】

次に示すものからなる群から選択される、請求項1に記載された化合物：

N-(4-(3-アミノシクロヘキサ-1-エニル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン、  
 (3R,4S)-3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール、  
 (3R,4R)-3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール、  
 (3R,5S)-5-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-オール、  
 ((3R,5S)-5-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メタノール、  
 N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-エトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3

- イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (R) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 -  
 ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4  
 - イル)ピペリジン - 3, 5 - ジアミン、  
 N - (4 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3  
 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3  
 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - (3 - アミノアゼパン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオ  
 ロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2, 6  
 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリ  
 ジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 -  
 イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 -  
 イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (チアゾ  
 ール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 -  
 ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (チ  
 アゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 8 - アミン、および、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フ  
 ルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン。

# 【請求項 11】

次に示すものからなる群から選択される、請求項 1 に記載された化合物：

(3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8  
 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、  
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8  
 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、  
 (3 R, 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キノリン - 8 -  
 イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - オール、  
 ((3 R, 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キノリン - 8  
 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル)メタノール、  
 N - (4 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3  
 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリ  
 ジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 -  
 イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 -  
 イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (チアゾ  
 ール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 -  
 ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (チ

アゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 8 - アミン、および、  
(S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フ  
ルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン。

【請求項 1 2】

有効成分として請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載された化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 種のさらなる癌処置剤を含む、請求項 1 2 に記載された医薬組成物。

【請求項 1 4】

インビトロで細胞においてモロニーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキナーゼ)  
活性を阻害する方法であって、該細胞を、有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載さ  
れた化合物と接触させることを含む方法。

10

【請求項 1 5】

有効成分として請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載された化合物を含む、PIMキナー  
ゼ活性調節により処置される疾患の処置剤。

【請求項 1 6】

有効成分として請求項 1 から 1 1 のいずれかに記載された化合物を含む、PIMキナー  
ゼ活性阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願の相互引用

本出願は、アメリカ合衆国法典第35巻119条(e)により、米国仮特許出願第61/093,664号  
(2008年9月2日出願)(言及することによってその全体が本明細書に組み込まれる)に基づく  
優先権の利益を主張する。

【0002】

本発明の分野

本発明は、新規化合物、その互変異性体、立体異性体、薬学的に許容される塩、エステ  
ル、代謝物またはプロドラッグ、薬学的に許容される担体を共に含む新規化合物の組成物  
、および、癌の予防または処置における新規化合物の単独または少なくとも 1 種のさらな  
る治療薬との組み合わせの使用に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景

モロニーレトロウイルスの感染および宿主細胞ゲノムへのゲノム組み込みは、マウスに  
おいてリンパ腫の発症をもたらす。モロニーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキ  
ナーゼ)は、このレトロウイルス組み込みイベントによって転写活性化され得る高頻度の  
癌原遺伝子の一つとして同定され(Cuypers HT et al., "Murine leukemia virus-induce  
d T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal re  
gion", Cell 37(1):141-50 (1984); Selten G, et al., "Proviral activation of the  
putative oncogene Pim-1 in MuLV induced T-cell lymphomas", EMBO J 4(7):1793-8  
(1985))、従って、このキナーゼの過剰発現とその発癌能の間の相関関係が確立された。  
配列相同性分析により、3つの相同性の高いPim-キナーゼ(Pim1、2および3)が  
あることが証明され、Pim1が元々レトロウイルス組み込みによって同定された癌原遺  
伝子である。さらに、Pim1またはPim2を過剰発現した遺伝子組み換えマウスは、  
T細胞リンパ腫の発病率の増大を示し(Breuer M et al., "Very high frequency of lym  
phoma induction by a chemical carcinogen in pim-1 transgenic mice", Nature 340(  
6228):61-3 (1989))、一方、c-mycと組み合わせた過剰発現は、B細胞リンパ腫の発  
病率に関連している(Verbeek S et al., "Mice bearing the E mu-myc and E mu-pim-1  
transgenes develop pre-B-cell leukemia prenatally" Mol Cell Biol 11(2):1176-9 (  
1991))。従って、これらの動物モデルは、造血器悪性腫瘍において、Pim過剰発現と発

40

50

癌の間の強い相関関係を確立している。これらの動物モデルに加えて、P i m 過剰発現は、他の多くのヒトの悪性腫瘍において報告されている。P i m 1、2 および 3 の過剰発現は、しばしば、多くの造血器悪性腫瘍(Amsen R et al., "The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias", PNAS USA 86(22):8857-61 (1989); Cohen AM et al., "Increased expression of the h Pim-2 gene in human chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma", Leuk Lymph 45(5):951-5 (2004); Huttman A et al., "Gene expression signatures separate B-cell chronic lymphocytic leukaemia prognostic subgroups defined by ZAP-70 and CD38 expression status", Leukemia 20:1774-1782 (2006)) および前立腺癌(Dhanasekaran SM, et al., "Delineation of prognostic biomarkers in prostate cancer", Nature 412(6849):822-6 (2001); Cibull TL, et al., "Overexpression of Pim-1 during progression of prostatic adenocarcinoma", J Clin Pathol 59(3):285-8 (2006)) において観察され、一方、P i m 3 の過剰発現は、しばしば、肝細胞癌(Fujii C, et al., "Aberrant expression of serine/threonine kinase Pim-3 in hepatocellular carcinoma development and its role in the proliferation of human hepatoma cell lines", Int J Cancer 114:209-218 (2005)) および膵臓癌(Li YY et al., "Pim-3, a proto-oncogene with serine/threonine kinase activity, is aberrantly expressed in human pancreatic cancer and phosphorylates bad to block bad-mediated apoptosis in human pancreatic cancer cell lines", Cancer Res 66(13):6741-7 (2006)) において観察される。

#### 【 0 0 0 4 】

P i m 1、2 および 3 は、増殖因子およびサイトカインに応答して、造血細胞の生存および増殖において通常機能するセリン/トレオニン・キナーゼである。J a k / S t a t 経路を介するサイトカインシグナル伝達は、P i m 遺伝子の転写および蛋白質合成の活性化をもたらす。キナーゼ P i m 活性のために、さらなる翻訳後修飾は必要とされない。従って、シグナル伝達経路の下流は、主に、転写/翻訳レベルおよび蛋白質ターンオーバーレベルで制御される。P i m キナーゼのための基質は、アポトーシスの制御因子、例えば B c l - 2 ファミリーメンバー B A D (Aho T et al., "Pim-1 kinase promotes inactivation of the pro-apoptotic Bad protein by phosphorylating it on the Ser112 gatekeeper site", FEBS Letters 571: 43-49 (2004))、細胞周期制御因子、例えば p 2 1 <sup>W</sup> F A 1 / C I P 1 (Wang Z, et al., "Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p 21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase", Biochim Biophys Acta 1593:45- 55 (2002))、C D C 2 5 A (1999)、C - T A K (Bachmann M et al., "The Oncogenic Serine/Threonine Kinase Pim-1 Phosphorylates and Inhibits the Activity of Cdc25C-associated Kinase 1 (C-TAK1). A novel role for Pim-1 at the G2/M cell cycle checkpoint", J Biol Chem 279:48319-48328 (2004))、および、N u M A (Bhattacharya N, et al., "Pim-1 as sociates with protein complexes necessary for mitosis", Chromosoma 111(2):80-95 (2002))、および、蛋白質合成制御因子 4 E B P 1 (Hammerman PS et al., "Pim and Akt oncogenes are independent regulators of hematopoietic cell growth and survival", Blood 105(11):4477-83 (2005)) を含む。これらの制御因子における P i m の効果は、アポトーシスからの保護および細胞増殖と成長の促進における役割と一致する。従って、癌における P i m の過剰発現は、癌細胞の生存および増殖の促進に役割を果たし、従って、その阻害は、それが過剰発現している癌を処置するのに有効な方法であると考えられている。事実、幾つかの報告により、s i R N A で P i m の発現をノックダウンすると、増殖の阻害および細胞死を引き起こすことが示されている(Dai JM, et al., "Antisense oligodeoxynucleotides targeting the serine/threonine kinase Pim-2 inhibited proliferation of DU-145 cells", Acta Pharmacol Sin 26(3):364-8 (2005); Fujii et al. 2005; Li et al. 2006)。さらに、造血器悪性腫瘍における幾つかの周知の発癌遺伝子の変異による活性化は、少なくとも一部 P i m を介して、その効果を発揮すると考えられている。例えば、p i m 発現の標的下方制御は、F l t 3 および B C R / A B L によって



形質転換された造血細胞の生存を損なう(Adam et al. 2006)。従って、P i m 1、2 および 3 に対する阻害剤は、これらの悪性腫瘍の処置に有用である。癌および骨髄増殖性疾患の処置における可能性のある役割に加えて、当該阻害剤は、他の病理学的状態、例えば自己免疫疾患、アレルギー反応、および臓器移植拒絶反応症候群における免疫細胞の増殖を制御するのに有用であり得る。この考えは、I L - 1 2 および I F N - による T h 1 ヘルパー T 細胞の分化が、P i m 1 および 2 の双方の発現を誘発するという発見によって支持される(Aho T et al., "Expression of human Pim family genes is selectively up-regulated by cytokines promoting T helper type 1, but not T helper type 2, cell differentiation", Immunology 116: 82-88 (2005))。さらに、P i m 発現は、免疫抑制 T G F - によって両方の細胞型で阻害される(Aho et al. 2005)。これらの結果は、P i m キナーゼが、自己免疫疾患、アレルギー反応および組織移植拒絶反応において免疫応答を調整するヘルパー T 細胞の初期の分化プロセスに関係していることを示唆している。

10

#### 【 0 0 0 5 】

毛細血管の増殖を阻害する、腫瘍の増殖を阻害する、癌を処置する、細胞周期抑止を調節する、および/または P i m 1、P i m 2 および P i m 3 などの分子を阻害する化合物、ならびに、該化合物を含む医薬製剤および医薬に対する必要性が引き続き存在する。また、投与が必要な患者または対象に、該化合物、医薬製剤および医薬を投与する方法に対する必要性もまた存在する。

#### 【発明の概要】

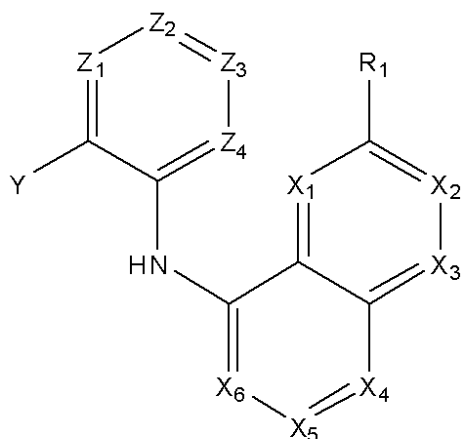
#### 【 0 0 0 6 】

20

#### 概要

本発明は、式 I :

#### 【化 1】



I

30

[式中、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub> および X<sub>6</sub> は、独立して、C R<sub>2</sub> および N から選択され、ただし、少なくとも 1 個の、かつ 3 個以下の X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub> および X<sub>6</sub> は N であり；

40

Y は、アミノ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、4 個までの置換基で置換されており；

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub> および Z<sub>4</sub> は、独立して、C R<sub>1 2</sub> および N から選択され、ただし、2 個以下の Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub> および Z<sub>4</sub> は N であり；

R<sub>1</sub> は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、S O<sub>3</sub> H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボ

50

キシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>12</sub> は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、SO<sub>3</sub>H、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体および薬学的に許容される塩を提供する。

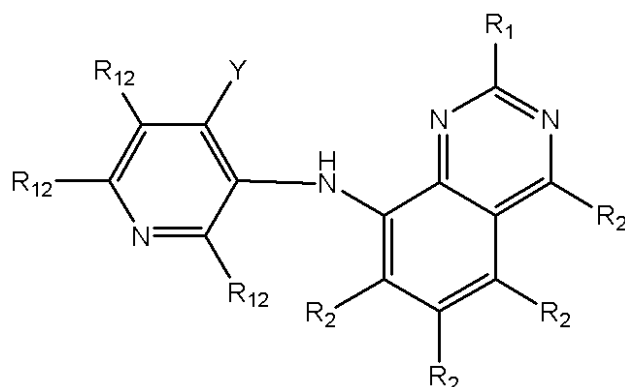
#### 【0007】

幾つかの態様において、X<sub>1</sub> がNであり、X<sub>2</sub> およびX<sub>6</sub> がCR<sub>2</sub> またはNであり、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> およびX<sub>5</sub> がCR<sub>2</sub> である、式Iの化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩が提供される。他の態様において、Z<sub>3</sub> がNであり、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> およびZ<sub>4</sub> のうち1個がCR<sub>12</sub> およびNから選択され、ただしZ<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> およびZ<sub>4</sub> の1個までがNである、式Iの化合物が提供される。幾つかの態様において、X<sub>2</sub> がNであり、X<sub>6</sub> がCR<sub>2</sub> である、式Iの化合物が提供される。また、他の態様において、Z<sub>3</sub> がNであり、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> およびZ<sub>4</sub> がCR<sub>12</sub> である、新規の式Iの化合物が提供される。

#### 【0008】

他の態様は、式II：

#### 【化2】



#### II

[式中、

Yは、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されており；

R<sub>1</sub> は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよび

シアノから選択される4個までの置換基で置換されており；

$R_2$  および  $R_{1,2}$  は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $SO_3H$ 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

10

の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【0009】

他の態様において、 $R_2$  および  $R_{1,2}$  が、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $C_{1-4}$  アルコキシおよび  $C_{1-4}$  アルキルから選択される、式 I または II の化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩が提供される。

#### 【0010】

また、他の態様は、Y が、ヘテロシクロアルキル、部分的に不飽和のシクロアルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $SO_3H$ 、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルから選択される4個までの置換基で置換されている、式 I または II の化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

20

30

#### 【0011】

他の態様において、Y が、ピペリジニル、シクロアルキル、部分的に不飽和のシクロアルキル、ピペラジニル、ピロリジニルおよびアゼパンからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、シアノおよび置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、ヒドロキシアルキル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシから選択される4個までの置換基で置換されている、式 I または II の化合物が提供される。

40

#### 【0012】

また、他の態様において、Y が、ピペリジニル、シクロヘキシル、部分的に不飽和のシクロヘキシル、アゼパン、ピロリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$  およびアミノメチルから選択される4個までの置換基で置換されており、 $R_1$  が、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよび

50

シアノから選択される4個までの置換基で置換されている、式IまたはIIの化合物が提供される。

【0013】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、モノマーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキナーゼ)関連障害を処置する方法であって、対象においてPIM活性を阻害するのに有効な量の式IまたはIIの化合物を、対象に投与することを含む方法を提供する。

【0014】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の式IまたはIIの化合物を、対象に投与することを含む方法を提供する。

10

【0015】

また、他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、少なくとも1種のさらなる癌処置剤と組み合わせて、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の、式IまたはIIの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0016】

また、他の局面において、本発明は、癌治療に一般的に用いられる1種以上のさらなる癌処置剤と組み合わせて、少なくとも1つの式IまたはIIの化合物を含む治療用組成物を提供する。また、他の局面は、好ましくは、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン類、テザシタビン(tezacitabine)、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド、イマチニブ(Gleevec)、アントラサイクリン類、リツキシマブおよびトラスツズマブから選択される、さらなる癌処置剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

20

【0017】

本発明の化合物は、造血器悪性腫瘍を含む癌、癌(例えば肺、肝臓、膵臓、卵巣、甲状腺、膀胱または大腸の癌)、黒色腫、骨髄性障害(例えば骨髄性白血病、多発性骨髄腫および赤白血病)、腺腫(例えば大腸絨毛腺腫)、肉腫(例えば骨肉腫)、自己免疫疾患、アレルギー反応および臓器移植拒絶症候群の処置に有用である。

【0018】

本発明は、さらに、本発明の詳細な説明に記載された組成物、使用方法、および製造方法を提供する。

30

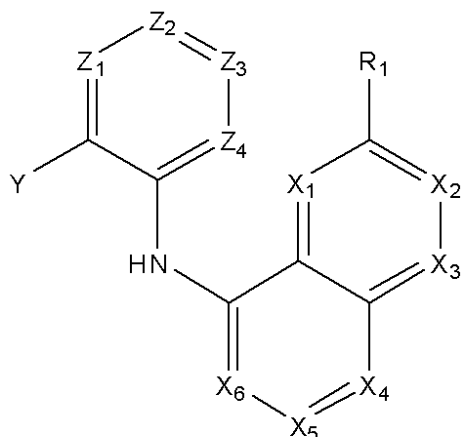
【発明を実施するための形態】

【0019】

詳細な説明

本発明の一つの局面によると、式I：

## 【化 3】



I

[式中、

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  および  $X_6$  は、独立して、 $CR_2$  および N から選択され、ただし、少なくとも 1 個の、しかし 3 個以下の  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  および  $X_6$  は N であり；

Y は、アミノ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、4 個までの置換基で置換されており；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$  および  $Z_4$  は、独立して、 $CR_{12}$  および N から選択され、ただし、少なくとも 1 個の、しかし 2 個以下の  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$  および  $Z_4$  は N であり；

$R_1$  は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $SO_3H$ 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択され；

$R_2$  および  $R_{12}$  は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $SO_3H$ 、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩が提供される。

## 【0020】

他の態様は、 $X_1$  が N であり、 $X_2$  および  $X_6$  が  $CR_2$  または N であり、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  が  $CR_2$  である、式 I の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。他の態様において、 $Z_3$  が N であり、 $Z_1$ 、 $Z_2$  および  $Z_4$  のうち 1 個が  $CR_{12}$  および N から選択され、ただし  $Z_1$ 、 $Z_2$  および  $Z_4$  の 1 個までが N である、式 I の化合物が提供される。幾つかの態様において、 $X_2$  が N であり、 $X_6$  が

10

20

30

40

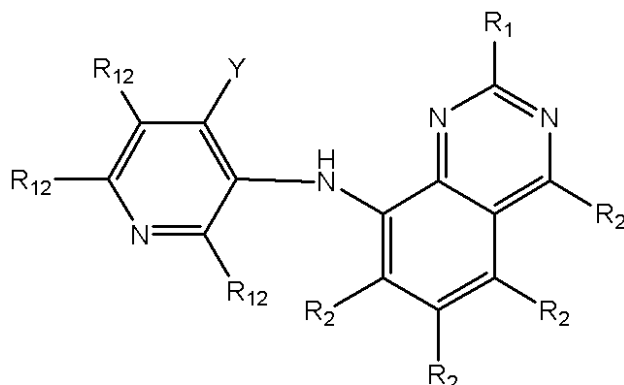
50

C R<sub>2</sub>である式 I の化合物が提供される。また、他の態様において、Z<sub>3</sub>がNであり、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>およびZ<sub>4</sub>がC R<sub>1 2</sub>である、新規の式 I の化合物が提供される。

【 0 0 2 1 】

また、他の態様は、式 II :

【 化 4 】



II

[ 式中、

Y は、部分的に不飽和のシクロアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される 4 個までの置換基で置換されており；

R<sub>1</sub> は、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよびシアノから選択される 4 個までの置換基で置換されており；

R<sub>2</sub> および R<sub>1 2</sub> は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、S O<sub>3</sub> H、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルからなる群から選択される。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 2 】

他の態様は、R<sub>2</sub> および R<sub>1 2</sub> が、独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、C<sub>1 - 4</sub> アルコキシおよび C<sub>1 - 4</sub> アルキルから選択される、式 I または II の化合物そのそれぞれの立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 3 】

また、他の態様は、Y が、ヘテロシクロアルキル、部分的に不飽和のシクロアルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、S O<sub>3</sub> H、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシ

10

20

30

40

50

ルエステル)オキシ、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、部分的に飽和のシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシおよび部分的に飽和のシクロアルキルから選択される4個までの置換基で置換されている、式IまたはIIの化合物、そのそれぞれの立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を提供する。

# 【0024】

他の態様において、Yが、ピペリジニル、シクロアルキル、部分的に不飽和のシクロアルキル、ピペラジニル、ピロリジニルおよびアゼパンからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、シアノ、および、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、ヒドロキシアルキル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノおよびアシルオキシから選択される4個までの置換基で置換されている、式IまたはIIの化合物が提供される。

# 【0025】

また、他の態様において、Yが、ピペリジニル、シクロヘキシル、部分的に不飽和のシクロヘキシル、アゼパン、ピロリジニルおよびピペラジニルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、アミノ、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$  およびアミノメチルから選択される4個までの置換基で置換されており、 $\text{R}_1$ が、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーが、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されている、式IまたはIIの化合物が提供される。

# 【0026】

幾つかの好ましい局面において、本発明は、  
 N - (4 - (3 - アミノシクロヘキサ - 1 - エニル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、  
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、  
 (3 R, 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キノリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - オール、  
 ((3 R, 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キノリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル)メタノール、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - エトキシピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (R) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3, 5 - ジアミン、  
 N - (4 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、

N - (4 - (3 - アミノアゼパン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 8 - アミン、および、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 からなる群から選択される新規化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

10

20

## 【0027】

他の好ましい局面において、本発明は、

(3 R, 4 S) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、  
 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 4 - オール、  
 (3 R, 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キノリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - オール、  
 ((3 R, 5 S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - (2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キノリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イル)メタノール、  
 N - (4 - ((3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 R, 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、および、  
 (S) - N - (4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミン、  
 からなる群から選択される新規化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体または薬学的に許容される塩を提供する。

30

40

## 【0028】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、モロニーのプロウイルス組み込みキナーゼ(PIMキナーゼ)関連障害を処置する方法であって、対象においてPIM活性を阻害するのに有効な量の式IまたはIIの化合物を、対象に投

50



与することを含む方法を提供する。

【0029】

他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の式IまたはIIの化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0030】

また、他の局面において、本発明は、処置を必要とするヒトまたは動物の対象において、PIM関連障害を処置する方法であって、少なくとも1種のさらなる癌処置剤と組み合わせて、対象において腫瘍増殖を軽減または予防するのに有効な量の式IまたはIIの化合物を投与することを含む方法を提供する。また、他の局面は、好ましくは、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン類、テザシタピン(tezacitabine)、シクロホスファミド、ビンカアルカロイド、イマチニブ(Gleevec)、アントラサイクリン類、リツキシマブおよびトラスツズマブから選択される、さらなる癌処置剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0031】

また、他の局面において、本発明は、癌治療に一般的に用いられる1種以上のさらなる癌処置剤と組み合わせて、少なくとも1つの式IまたはIIの化合物を含む治療用組成物を提供する。

【0032】

本発明の化合物は、造血器悪性腫瘍を含む癌、癌(例えば肺、肝臓、膵臓、卵巣、甲状腺、膀胱または大腸の癌)、黒色腫、骨髄性障害(例えば骨髄性白血病、多発性骨髄腫および赤白血病)、腺腫(例えば大腸絨毛腺腫)、肉腫(例えば骨肉腫)、自己免疫疾患、アレルギー反応および臓器移植拒絶症候群の処置に有用である。

【0033】

本発明は、さらに、ヒトまたは動物の対象に投与されたとき、ヒトまたは動物の対象においてキナーゼ活性を阻害するのに有効な量の式IまたはIIの化合物を含む医薬組成物、PIMキナーゼ介在障害の処置における式IまたはIIの化合物の使用方法、および、本願の詳細な説明で記載された製造方法を提供する。

【0034】

定義

“PIM阻害剤”は、本明細書において、PIMキナーゼ活性に関して、以下に記載されたPIMのATP消費アッセイで測定して、約100 μM以下、より典型的には約50 μM以下のIC<sub>50</sub>を示す化合物を言うために用いられる。

【0035】

フレーズ“アルキル”はC<sub>1-10</sub>炭素原子を含む直鎖の飽和の基を言う。従って、該フレーズは、直鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを含む。フレーズ“アルキル”はまた、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)などを含み、これらに限定されない分枝のC<sub>3-8</sub>アルキル基を含む。用語“低級アルキル”は、1~5個の炭素原子を含むアルキル基を言う。従って、フレーズ“アルキル基”は、第1級アルキル基、第2級アルキル基および第3級アルキル基を含む。好ましいアルキル基は、1~6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖のアルキル基を含む。

【0036】

本明細書で用いられるとき、用語“ハロゲン”または“ハロ”は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨード基を言う。“ハロアルキル”は、1個以上の水素原子が1個以上のハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を言う。用語“ハロアルコキシ”は、1個以上のハロゲン原子で置換されているアルコキシ基を言う。

#### 【0037】

“アミノ”は、本明細書で、基： $-NH_2$ を言う。用語“アルキルアミノ”は、基： $-NRR'$ (ここで、RおよびR'はそれぞれ独立して水素およびアルキルから選択される。)を言う。用語“アリアルアミノ”は、本明細書で、基： $-NR''R'$ (ここで、R''は、アリアルであり、R'は、水素、アルキルまたはアリアルである。)を言う。用語“アラルキルアミノ”は、本明細書で、基： $-NRR'$ (ここで、Rはアラルキルであり、R'は水素、アルキル、アリアルまたはアラルキルである。)を言う。用語シアノは、基： $-CN$ を言う。用語ニトロは、基： $-NO_2$ を言う。

10

#### 【0038】

用語“アルコキシアルキル”は、基： $-alk_1-O-alk_2$ (ここで、 $alk_1$ はアルキルまたはアルケニルであり、 $alk_2$ はアルキルまたはアルケニルである。)を言う。

#### 【0039】

用語“アミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-C(O)-NH_2$ を言う。“置換アミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-C(O)-NRR'$ (ここで、Rはアルキルであり、R'は水素または低級アルキルである。)を言う。幾つかの態様において、RおよびR'は、それらに結合しているN原子と一体となって、“ヘテロシクロアルキルカルボニル”基を形成し得る。用語“アリアルアミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-C(O)-NRR'$ (ここで、Rはアリアルであり、R'は水素、アルキルまたはアリアルである。)を言う。用語“アラルキルアミノカルボニル”は、本明細書で、基： $-C(O)-NRR'$ (ここで、Rは低級アラルキルであり、R'は水素、低級アルキル、アリアルまたは低級アラルキルである。)を言う。

20

#### 【0040】

“アミノスルホニル”は、本明細書で、基： $-S(O)_2-NH_2$ を言う。“置換アミノスルホニル”は、本明細書で、基： $-S(O)_2-NRR'$ (ここで、Rは低級アルキルであり、R'は水素または低級アルキルである。)を言う。用語“アラルキルアミノスルホニルアリアル”は、本明細書で、基： $-アリアル-S(O)_2-NH-アラルキル$ (ここで、アラルキルは低級アラルキルである。)を言う。

30

#### 【0041】

“カルボニル”は、二価の基： $-C(O)-$ を言う。“カルボキシ”は、 $-C(=O)-OH$ を言う。“アルコキシカルボニル”は、エステル： $-C(=O)-OR$ (ここで、Rはアルキルである。)を言う。“低級アルコキシカルボニル”は、エステル： $-C(=O)-OR$ (ここで、Rは低級アルキルである。)を言う。“シクロアルキルオキシカルボニル”は、 $-C(=O)-OR$ (ここで、Rはシクロアルキルである。)を言う。“アリアルオキシカルボニル”は、 $-C(=O)-OR$ (ここで、Rはアリアルである。)を言う。“ヘテロシクリルオキシカルボニル”は、 $-C(=O)-OR$ (ここで、Rはヘテロシクリルである。)を言う。

40

#### 【0042】

用語“アラルコキシカルボニル”は、本明細書で、基： $-C(O)-O-アラルキル$ (ここで、アラルキルは低級アラルキルである。)を言う。

#### 【0043】

本明細書で用いられるとき、用語“カルボニルアミノ”は、二価の基： $-NH-C(O)-$ (ここで、カルボニルアミノ基のアミド窒素の水素原子は、低級アルキル、アリアルまたは低級アラルキル基で置き換えられてもよい。)を言う。このような基は、カルバメートエステル( $-NH-C(O)-O-R$ )およびアミド： $-NH-C(O)-R$ (ここで、Rは直鎖または分枝鎖の低級アルキル、シクロアルキルまたはアリアルまたは低級アラルキル

50

である。)などの部分を含む。

【0044】

“シクロアルキル”は、単環式または多環式炭素環アルキル置換基を言う。典型的にはシクロアルキル置換基は、3～8個の環炭素原子を有する。カルボシクロアルキル基は、全ての環原子が炭素原子であるシクロアルキル基である。シクロアルキル基の例は、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチルなどである。シクロアルキル置換基と連結して用いられるとき、用語“多環式”は、本明細書で、縮合および非縮合アルキル環構造を言う。多環式シクロアルキル基の例は、オクタヒドロ-1H-インデン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン、スピロ[3.3]ヘプタンなどである。用語“部分的に不飽和のシクロアルキル基”は、シクロアルキル基の少なくとも2個の隣接炭素原子が互いに二重結合または三重結合によって結合している、上で定義したシクロアルキル基を言う。部分的に不飽和のシクロアルキル基の例は、シクロペンテニル、シクロペンチニル、シクロヘキセニル、シクロヘキシニルなどを含む。

10

【0045】

用語“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環基”または“ヘテロシクロアルキル”は、本明細書で用いられるとき、少なくとも1個の、しかし5個以下の環員が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である、4～10員の環状環系を言う。好ましいヘテロ環基は、環系の1～3個の環員が窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である5～9員の環状環系である。ヘテロ環式環系に含まれる窒素および硫黄原子は、所望により酸化されていてもよく、また、所望により四級化していてもよいことに留意すべきである。さらに、用語ヘテロシクリルまたはヘテロ環基またはヘテロシクロアルキルは、本明細書で用いられるとき、単結合、多重の、二重結合または三重結合を含むと解される。ヘテロ環基の例は、ピペリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジンなどである。

20

【0046】

ヘテロ環部分は、非置換であっても、ヒドロキシ、ハロ、オキソ( $C=O$ )、アルキルイミノ( $RN=$ )(ここで、Rは低級アルキルまたは低級アルコキシ基である。)、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ポリアルコキシ、低級アルキル、シクロアルキルまたはハロアルキルから独立して選択される種々の置換基で、一置換または二置換されていてもよい。

30

【0047】

ヘテロ環基は、本明細書の開示と組み合わせて、有機化学および医薬品化学の分野の当業者に明らかな種々の位置で結合し得る。

【0048】

代表的なヘテロ環部分は、例えばイミダゾリル、ピリジル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピロジニル、アゼパン、チアゾリル、フラニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、インドリル、ナフタピリジニル、インダゾリルおよびキノリジニルを含む。

40

【0049】

“アリール”は、所望により置換された、5～10員の環系を有する単環式および多環式芳香族基を言う。アリール基の例は、フェニル、ナフチルなどである。用語“ヘテロアリール”は、本明細書で用いられるとき、1～約6個の環員が、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子である、5～12員の環状芳香族構造を表す。ヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、インドリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、ブリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピリジルおよびベンゾイミダゾリルなどである。

【0050】

“アラルキル”は、アリール基で置換されたアルキル基を言う。典型的には、本発明の

50

化合物で用いられるアラルキル基は、アラルキル基のアルキル部分に組み込まれた 1 ~ 6 個の炭素原子を有する。本発明の化合物で用いられる適当なアラルキル基は、例えば、ベンジル、ピコリルなどを含む。

【 0 0 5 1 】

“ 所望により置換されている ” または “ 置換されている ” は、1 個以上の水素原子を 1 価または 2 価の基で置き換えることを言う。適当な置換基は、例えば、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、低級アルキル、ハロ低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロ低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、ハロ低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキル、アリールなどを含む。

【 0 0 5 2 】

置換基は、それ自身置換されていてもよい。当該置換基を置換している基は、カルボキシル、ハロ；ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノカルボニル、- S R、チオアミド、- S O<sub>3</sub> H、- S O<sub>2</sub> R またはシクロアルキル(ここで、R は、典型的に水素、ヒドロキシルまたは低級アルキルである。)であり得る。

【 0 0 5 3 】

置換された置換基が直鎖の基を含むとき、置換は、鎖内(例えば 2 - ヒドロキシプロピル、2 - アミノブチルなど)または鎖の末端(例えば 2 - ヒドロキシエチル、3 - シアノプロピルなど)の何れで起こっていてもよい。置換された置換基は、共有結合している炭素またはヘテロ原子の直鎖、分枝鎖または環状の配置であり得る。

【 0 0 5 4 】

上記の定義は、許容されない置換パターン(例えば、5 個のフルオロ基で置換されたメチル、または、他のハロゲン原子で置換されたハロゲン原子)を含むことを意図しない。このような許容されない置換パターンは、当業者に周知である。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物またはその立体異性体、ならびにその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、代謝物およびプロドラッグは、互変異性を示してもよく、従って、分子の 1 個の原子のプロトンが他の原子にシフトし、その結果、分子の原子間の結合が再配列されている種々の互変異性体の形態で存在してもよいことが、当業者に明らかである。例えば、March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992)を参照のこと。本明細書で用いられるとき、用語 “ 互変異性体 ” は、プロトンのシフトによって生じる化合物を言い、全ての互変異性体の形態は、それらが存在し得る限り、本発明の範囲内に含まれると理解されるべきである。

【 0 0 5 6 】

本発明の化合物またはその互変異性体、ならびにその何れかの薬学的に許容される塩、エステル、代謝物およびプロドラッグは、不斉に置換された炭素原子を含んでもよい。このような不斉に置換された炭素原子は、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の用語で定義され得る他の立体異性体、例えば(R)型または(S)型が存在する本発明の化合物を生じ得る。結果として、全てのこのような可能な異性体、光学的に純粋な形態の個々の立体異性体、それらの混合物、ラセミ混合物(またはラセミ化合物)、ジアステレオマー混合物、および本発明の化合物の単一のジアステレオマーは、本発明に含まれる。本明細書で用いられる用語 “ S ” および “ R ” 配置は、IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13 30 (1976)によって定義された通りである。用語 および は、環状化合物の環の位置について用いられる。参照平面の 側とは、優位な置換基がより低番号位置にある側である。該参照平面の反対側にある置換基は という記載で示す。この使用法は、“ ” は “ 平面の下 ” を意

10

20

30

40

50

味し、そして絶対配置を示す環状立体母核におけるものとは異なっていることに注意すべきである。本明細書で用いられる用語 および 配置は、CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) paragraph 203によって定義された通りである。

#### 【 0 0 5 7 】

本明細書で用いられるとき、用語“薬学的に許容される塩”は、式IまたはIIの化合物の非毒性の酸またはアルカリ土類金属の塩を言う。これらの塩は、式IまたはIIの化合物の最終的な単離および精製の際に、*in situ*で製造され得るか、または、別個に、塩基または酸官能基を、それぞれ、適切な有機または無機の酸または塩基と反応させることによって、製造され得る。代表的な塩は、次に示すものを含み、これらの限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼン  
10  
スルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロパン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マ  
20  
レイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロパン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロパン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トル  
エン  
スルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル；硫酸  
20  
ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル、ハロゲン化長鎖、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ハ  
ロゲン化アラルキル、例えば臭化ベンジルおよびフェネチルなどの反応剤で四級化され得る。それによって、水または油に可溶なまたは懸濁可能な生成物が得られる。

#### 【 0 0 5 8 】

薬学的に許容される酸付加塩を形成するために用いられ得る酸の例は、塩酸、硫酸およびリン酸といった無機酸、ならびに、シュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸といった有機酸を含む。塩基付加塩は、式(I)の化合物の最終的な単離  
30  
および精製の際に、*in situ*で製造され得るか、または、別個に、カルボン酸部分を、適切な塩基、例えば薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、またはアンモニア、または有機の第1級、第2級または第3級アミンと反応させること  
30  
によって製造され得る。薬学的に許容される塩は、次に示すものを含み、これらに限定されない：アルカリ金属およびアルカリ土類金属をベースとするカチオン(例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなど)の塩、ならびに  
非毒性のアンモニウム塩、第4級アンモニウム塩、およびアミンカチオンの塩(アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、メチルアミン、ジ  
メチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンの塩などを含み、これらに限定されない)。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミン類は、ジエチ  
ルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなど  
を含む。

#### 【 0 0 5 9 】

本明細書で用いられるとき、用語“薬学的に許容されるエステル”は、*in vivo*で加水分解するエステル類を言い、ヒトの体内で容易に切断され親化合物またはその塩が得られるものを含む。適当なエステル基は、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカンジオン酸から誘導される基  
40  
を含み、ここで、それぞれのアルキルまたはアルケニル部分は、有利には、最大6個の炭素原子を有する。特定のエステル類の例は、蟻酸エステル類、酢酸エステル類、プロピオン酸エステル類、酪酸エステル類、アクリル酸エステル類、およびエチルコハク酸エステル類を含む。

#### 【 0 0 6 0 】

用語“薬学的に許容されるプロドラッグ”は、本明細書で用いられるとき、合理的な医

10

20

30

40

50

学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に対応して、不適当な毒性、刺激性、アレルギー応答などがなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させる使用に适当であり、かつその意図された使用に有効である、ならびに可能であれば本発明の化合物の双性イオンの形態である、本発明の化合物のプロドラッグを言う。用語“プロドラッグ”は、例えば血中で加水分解することによって、*in vivo*で素早く変換され、上記の式の親化合物を得る化合物を言う。徹底的な議論は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、および、Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供され、両者は言及することによって本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0061】

本発明は、さらに、上記化合物の重水素化形態を提供する。本明細書で用いられるとき、“重水素化形態”は、少なくとも1個の水素が、重水素の天然の存在率を超える重水素同位体で富化されている化合物を言う。典型的には、水素原子は、少なくとも50%の重水素、しばしば少なくとも75%の重水素、好ましくは少なくとも約90%の重水素で富化されている。所望により1個以上の水素原子が重水素によって置き換えられ得る。例えばメチル基は、1個の水素が重水素で置き換えられることによって重水素化され得るか(すなわち-CH<sub>2</sub>D)、あるいは、3個の水素原子全てが重水素で置換され得る(すなわち-CD<sub>3</sub>)。それぞれの場合において、Dは、対応するHの少なくとも50%が重水素として存在することを示す。

20

#### 【0062】

本発明の化合物またはその互変異性体、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにその何れかの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグは、*in vivo*で、ヒトまたは動物の体内または細胞内で、代謝によって処理され、代謝物を生じ得ることが、当業者に明らかである。用語“代謝物”は、本明細書で用いられるとき、親化合物の投与後、対象内で生じる式の何れかの誘導体を言う。該誘導体は、対象内の種々の生化学的変換によって、例えば酸化、還元、加水分解、または結合によって、親化合物から生じ、例えばオキシドおよび脱メチル誘導体を含む。本発明の化合物の代謝物は、当技術分野で既知の慣例の方法を用いて同定され得る。例えば、Bertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40:2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7):765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34:220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13:224-331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); and Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)を参照のこと。式Iの化合物、またはその互変異性体、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにそれらの何れかの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグの代謝物である個々の化学化合物は、本発明の範囲に含まれると理解されるべきである。

30

#### 【0063】

用語“癌”は、例えば、固形癌、例えば癌腫(例えば肺癌、膵臓癌、甲状腺癌、卵巣癌、膀胱癌、乳癌、前立腺癌または大腸癌)、黒色腫、骨髓性障害(例えば骨髓性白血病、多発性骨髄腫および赤白血病)、腺癌(例えば纖毛結腸腺腫)および肉腫(例えば骨肉腫)を含む、Pimキナーゼの阻害によって有益に処置され得る癌疾患を言う。

40

#### 【0064】

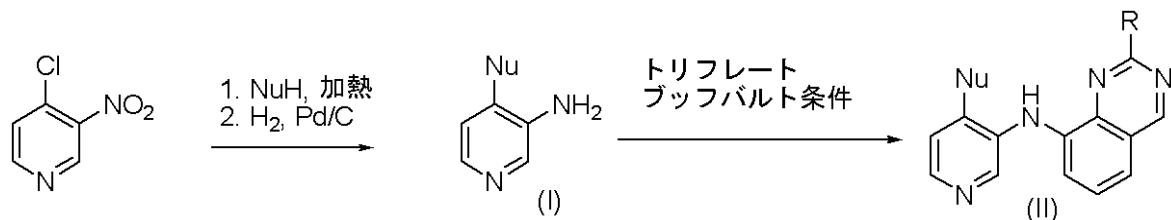
##### 合成方法

本発明の化合物は、当業者に既知の手順によって得られる。例えば、スキーム1に示した通り、4-クロロ-3-ニトロピリジン(1)を求核剤と反応させ、ニトロ還元した後、4位置置換3-アミノピリジン(II)が得られる。置換アミノピリジン(II)を、ブッフバルト反応条件で、キナゾリン誘導体化トリフレートと反応させ、3,4-二置換ピリジン(III)が得られる。

##### スキーム1

50

## 【化 5】



## 【 0 0 6 5 】

本発明の化合物は、*in vitro*または*in vivo*において、癌細胞の増殖を阻害するのに有用である。本化合物は、単独でまたは薬学的に許容される担体と共に用いられ得る。適切な薬学的に許容される担体または賦形剤は、例えば、加工剤(*processing agent*)および薬物送達修飾剤および増強剤を含み、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、ブドウ糖、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点ろう、イオン交換樹脂など、ならびにその何れかの2種以上の組み合わせである。他の適切な薬学的に許容される賦形剤は、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Pub. Co., New Jersey (1991)(言及することによって本明細書に組み込まれる)に記載されている。

10

## 【 0 0 6 6 】

有効量の本発明の化合物は、一般的に、本明細書に記載された何れかのアッセイによって、当業者に既知の他のPimキナーゼ活性アッセイによって、または、癌の症状の阻害または緩和を検出することによって、検出可能な程度にPim活性を阻害するのに十分な量を含む。

20

## 【 0 0 6 7 】

担体物質と組み合わせる1回投与量が得られる活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与方法に依存して変化する。しかしながら、何れかの特定の患者の特定の投与量は、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせおよび治療を行う具体的な疾患の重症度を含む種々の因子に依存することは理解されるであろう。示された状況についての治療有効量は、慣用の試験によって容易に決定され、通常の臨床医の技術および判断の範囲内である。

30

## 【 0 0 6 8 】

本発明の目的において、治療有効量は、一般的に、1回または分割投与で宿主に投与される総1日投与量であり、例えば、1日当たり0.001から1000mg/kg体重、より好ましくは1日当たり1.0から30mg/kg体重である。単位投与組成物は、1日投与量を構成するために、その約数の量を含み得る。

## 【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、経口で、非経腸で、舌下で、エアゾールまたは吸入スプレーによって、直腸で、または局所で、記載された慣用の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびピークルを含む単位投与製剤で、投与され得る。局所投与はまた、経皮投与、例えば経皮パッチまたは電気泳動デバイスの使用を含む。用語非経腸は、本明細書で用いられるとき、皮下注射、静脈内、筋肉内、関節内注射または点滴を含む。

40

## 【 0 0 7 0 】

注射可能な製剤、例えば滅菌処理された注射可能な水性または油性の懸濁液は、当技術分野で知られている通りに、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて製剤化され得る。滅菌処理された注射可能な製剤はまた、非毒性の非経腸で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌処理された注射可能な溶液または懸濁液、例えば1,3-プロパンジオールの溶液であり得る。用いられ得る許容されるピークルおよび溶媒は、水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌処理された固定化油は、溶媒または懸濁媒体として、慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリ

50

ドを含む何れかの混合固定化油が用いられ得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸が、注射可能な製剤に用いられる。

【 0 0 7 1 】

薬物の直腸投与のための坐剤は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、そのため直腸内で融解して薬物を放出する非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびポリエチレングリコールと混合することによって製造され得る。

【 0 0 7 2 】

経口投与のための固体投与形は、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒剤を含み得る。このような固体投与形において、活性な化合物は、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えばショ糖、乳糖または澱粉と混合され得る。このような投与形はまた、常法として、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合において、投与形はまた、緩衝剤を含んでもよい。錠剤および丸薬は、さらに腸溶性コーティングを伴い製造され得る。

【 0 0 7 3 】

経口投与のための液体投与形は、当技術分野で一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水を含む、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含み得る。このような組成物はまた、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、シクロデキストリン、および甘味料、風味剤および香料を含んでもよい。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与され得る。当技術分野で知られている通り、リポソームは、一般的に、リン脂質または他の脂質から誘導される。リポソームは、水性媒体に分散された1層または多層の水和した液晶によって形成される。リポソームを形成し得る何れの非毒性の生理学的に許容され且つ代謝可能な脂質も、使用され得る。リポソーム中の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存料、賦形剤などを含み得る。好ましい脂質は、天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリン(レシチン)である。リポソームを形成する方法は、当技術分野で既知である。例えば、Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 et seq. (1976)を参照のこと。

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物は、唯一の活性な薬物として投与され得るが、それらはまた、1種以上の他の癌の処置に用いられる薬物と組み合わせて用いられ得る。本発明の化合物はまた、既知の治療薬および抗癌剤との組み合わせに有用であり、また、本明細書で開示されている化合物と、他の抗癌剤または化学療法剤との組み合わせは、本発明の範囲内である。このような薬物の例は、*Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersで見出され得る。当業者は、薬物の具体的な特性および関係する癌に基づいて、薬物のどの組み合わせが有用であるか認識し得る。このような抗癌剤は、次に示すものを含み、これらに限定されない：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒/細胞増殖阻害剤、抗増殖剤、プレニル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤および他の血管新生阻害剤、細胞増殖および生存シグナル伝達阻害剤、アポトーシス誘発剤、および細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤。本発明の化合物はまた、放射線療法と共投与される際に有用である。

【 0 0 7 6 】

従って、本発明の一つの態様において、本発明の化合物はまた、例えばエストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒、抗増殖剤、プレニル蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤および他の血管新生阻害剤を含む、既知の抗癌剤と組み合わせて用いられる。

【 0 0 7 7 】



本発明の特定の現在好ましい態様において、本発明の化合物との組み合わせに有用な代表的な癌処置薬は、例えば、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン類、テザシタピン (tezacitabine)、シクロホスファミド、ピンカアルカロイド類、イマチニブ (Gleevec)、アントラサイクリン類、リツキシマブ、トラスツズマブ、および他の癌化学療法薬を含む。

【0078】

本発明の化合物と組み合わせて用いられる上記化合物は、Physicians' Desk Reference (PDR) 47th Edition (1993) (言及することによって本明細書に組み込まれる) に示された治療量または当業者に既知の治療有効量で用いられる。

【0079】

本発明の化合物および他の抗癌剤は、推奨される最大臨床投与量またはそれより少ない投与量で投与され得る。本発明の組成物中の活性化合物の投与量は、投与経路、疾患の重症度および患者の応答に依存して、望ましい治療応答を得るよう変更し得る。組み合わせは、別個の組成物として、または両方の薬物を含む1個の投与形として投与され得る。組み合わせとして投与されるとき、これらの複数治療薬は、同時にまたは異なる時間に与えられる別個の組成物として製剤化され得るか、または、これらの複数治療薬は、1個の組成物として与えられ得る。

【0080】

一つの態様において、本発明は、ヒトまたは動物の対象において、Pim1、Pim2またはPim3を阻害する方法を提供する。該方法は、有効量の式IまたはIIの化合物またはその薬学的に許容される塩の何れかの態様を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0081】

本発明は、下記の実施例の記載によって、より容易に理解されるであろう。該実施例は、説明の目的で提供され、本発明を限定することを意図しない。

【0082】

#### 実施例

下記の実施例に関して、好ましい態様の化合物を、本明細書に記載された方法または当技術分野で既知の他の方法を用いて合成した。

【0083】

本化合物および/または中間体を、2695 Separation Moduleを備えたWaters Millenium chromatography system (Milford, MA)を用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって特性決定した。分析カラムは、逆相 Phenomenex Luna C18, 5 $\mu$ , 4.6 $\times$ 50mm, (Alltech (Deerfield, IL))であった。濃度勾配溶出を用い(流速2.5 ml/分)、典型的には、5% アセトニトリル/95% 水から出発し、10分かけて100% アセトニトリルへと増大させる。全ての溶媒は、0.1% トリフルオロ酢酸 (TFA)を含む。化合物は、220または254 nmでの紫外線 (UV) 吸収によって検出された。HPLC溶媒は、Burdick and Jackson (Muskegan, MI)またはFisher Scientific (Pittsburgh, PA)から得た。

【0084】

幾つかの例において、純度を、ガラスまたはプラスチック支持シリカゲルプレート、例えばBaker Flex Silica Gel 1B2 F flexible sheetを用いる薄層クロマトグラフィー (TLC) によって測定した。TLCの結果は、紫外線下で可視化するか、または周知のヨウ素蒸気および他の種々の染色法を用いることによって、容易に検出された。

【0085】

質量分析は、以下の3種のLCMS装置のうちの1つで行った：  
Waters System (Alliance HT HPLC および Micromass ZQ mass spectrometer ; カラム = Eclipse XDB C18, 2.1 $\times$ 50mm ; 濃度勾配 = 0.05% TFAを含む水中5~95% (または35~95%、または65~95%、または95~95%) アセトニトリル, 4分 ; 流速 = 0.8 ml/分 ; 分子量範囲 = 200 ~ 1500 ; コーン電圧 = 20 V ; カラム温度 = 4

10

20

30

40

50

0 )

別の Waters System (ACQUITY UPLC system および ZQ 2000 system ; カラム = ACQUITY UPLC HSS-C18, 1.8  $\mu$ m, 2.1  $\times$  50mm ; 濃度勾配 = 0.05 % TFA を含む水中 5 ~ 95 % (または 35 ~ 95 %、または 65 ~ 95 %、または 95 ~ 95 %) アセトニトリル, 1.3 分 ; 流速 = 1.2 ml/分 ; 分子量範囲 = 150 ~ 850 ; コーン電圧 = 20 V ; カラム温度 = 50 )

または、Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC ; カラム = Eclipse XDB C18, 2.1  $\times$  50mm ; 濃度勾配 = 0.05 % TFA を含む水中 5 ~ 95 % アセトニトリル, 4 分 ; 流速 = 0.8 ml/分 ; 分子量範囲 = 150 ~ 850 ; コーン電圧 = 50 V ; カラム温度 = 30 )。全ての質量を、プロトン化された親イオンの質量として報告した。

10

【 0086 】

幾つかの化合物について、核磁気共鳴 (NMR) 分析を、Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) で行った。参照スペクトルは、TMS または溶媒の既知の化学シフトの何れかであった。

【 0087 】

分取分離は、Flash 40 クロマトグラフィー・システムおよび KP Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA) を用いて、または、シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 充填剤を用いたフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって、または、Waters 2767 Sample Manager、C18 逆相カラム, 30  $\times$  50mm、流速 7.5 ml/分を用いた HPLC によって行われる。Flash 40 Biotage system およびフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーに用いられる典型的な溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、水性アンモニア (または水酸化アンモニウム)、およびトリエチル アミンである。逆相 HPLC に用いられる典型的な溶媒は、0.1 % トリフルオロ酢酸を含む、アセトニトリルと水の濃度変化である。

20

【 0088 】

好ましい態様による有機化合物は、互変異性の現象を示し得ると理解されるべきである。本明細書内の化学構造は、可能性のある 1 個の互変異性体の形態のみを示しており、好ましい態様は、描かれた構造の全ての互変異性体の形態を含むと理解されるべきである。

【 0089 】

本発明は、説明のために本明細書で示された態様に限定されず、上記の開示の範囲内の全ての形態を含むと理解される。

30

【 0090 】

下記の実施例および本明細書全体において、下記の略語は、下記の意味を有する。定義していなければ、用語は、その一般的に受け入れられている意味を有する。

略号

【表 1】

D A S T	三フッ化 (ジエチルアミノ)硫黄
D C M	ジクロロメタン
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M A	ジメチルアセトアミド
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
D M E	1,2-ジメトキシエタン
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド
D P P F	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
E D C	ジメチルアミノプロピルアゾジカルボン酸エチル塩酸塩
E t O A c	酢酸エチル
E t O H	エタノール
H O A T	ヒドロキシアザベンゾトリアゾール
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸カリウム
M e C N	アセトニトリル
M g SO <sub>4</sub>	硫酸マグネシウム
M e O H	メタノール
N a <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム
N a C l	塩化ナトリウム
N a HCO <sub>3</sub>	重炭酸ナトリウム
N B S	N-ブロモスクシンイミド
N M P	N-メチル-2-ピロリドン
P d <sub>2</sub> (d b a) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
P d(P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
P d(d p p f)Cl <sub>2</sub> -DCM	ジクロロ-(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)-パラジウム(II)-ジクロロメタン付加物
R T または r t	室温
T D M S C l	塩化 t e r t-ブチルジメチルシリル
T E A	トリエチルアミン
T H F	テトラヒドロフラン

10

20

30

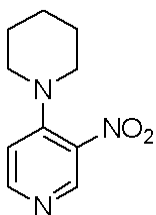
## 【実施例】

## 【0091】

## 方法 1

## 3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジンの合成

## 【化 6】



40

エタノール中の 4-クロロ-3-ニトロピリジン(1.0 当量)およびピペリジン(2.0 当量)の濃度 0.5 M の溶液を、室温で 48 時間攪拌し、その時点でエタノールを真空で除去した。残渣を E t O A c (300 ml) と N a<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (飽和)(75 ml) の層間に分配し、さらに H<sub>2</sub>O (50 ml) で、そして N a C l (飽和)(50 ml) で洗浄し、M g SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、揮発成分を真空で除去し、3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジンを

50

得た(95%)。

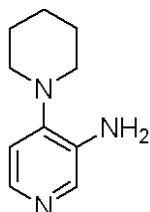
LCMS (m/z): 207.7 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 1.60分。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.80 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.7, 1H), 6.84 (d, J=6.3, 1H), 3.18-3.21 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 6H)。

【0092】

#### 4 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - アミンの合成

【化7】



10

エタノール中の3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン(1.0当量)の濃度0.1Mの溶液に、10%パラジウム/炭素(0.1当量)を加えた。得られた不均一な溶液を1気圧の水素雰囲気下に置き、15時間撹拌した。この時点で、混合物をメタノールで溶出するセライトのパッドで濾過した。揮発成分を真空で除去し、4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミンを油状物として得た(93%)。

LCMS (m/z): 178.0 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 1.68分。

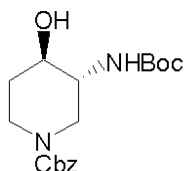
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.4, 1H), 6.78 (d, J=5.1, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 4H), 1.58-1.64 (m, 2H)。

20

【0093】

#### trans-(+/-)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの合成

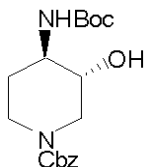
【化8】



30

#### trans-(+/-)-ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化9】



飽和水酸化アンモニウム水溶液およびエタノール(1:1, 0.05M溶液)中の(+/-)-ベンジル 7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート(1.0当量)の溶液を、密封鋼鉄製容器中で、70℃で5時間加熱した。全ての揮発性物質をN<sub>2</sub>ガスを流すことによって除去した後、酢酸エチルおよび水を後処理のために加えた。粗製の位置異性体混合物、すなわち3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルおよび4-アミノ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを、ジクロロメタン中のBoc<sub>2</sub>O(1.0当量)およびトリエチルアミン(1.0当量)(0.1M溶液)と反応させた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。極性の(+/-)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートと、非極性の(+/-)-ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートを、フラッシュクロマトグラフィーによって得た(ヘキサン中20%から40% Et

40

50

OAc, それぞれ28%、51%)。

LCMS (m/z): 351.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 0.81分、LCMS (m/z): 351.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 0.83分。

【0094】

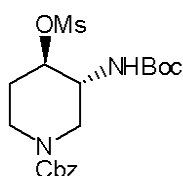
エナンチオマーとして純粋な(3S, 4S) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび(3R, 4R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを、キラルHPLCによって分離した(分析において、それぞれR<sub>t</sub> = 6.8分および9.1分; n - ヘプタン: エタノール = 70:30 (v:v), Chiralpak AD-H prep 250×4.6mm, 1ml/分。分取分離において、n - ヘプタン: エタノール = 80:20 (v:v), Chiralpak AS 50×500mm, 90ml/分)。

10

【0095】

(3R, 4R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (メチルスルホニルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

【化10】



ジクロロメタン中の(3R, 4R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの溶液(0.13M)に、トリエチルアミン(1.5当量)を、続いて塩化メタンスルホン(1.3当量)を加えた。反応物を室温で15時間撹拌した。溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製の(3R, 4R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (メチルスルホニルオキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを、収率>95%で得た。

20

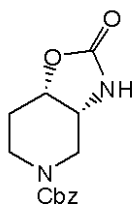
LCMS (m/z): 428.9/328.9 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 3.81分。

【0096】

(3aR, 7aS) - ベンジル 2 - オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン - 5(6H) - カルボキシレートの合成

30

【化11】



ピリジン中の(3R, 4R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (メチルスルホニルオキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの溶液(0.16M)を、マイクロ波中、120℃で10分間加熱した。溶液を、ほぼ乾固するまで濃縮して、形成した固体を濾過し、望ましい生成物を得た。さらに、濾液を酢酸エチル(100%)で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、(3aR, 7aS) - ベンジル 2 - オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン - 5(6H) - カルボキシレートを、合わせた収率が75%で得た。

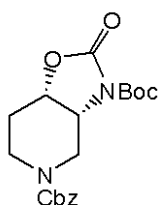
40

LCMS (m/z): 277.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 2.327分。

【0097】

(3aR, 7aS) - 5 - ベンジル 3 - tert - ブチル 2 - オキソテトラヒドロ - オキサゾロ[4,5-c]ピリジン - 3,5(2H, 6H) - ジカルボキシレートの合成

## 【化 1 2】



ジクロロメタン中の(3aR, 7aS)-ベンジル 2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 5(6H) - カルボキシレート(1.0当量)の溶液(0.09M)に、B  
OC<sub>2</sub>O(1.1当量)、トリエチルアミン(1.1当量)および触媒量のDMA Pを加えた。  
反応物を室温で1時間撹拌した。その時点で、それを真空下で濃縮し、酢酸エチルで溶出  
するシリカゲルのプラグで濾過した。生成物を真空下で乾固し、(3aR, 7aS) - 5 -  
ベンジル 3 - tert - ブチル 2 - オキソテトラヒドロオキサゾロ[4, 5 - c]ピリジ  
ン - 3, 5(2H, 6H) - ジカルボキシレートを白色の固体として収率75%で得た。  
LCMS (m/z): 277.2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 3.43分。

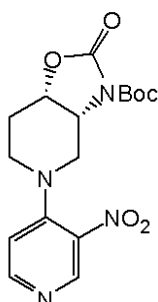
10

## 【0098】

(3aR, 7aS) - tert - ブチル 5 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ  
ヘキサヒドロ - オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 3(2H) - カルボキシレートの合成

## 【化 1 3】

20



EtOHとEtOAcの混合物(1:1, 0.07M)中の、(3aR, 7aS) - 5 - ベン  
ジル 3 - tert - ブチル 2 - オキソテトラヒドロオキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン -  
3, 5(2H, 6H) - ジカルボキシレートの溶液に、Pd/C(10重量%)を加え、反応物  
を、水素バルーン下、15時間撹拌した。溶液をセライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮  
乾固し、透明な油状物を得た。i - PrOH中の(3aR, 7aS) - tert - ブチル 2  
- オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 3(2H) - カルボキシレートの  
溶液(0.12M)に、4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン(1.2当量)およびDIEA(4.0  
当量)を加えた。反応物を75℃で2時間加熱し、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。  
粗製の混合物をEtOAcで希釈し、水を加え、有機層を抽出し、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>  
SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。粗製の物質をEtOAc(100%)で溶出するシリカゲルの  
カラムクロマトグラフィーによって精製し、(3aR, 7aS) - tert - ブチル 5 - (  
3 - ニトロピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4, 5 - c]ピリジ  
ン - 3(2H) - カルボキシレートを黄色の泡状物質として収率89%で得た。  
LCMS (m/z): 365.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 1.79分。

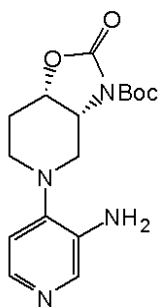
30

## 【0099】

(3aR, 7aS) - tert - ブチル 5 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ  
ヘキサヒドロ - オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 3(2H) - カルボキシレートの合成

40

## 【化 1 4】



10

EtOHおよびEtOAc(1:1, 0.15M)中の、(3aR, 7aS)-tert-ブチル 5-(3-ニトロピリジン-4-イル)-2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-カルボキシレートの溶液に、Pd/C(10重量%)を加え、反応物を水素バルーン下で15時間撹拌した。溶液をセライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮し、(3aR, 7aS)-tert-ブチル 5-(3-アミノピリジン-4-イル)-2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-カルボキシレートを透明な油状物として収率>95%で得た。

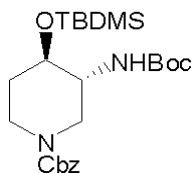
LCMS (m/z): 335.0 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 1.681分。

## 【0100】

(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20

## 【化 1 5】



ジクロロメタン中の(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液(0.1M溶液)に、イミダゾール(1.1当量)、DMAP(0.1当量)およびTBDMSCl(1.1当量)を連続して加えた。反応混合物を室温で20時間撹拌した。ジクロロメタンで後処理した後、粗製の物質をシリカのカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中10%から20% EtOAc)、(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(76%)。

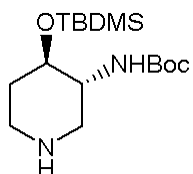
30

LCMS (m/z): 365.2 [(M-Boc)H<sup>+</sup>]; LC R<sub>t</sub> = 6.05分。

## 【0101】

(3R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの合成

## 【化 1 6】



40

(3R, 4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)を用いて方法1を行い、粗製の(3R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(>99%)。

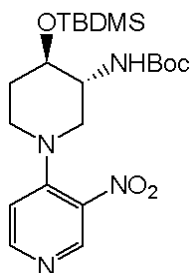
LCMS (m/z): 331.3 (MH<sup>+</sup>)。

50

## 【 0 1 0 2 】

(3 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

## 【 化 1 7 】



10

D M F 中、それぞれ 1 当量の 4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン、(3 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルおよびトリエチルアミンを用いて方法 1 を行い、(3 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た(9 8 % )。

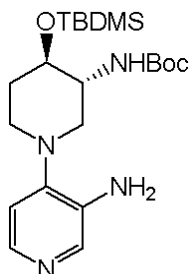
LCMS (m/z): 453.3 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 4.01 分。

## 【 0 1 0 3 】

(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

20

## 【 化 1 8 】



30

エタノールおよび酢酸エチル(1 : 1, 0.1 M 溶液)中の(3 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを、方法 1 に従って還元して、(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た(> 9 9 % )。

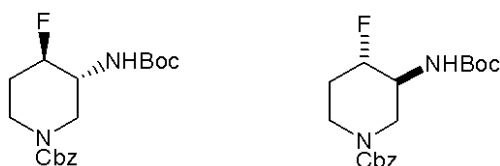
LCMS (m/z): 423.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.78 分。

## 【 0 1 0 4 】

(3 R, 4 R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび(3 S, 4 S) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

40

## 【 化 1 9 】



ジクロロメタン中の(+ / -) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート(1.0 当量)の溶液(0.3 M 溶液)に、D A S T を - 7 8 で加えた。反応混合物を室温までゆっくりと 1 5 時間温めた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした後、酢酸エチルおよび水を後処理のために加えた

50



。シリカのカラムクロマトグラフィーによって精製し、(+/-)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを得た(ヘキサン中30% EtOAc, 40%)。

LCMS (m/z): 253.1 [(M-Boc)H<sup>+</sup>]; LC R<sub>t</sub> = 4.08分。

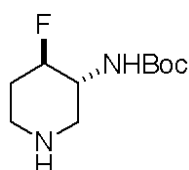
【0105】

エナンチオマーとして純粋な(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートおよび(3S,4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを、キラルHPLCによって分離した(分析においてそれぞれR<sub>t</sub> = 9.4分および12.6分; n-ヘプタン: イソプロパノール = 90:10 (v:v), Chiralpak AS 250 × 4.6分, 1ml/分。分取分離においてn-ヘプタン: イソプロパノール = 90:10 (v:v), Chiralpak AS 50 × 500mm, 90ml/分)。

【0106】

(3R,4R)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの合成

【化20】



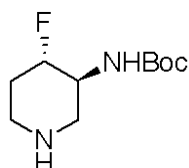
(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)を用いて方法1を行い、粗製の(3R,4R)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(93%)。

LCMS (m/z): 219.2 (MH<sup>+</sup>), LC R<sub>t</sub> = 0.45分。

【0107】

(3S,4S)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの合成

【化21】



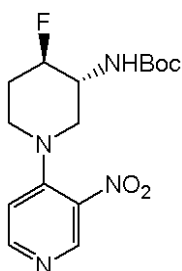
(3S,4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)を用いて方法1を行い、粗製の(+/-)-tert-ブチル 4-フルオロピペリジン-3-イルカルバメートを得た(93%)。

LCMS (m/z): 219.2 (MH<sup>+</sup>), LC R<sub>t</sub> = 0.45分。

【0108】

(3R,4R)-4-フルオロ-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの合成

【化22】



エタノール中、それぞれ1当量の4-クロロ-3-ニトロピリジン、(3R,4R)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルおよびトリエチルアミン

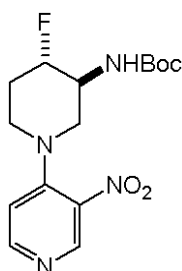
を用いて方法 1 を行い、(3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルを得た(91%)。

LCMS (m/z): 341.0 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.37分。

【0109】

(3 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルの合成

【化23】



10

エタノール中、それぞれ1当量の4-クロロ-3-ニトロピリジン、(3 S, 4 S) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルおよびトリエチルアミンを用いて方法 1 を行い、(3 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルを得た(91%)。

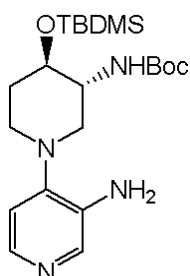
LCMS (m/z): 341.0 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.37分。

20

【0110】

(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルの合成

【化24】



30

エタノールおよび酢酸エチル(1:1, 0.1 M 溶液)中の、(3 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルを、方法 1 に従って還元し、(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルを得た(>99%)。

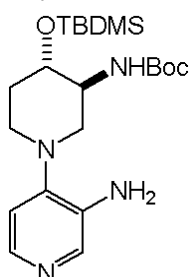
LCMS (m/z): 423.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.78分。

【0111】

(3 S, 4 S) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルの合成

40

【化25】



50

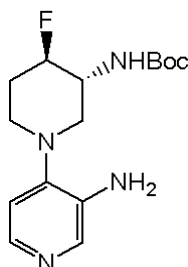
エタノールおよび酢酸エチル(1 : 1, 0.1 M 溶液)中の、(3 R, 4 R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを、方法 1 に従って還元し、(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た(> 99 %).

LCMS (m/z): 423.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.78分。

【0112】

(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

【化26】



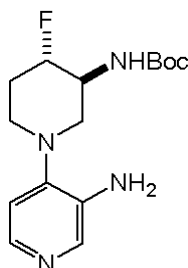
エタノールおよび酢酸エチル(1 : 1, 0.1 M 溶液)中の、(3 R, 4 R) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを、方法 1 に従って還元し、(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た(> 99 %).

LCMS (m/z): 311.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.14分。

【0113】

(3 S, 4 S) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

【化27】



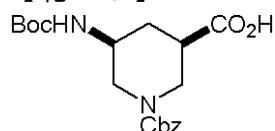
エタノールおよび酢酸エチル(1 : 1, 0.1 M 溶液)中の、(3 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを、方法 1 に従って還元し、(3 R, 4 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た(> 99 %).

LCMS (m/z): 311.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.14分。

【0114】

cis - (+ / -) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸の合成

【化28】



ジクロロメタン中の cis - (+ / -) - 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 3 - カルボン酸(1.0 当量)の溶液(0.2 M)に、DIEA(1.1 当量)を加え

10

20

30

40

50

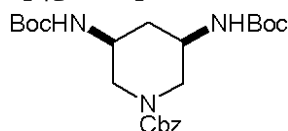
、続いてN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(1.0当量)を加えた。反応物を室温で一夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の物質に、EtOAcおよび1N HClを加えた。抽出後、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、cis-(+/-)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-3-カルボン酸を得た(収率99%)。

LCMS (m/z): 379.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.55分。

【0115】

cis-(+/-)-ベンジル 3,5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化29】



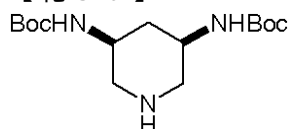
t-BuOH(10ml)中の、cis-(+/-)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-3-カルボン酸(1.2g, 3.17mmol)、DPPA(ジフェニルホスホリルアジド, 1.04g, 3.81mmol)およびDIEA(1.1ml, 6.35mmol)の溶液を、90℃で一夜加熱した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の物質に、EtOAc(300ml)を加え、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>(150ml)および塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製の物質を得た。さらに、粗製の物質を、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、cis-(+/-)-ベンジル 3,5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(23%)。

LCMS (m/z): 350(1個のBocを引く)(MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 4.40分。

【0116】

tert-ブチル cis-(+/-)-ピペリジン-3,5-ジイルジカルバメートの合成

【化30】



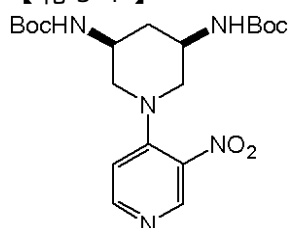
cis-(+/-)-ベンジル 3,5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートをを用いて方法1を行い、tert-ブチル cis-(+/-)-ピペリジン-3,5-ジイルジカルバメートを得た(収率99%)。

LCMS (m/z): 316.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0117】

tert-ブチル cis-(+/-)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3,5-ジイルジカルバメートの合成

【化31】



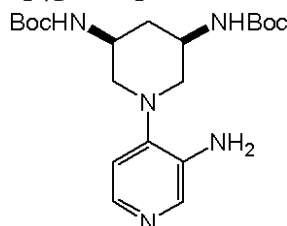
DMF中、それぞれ1当量の4-クロロ-3-ニトロピリジン、tert-ブチル cis-(+/-)-ピペリジン-3,5-ジイルジカルバメートおよびトリエチルアミンを用いて方法1を行い、tert-ブチル cis-(+/-)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3,5-ジイルジカルバメートを得た。

LCMS (m/z): 438.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.95分。

## 【 0 1 1 8 】

c i s - t e r t - ブチル ( + / - ) - 1 - ( 3 - アミノピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3, 5 - ジイルジカルバメートの合成

## 【 化 3 2 】



10

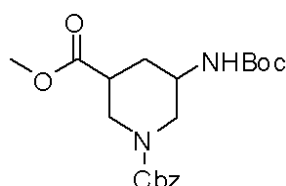
エタノール中の c i s - ( + / - ) - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3, 5 - ジイルジカルバメートを、方法 1 に従って還元し、c i s - t e r t - ブチル ( + / - ) - 1 - ( 3 - アミノピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3, 5 - ジイルジカルバメートを得た ( 7 8 % )。

LCMS (m/z): 408.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.63分。

## 【 0 1 1 9 】

c i s - ( + / - ) - 1 - ベンジル 3 - メチル 5 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレートの合成

## 【 化 3 3 】



20

ジクロロメタン中の、c i s - ( + / - ) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 . 0 当量)、メタノール ( 2 0 当量)および E D C ( 1 . 3 当量)の濃度 0 . 2 5 M の溶液に、0 で、ジメチルアミノピリジン ( 0 . 1 当量)を加えた。反応物を室温まで温めながら 4 8 時間攪拌した後、揮発成分を真空で除去した。酢酸エチルを添加し、H<sub>2</sub>O ( 3 x )で、1 N H C l で、N a H C O<sub>3</sub> (飽和)で、そして塩水で洗浄した後、溶液を M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し ( 2 5 % 酢酸エチル / ヘキサン)、c i s - ( + / - ) - 1 - ベンジル 3 - メチル 5 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレートを得た。

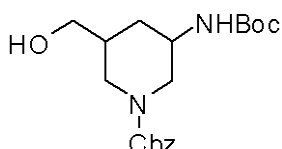
30

LCMS (m/z): 293.1 (MH-Boc<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 4.09分。

## 【 0 1 2 0 】

c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

## 【 化 3 4 】



40

T H F 中の c i s - ( + / - ) - 1 - ベンジル 3 - メチル 5 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 1, 3 - ジカルボキシレート ( 1 . 0 当量)の濃度 0 . 0 8 M の溶液を 0 に冷却し、L i C l ( 2 . 3 当量)および水素化ホウ素ナトリウム ( 2 . 3 当量)の溶液を加えた。反応物を室温まで温めながら 2 0 時間攪拌した後、p H を、1 M クエン酸で、p H 4 ~ 5 に調節した。揮発成分を真空で除去した後、生成物をジクロロメタンで抽出し、H<sub>2</sub>Oで、そして塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥した。濾過し、揮発成分を真空で除去した後、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色の泡状固体と

50

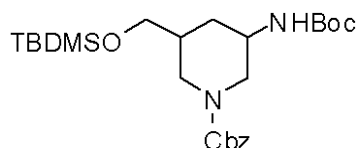
して得た。

LCMS (m/z): 265.0 (MH-Boc<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.37分。

【 0 1 2 1 】

c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

【 化 3 5 】



10

ジクロロメタン中の、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 0 当量 )、イミダゾール ( 1 . 1 当量 )、塩化 t e r t - ブチルジメチルシリル ( 1 . 1 当量 ) およびジメチルアミノピリジン ( 0 . 1 当量 ) の濃度 0 . 1 M の溶液を 1 8 時間攪拌し、その時点で、揮発成分を真空で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって直接精製し ( 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン )、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

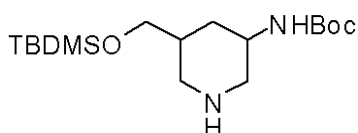
LCMS (m/z): 379.0 (MH-Boc<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 5.95分。

【 0 1 2 2 】

20

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) - メチル ) - ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【 化 3 6 】



方法 1 を行って、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを脱保護して、c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

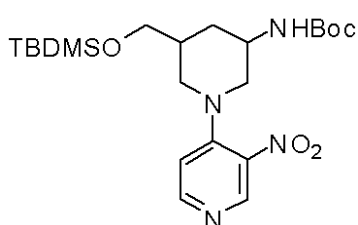
30

LCMS (m/z): 344.1 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 1 2 3 】

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【 化 3 7 】



40

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートおよび 4 - クロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて方法 1 を行い、c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) メチル ) - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

LCMS (m/z): 467.0 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 4.02分。

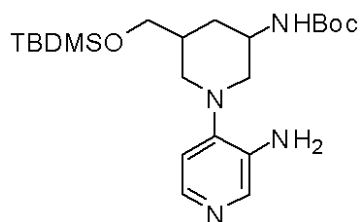
【 0 1 2 4 】

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 1 - ( 3 - アミノピリジン - 4 - イル ) - 5 - ( ( t

50

tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - メチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 3 8】



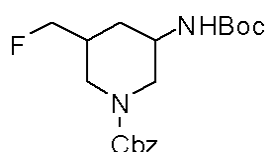
c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを方法 1 に従って還元して、c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 1 - ( 3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

LCMS (m/z): 437.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.86 分。

【 0 1 2 5】

c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

【化 3 9】



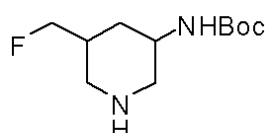
テトラヒドロフラン中の、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(1 当量)、フッ化 パーフルオロブタンスルホニル(2 当量)、トリエチルアミン - H F (4 当量)およびトリエチルアミン(6 当量)の濃度 0 . 1 6 M の溶液を 3 6 時間撹拌した。酢酸エチル(50 ×)で希釈した後、溶液を、1 N H C l で、N a H C O<sub>3</sub> (飽和)で、そして塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し(25 ~ 40 % 酢酸エチル / ヘキサン)、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(収率 45 % )。

LCMS (m/z): 267.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 4.23 分。

【 0 1 2 6】

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 4 0】



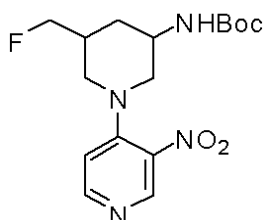
方法 1 を行って、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを脱保護して、c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

LCMS (m/z): 233.1 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 1 2 7】

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル) - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

## 【化 4 1】



c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートおよび 4 - クロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて方法 1 を行い、c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

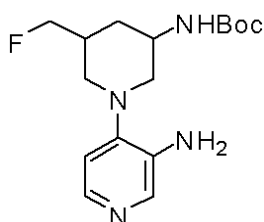
10

LCMS (m/z): 355.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.41分。

## 【 0 1 2 8】

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

## 【化 4 2】



20

c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを方法 1 に従って還元して、c i s - ( + / - ) - t e r t - ブチル 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

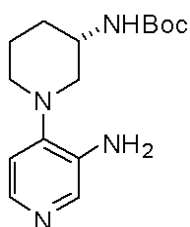
LCMS (m/z): 325.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.27分。

## 【 0 1 2 9】

(S) - t e r t - ブチル 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

30

## 【化 4 3】



(S) - t e r t - ブチル ピペリジン - 3 - イルカルバメートを用いて方法 1 を行った。

LCMS (m/z): 293.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.08分。

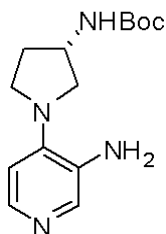
40

## 【 0 1 3 0】

(S) - t e r t - ブチル 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - イルカルバメートの合成



## 【化 4 4】



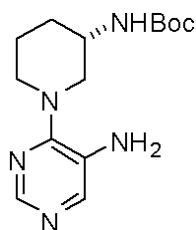
(S) - t e r t - ブチル ピロリジン - 3 - イルカルバメートを用いて方法 1 を行った。  
LCMS (m/z): 279.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 1.75分。

10

## 【 0 1 3 1】

(S) - t e r t - ブチル 1 - (5 - アミノピリミジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

## 【化 4 5】



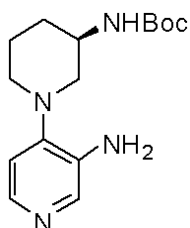
(S) - t e r t - ブチル ピペリジン - 3 - イルカルバメートおよび 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリミジンを用いて方法 1 を行った。  
LCMS (m/z): 294.2 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 0.56分。

20

## 【 0 1 3 2】

(R) - t e r t - ブチル 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

## 【化 4 6】



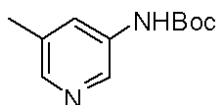
(R) - t e r t - ブチル ピペリジン - 3 - イルカルバメートを用いて方法 1 を行った。  
LCMS (m/z): 293.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.08分。

30

## 【 0 1 3 3】

5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチルの合成

## 【化 4 7】



T H F (8 0 ml)中の 5 - メチルピリジン - 3 - アミン(5 g, 4 6 mmol)の溶液に、室温で、T H F 中 1 M のビス(トリメチルシリルアミド) ナトリウム(1 0 1 ml, 1 0 1 mmol)を加え、1 5 分間攪拌し、続いて T H F (2 0 ml)中のジ - t e r t - ブチルジカーボネート(1 1 g, 4 9 mmol)を加えた。反応物を室温で一夜攪拌し、濃縮した。濃縮物を 0 . 2 M H C l (6 0 ml)および E t O A c で処理し、有機層を抽出し、N a H C O <sub>3</sub> (飽和)で、そして塩水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し(4 0 % E t O A c : ヘキサン)、黄色

40

50

の固体を生成物 5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチルとして得た ( 8.5 g, 収率 88% )。

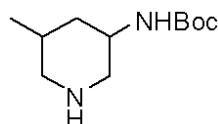
LCMS (*m/z*): 209.1 ( $MH^+$ ); LC  $R_t$  = 1.94分。

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) 8.20(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.86(s, 1H), 6.53(s, 1H), 2.33(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

【 0 1 3 4 】

*cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 4 8】



10

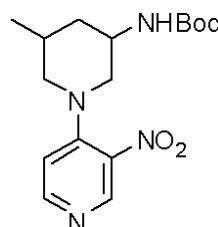
氷酢酸 ( 50 ml ) 中の 5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert* - ブチル ( 3 g, 1.4 mmol ) の溶液に、 5% ロジウム / 活性炭 ( 0.5 g ) および酸化白金 ( IV ) ( 0.5 g ) を、水素化用鋼鉄製容器中で加えた。混合物を密封し、 200 psi で、 70 °C で 48 時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、濃縮し、 *cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

LCMS (*m/z*): 215.1 ( $MH^+$ )。

【 0 1 3 5 】

*cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチル - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 4 9】



粗製の *cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメートを用いて方法 1 を行い、 *cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチル - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た ( 収率 66% ) 。

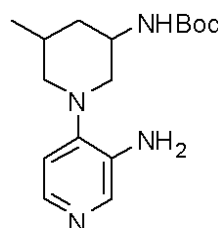
LCMS (*m/z*): 337.1 ( $MH^+$ ); LC  $R_t$  = 2.50分。

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) 8.84(s, 1H), 8.36(d, 1H), 7.04(m, 1H), 4.44(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.09(d, 1H), 2.66(q, 2H), 2.10(d, 1H), 1.84(m, 1H), 1.56(s, 9H), 0.93(d, 3H)。

【 0 1 3 6 】

*cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 1 - ( 3 - アミノピリジン - 4 - イル ) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメートの合成

【化 5 0】



*cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチル - 1 - ( 3 - ニトロピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを用いて方法 1 を行い、 *cis* - ( + / - ) - *tert* - ブチル 5 - メチル - 1 - ( 3 - アミノピリジン - 4 - イル ) ピペリジン - 3 - イル

50

カルバメートを得た(収率 98%)。

LCMS (m/z): 307.1 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.44分。

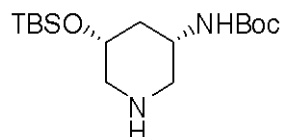
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.01(s, 1H), 7.95(d, 1H), 6.76(d, 1H), 4.40(m, 1H), 3.70(m, 3H), 3.58(dq, 1H), 3.21(dq, 1H), 2.15(m, 3H), 1.90(m, 1H), 1.58(s, 9H), 0.97(d, 3H)

3.83(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.62(m, 1H), 3.49(m, 1H), 2.59(m, 2H), 2.36(m, 1H), 2.23(t, 1H), 1.58(s, 9H)。

【0137】

(3S, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

【化51】

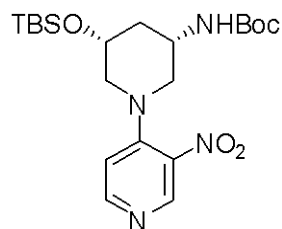


(3S, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを、Y, Zhou; WO 2005028467に記載された特許の手順に従って製造した。

【0138】

(3S, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

【化52】



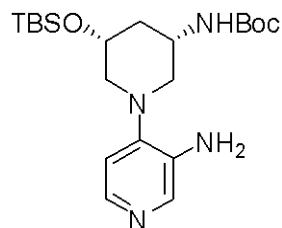
(3S, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを用いて方法1を行い、(3S, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た。

LC/MS (m/z): 453.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0139】

(3S, 5R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルの合成

【化53】

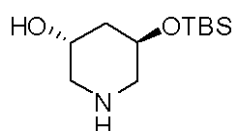


(3S, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを用いて方法1を行い、(3S, 5R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチルを得た。

LC/MS (m/z): 423.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0140】

(3R, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - オールの

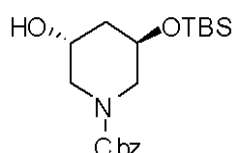
合成**【化 5 4】**

(3 R, 5 R) - 5 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - オールを、Zhou, Y. WO 2005028467に記載された特許の手順に従って製造した。

**【 0 1 4 1】**

(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - ヒドロキシ  
ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

10

**【化 5 5】**

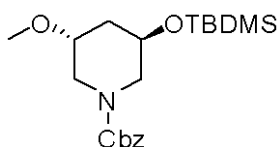
2 0 ml の 1 , 4 - ジオキサンおよび 8 ml の水中の、(3 R, 5 R) - 5 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン - 3 - オール(1 当量)の溶液に、クロロ蟻酸ベンジル(1 . 5 当量)を加えた。混合物を室温で 4 時間撹拌した。粗製の混合物を 1 0 0 ml の E t O A c で希釈し、塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(E t O A c : ヘキサン = 1 : 3)、(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(7 4 %)。

20

LC/MS (m/z): 366.2 (MH<sup>+</sup>)。

**【 0 1 4 2】**

(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - メトキシピ  
ペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

**【化 5 6】**

30

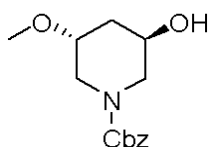
3 0 ml の T H F 中の(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート(1 当量)の溶液に、水素化ナトリウム(1 . 5 当量)を、続いてヨウ化メチル(5 当量)を 0 で加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。粗製の混合物を 1 2 0 ml の E t O A c で希釈し、塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(E t O A c : ヘキサン = 1 : 5)、(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(9 3 %)。

40

LC/MS (m/z): 380.2 (MH<sup>+</sup>)。

**【 0 1 4 3】**

(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレ  
ートの合成

**【化 5 7】**

3 0 ml のメタノール中の(3 R, 5 R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリ

50

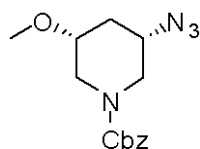
ルオキシ) - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) の溶液に、イソプロパノール中 3.8 M HCl (4 当量) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間放置し、その時点で、それを減圧下で濃縮した。得られた残渣を 100 ml の EtOAc で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで、そして塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (EtOAc : ヘキサン = 2 : 1)、(3R, 5R) - ベンジル 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (9.2%)。

LC/MS (m/z): 266.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0144】

(3S, 5R) - ベンジル 3 - アジド - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

【化58】



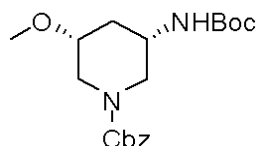
40 ml のジクロロメタン中の、(3R, 5R) - ベンジル 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) の溶液に、トリエチルアミン (3 当量) および塩化メタンスルホニル (1.5 当量) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。粗製の混合物を 150 ml の EtOAc で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで、そして塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (EtOAc : ヘキサン = 1 : 1)、中間体を得た。これを 15 ml の DMF に溶解した。アジ化ナトリウム (3.3 当量) を加え、得られた懸濁液を 80 で一夜撹拌した。反応混合物を 150 ml の EtOAc で希釈し、水で、そして塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (EtOAc : ヘキサン = 1 : 2)、(3S, 5R) - ベンジル 3 - アジド - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (9.5%)。

LC/MS (m/z): 263.2 (MH<sup>+</sup>-28)。

【0145】

(3S, 5R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

【化59】



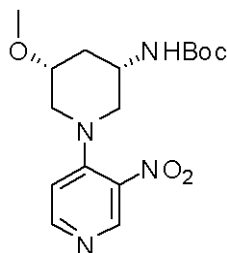
14 ml のピリジンおよび 2 ml の水酸化アンモニウムの混合物中の (3S, 5R) - ベンジル 3 - アジド - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) の溶液に、1 M トリメチルホスフィン (3 当量) を室温で加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌し、その時点で溶媒を減圧下で除去し、黄色の油状物を得た。油状物を 100 ml のエタノールに再度溶解し、濃縮し、水酸化アンモニウムを完全に除いた。残渣を、16 ml の 1,4 - ジオキサンに溶解し、16 ml の飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> を加えた。8 ml の THF 中のジ - tert - ブチル ジカーボネート (4 当量) を 0 で滴下した。混合物を室温で 2 時間撹拌した。粗製の混合物を 300 ml の EtOAc で希釈し、塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し (EtOAc : ヘキサン = 1 : 1)、(3S, 5R) - ベンジル 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (8.6%)。

LC/MS (m/z): 365.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 【 0 1 4 6 】

(3 S, 5 R) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イ  
ルカルバミン酸 t e r t - ブチルの合成

## 【 化 6 0 】



10

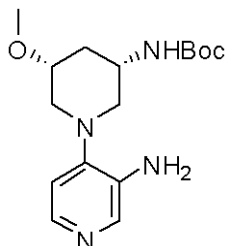
25 mlのメタノール中の(3 S, 5 R) - ベンジル 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル  
アミノ) - 5 - メトキシピペリジン - 1 - カルボキシレート(1当量)の溶液に、10 %  
P d / C (0.1当量)を加えた。得られた懸濁液を、水素雰囲気で、2時間攪拌した。粗  
製の固体を、濾紙をひいたブフナー漏斗上のセライトのパッドで濾過し、M e O Hで洗浄  
し、真空で濃縮した。残渣を、25 mlのイソプロパノールに溶解し、D I E A (1.8当量  
)および4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン(1.2当量)を加えた。反応混合物を80 °Cで4  
時間攪拌し、その時点で、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、1  
50 mlのE t O A cで希釈し、塩水で洗浄し、無水M g S O <sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で  
濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(E t O A c中5  
%メタノール：ヘキサン=1：1)、(3 S, 5 R) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - ニトロピリ  
ジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチルを得た(88%)。  
LC/MS (m/z): 353.0 (MH<sup>+</sup>)。HPLC: R<sub>t</sub>: 2.15分。

20

## 【 0 1 4 7 】

(3 S, 5 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシピペリジン - 3 - イ  
ルカルバミン酸 t e r t - ブチルの合成

## 【 化 6 1 】



30

(3 S, 5 R) - 5 - メトキシ - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 -  
イルカルバミン酸 t e r t - ブチルを、方法1に従って還元して、(3 S, 5 R) - 1 - (3  
- アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e r  
t - ブチルを得た。

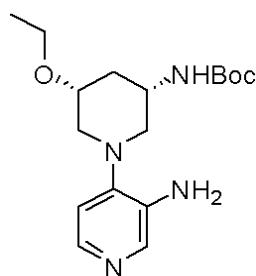
LC/MS (m/z): 323.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 【 0 1 4 8 】

(3 S, 5 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - エトキシピペリジン - 3 - イ  
ルカルバミン酸 t e r t - ブチルの合成

40

## 【化 6 2】



(3R,5R) - ベンジル 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびヨウ化エチルを用いて方法 1 を行った。 10

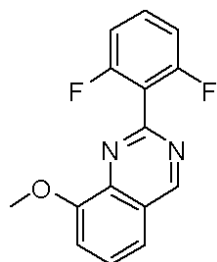
LC/MS (m/z): 337.1 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.63。

## 【 0 1 4 9 】

## 方法 2

## 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリンの合成

## 【化 6 3】



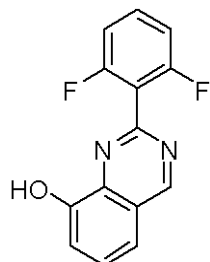
2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン ( 1 . 0 当量)、2 , 6 - ジフルオロフェニルボロン酸 ( 1 . 5 当量) および D I P E A ( 3 当量) を、トルエンおよびエタノール ( 1 : 1 , 0 . 5 M ) と、マイクロ波バイアル中で混合した。乾燥 N<sub>2</sub> を 5 分間流すことによって反応混合物を脱気し、続いて P d ( d p p f ) C l<sub>2</sub> - D C M ( 0 . 1 当量) を加えた。反応混合物を、マイクロ波中、130℃で30分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムによって精製し ( 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 )、出発物質の塩化物と望ましい生成物の混合物を得た。混合物を、1,4 - ジオキサン中 1 N H C l で処理した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル ( 150 ml ) に溶解し、N a H C O<sub>3</sub> で、そして塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。これをカラムによって精製し ( 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 )、2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリンを得た ( 46 % )。 30

LC/MS (m/z): 273.0 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.78。

## 【 0 1 5 0 】

## 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 8 - オールの合成

## 【化 6 4】



塩化メチレン中の 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン ( 1 . 0 当量) の溶液 ( 0 . 23 M ) に、B B r<sub>3</sub> ( 2 . 0 当量) を室温で加えた。反応混合物を一夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル ( 150 ml ) に溶解し、N a H C O<sub>3</sub> で、そして塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。これをカラムによって精製し ( 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 )、2 - ( 2 , 6 - ジフ 50

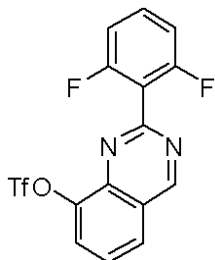
ルオロフェニル)キナゾリン - 8 - オールを得た(94%)。

LC/MS (m/z): 259.0 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.82。

【0151】

2 - (2,6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

【化65】



10

塩化メチレン中の2 - (2,6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - オール(1.0当量)の溶液(0.17M)に、D I P E A(2.0当量)および1,1,1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)を室温で加えた。反応混合物を一夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(120ml)に溶解し、水で、そして塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。これをカラムによって精製し(酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1)、2 - (2,6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホネートを得た(73%)。

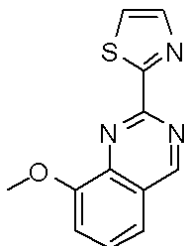
20

LC/MS (m/z): 391.0 (MH<sup>+</sup>), Rt = 1.08。

【0152】

2 - (8 - メトキシキナゾリン - 2 - イル)チアゾールの合成

【化66】



30

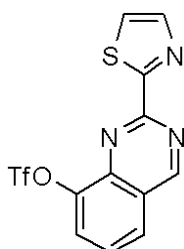
乾燥N<sub>2</sub>を5分間流すことによって、2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン(1.0当量)および臭化チアゾール - 2 - イル亜鉛(II)(THF中1M, 3当量)を脱気し、続いてP d(d p p f)C l<sub>2</sub> - D C M(0.1当量)を加えた。反応混合物を50℃で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムによって精製し(酢酸エチル中10%メタノール：ヘキサン = 1 : 1)、2 - (8 - メトキシキナゾリン - 2 - イル)チアゾールを得た(20%)。

LC/MS (m/z): 243.9 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.68。

【0153】

2 - (チアゾール - 2 - イル)キナゾリン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

【化67】



50

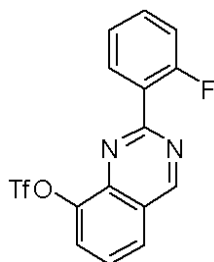


2 - (8 - メトキシキナゾリン - 2 - イル)チアゾールを用いて方法 2 を行った。  
LC/MS (m/z): 361.8 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.90。

【 0 1 5 4 】

2 - (2 - フルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホネートの  
合成

【 化 6 8 】



10

2 - フルオロフェニルボロン酸を用いて方法 2 を行った。  
LC/MS (m/z): 373.0 (MH<sup>+</sup>), Rt = 1.12。

【 0 1 5 5 】

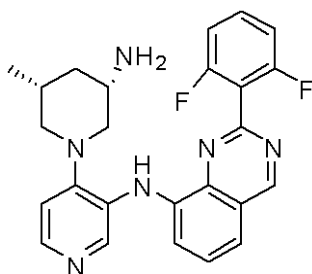
方法 3

実施例 1 5

N - (4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 -  
イル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミンの合成

20

【 化 6 9 】



1, 4 - ジオキサン中の (3 S, 5 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - メチ  
ルピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチル (1.0 当量) の溶液 (0.067 M)  
に、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホ  
ネート (1.0 当量)、酢酸パラジウム (0.2 当量)、B I N A P (1.5 当量) および炭酸セ  
シウム (3.0 当量) を加えた。反応混合物を、マイクロ波中、120 で 10 分間撹拌し  
た。残渣を酢酸エチル (120 ml) に溶解し、水で、そして塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾  
燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。これをカラムによって精製し (酢酸  
エチル : ヘキサン = 1 : 1, 10% メタノール含有)、(3 S, 5 R) - 1 - (3 - (2 - (2, 6 -  
ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 5 - メ  
チルピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチルを得た (79%)。

30

LC/MS (m/z): 547.1 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.87。

40

【 0 1 5 6 】

塩化メチレン中 20% T F A 中の、2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン -  
8 - イル トリフルオロメタンスルホネート (1.0 当量) の混合物 (0.02 M) を、室温で  
1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相 H P L C によって精製し、N -  
(4 - ((3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イ  
ル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - アミンを得た (96%)。

LC/MS (m/z): 447.1 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.57, HPLC: R<sub>t</sub>: 2.09 分。

【 0 1 5 7 】

T B D M S エーテルが存在するならば、B o c 除去前に、6 N H C l : T H F : メタ  
ノール (1 : 2 : 1) で室温で 2 時間処理することによって、それらを脱保護した。揮発成

50

分を真空で除去した後、Bocアミノ基を上記の通り脱保護した。

【0158】

N-Boc-1,2-アミノアルコール環状カルバメートが存在するならば、Boc脱保護前にメタノール中濃度0.1Mの $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.5当量)で3時間処理することによって環状カルバメートを切断することができる。真空で揮発成分を除去した後、Bocアミノ基を上記の通り脱保護した。

【0159】

方法3の手順に従って、下記の化合物を製造した。

【表2】

実施例 番号	構造	化合物名	MH <sup>+</sup>	LC
1		N-(4-(3-アミノシクロヘキサ-1-エニル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	430.2	2.01
2		(3R,4S)-3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール	449.1	1.85
3		(3R,4R)-3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール	449.1	1.83
4		(3R,5S)-5-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-オール	449.1	1.7

【0160】

10

20

30

40

【表 3】

5		((3R,5S)-5-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メタノール	463.1	1.91
6		N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-エトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	477.2	2.03
7		(R)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	433.1	1.95
8		1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3,5-ジアミン	448.1	1.52
9		N-(4-((3R,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	451.1	1.93

【 0 1 6 1 】

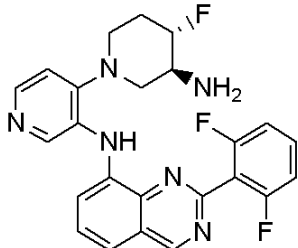
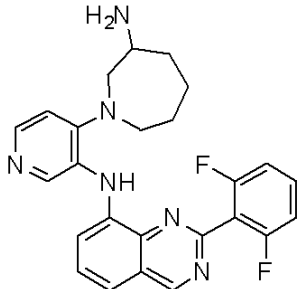
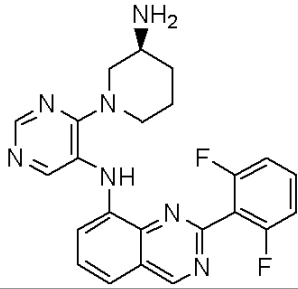
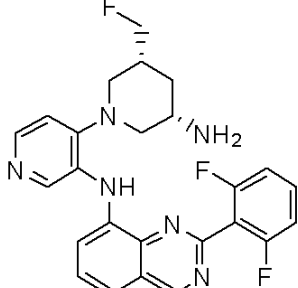
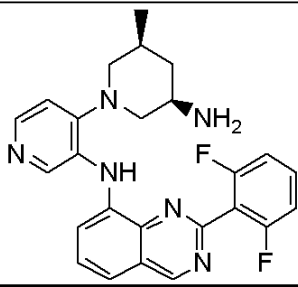
10

20

30

40

【表 4】

10		N-(4-((3S,4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	451.1	1.96
11		N-(4-(3-アミノアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	447.2	1.94
12		(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	434.2	1.9
13		N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	465.2	2.04
14		N-(4-((3R,5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	447.2	2.1

【 0 1 6 2 】

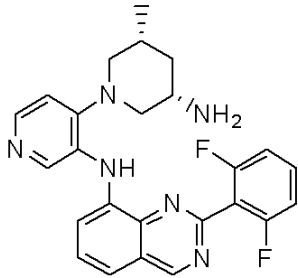
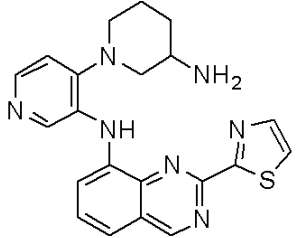
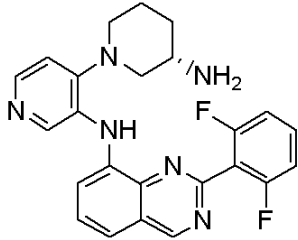
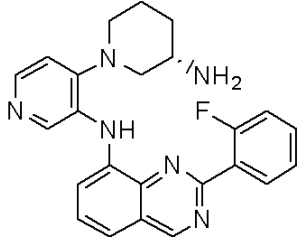
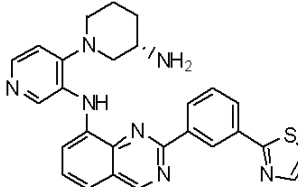
10

20

30

40

【表 5】

15		N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	447.1	2.08
16		(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-8-アミン	404	1.84
17		(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	433.1	1.96
18		(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	415.1	2.04
19		(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(3-(チアゾール-2-イル)フェニル)キナゾリン-8-アミン		

## 【0163】

## 実施例 20

## Pim1のATP消費(depletion)アッセイ

ルシフェラーゼ-ルシフェリンをベースとするATP検出試薬を用いて、ペプチド基質へのキナーゼ触媒ホスホリル移動に由来するATP消費を定量して、PIM1の活性を測定する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、直接白色384ウェル・プレートに0.5 μl / ウェルで入れる。反応を開始させるために、10 μlのアッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.05% BSA)中5 nM Pim1キナーゼおよび80 μM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10 μlのアッセイ緩衝液中40 μM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、2.5 nM PIM1、20 μM ATP、40 μM BADペプチドおよび2.5% DMSOである。約50%のATPが消費されるまで反応を行い、次いで、20 μlのKinaseGlo Plus (Promega Corporation)溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を10分間インキュベートし、残ったATPをVictor 2 (Perkin Elmer)の発光によって検出する。前述の実施例の化合物をPim1のATP消費アッセイによって試験し、実施例24で示したIC<sub>50</sub>値を示すことが分かった。IC

10

20

30

40

50

<sub>50</sub>、すなわち最大の半分を阻害する濃度は、in vitroでその標的の50%阻害に必要な試験化合物の濃度を表す。

#### 【0164】

##### 実施例21

##### Pim2のATP消費アッセイ

ルシフェラーゼ-ルシフェリンをベースとするATP検出試薬を用いて、ペプチド基質へのキナーゼ触媒ホスホリル移動に由来するATP消費を定量して、PIM2の活性を測定する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、直接白色384ウェル・プレートに0.5 µl /ウェルで入れる。反応を開始させるために、10 µlのアッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.05% BSA) 10  
中10 nM Pim2キナーゼおよび20 µM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10 µlのアッセイ緩衝液中8 µM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、5 nM PIM2、4 µM ATP、10 µM BADペプチドおよび2.5% DMSOである。約50%のATPが消費されるまで反応を行い、次いで、20 µlのKinaseGlo Plus (Promega Corporation)溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を10分間インキュベートし、残ったATPをVictor2 (Perkin Elmer)の発光によって検出する。前述の実施例の化合物をPim2のATP消費アッセイによって試験し、実施例24で示したIC<sub>50</sub>値を示すことが分かった。

#### 【0165】

##### 実施例22

##### Pim3のATP消費アッセイ

ルシフェラーゼ-ルシフェリンをベースとするATP検出試薬を用いて、ペプチド基質へのキナーゼ触媒ホスホリル移動に由来するATP消費を定量して、PIM3の活性を測定する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、直接白色384ウェル・プレートに0.5 µl /ウェルで入れる。反応を開始させるために、10 µlのアッセイ緩衝液(50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.05% BSA) 30  
中10 nM Pim3キナーゼおよび200 µM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10 µlのアッセイ緩衝液中80 µM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、5 nM PIM3、40 µM ATP、100 µM BADペプチドおよび2.5% DMSOである。約50%のATPが消費されるまで反応を行い、次いで、20 µlのKinaseGlo Plus (Promega Corporation)溶液を添加することによって停止させる。停止させた反応物を10分間インキュベートし、残ったATPをVictor2 (Perkin Elmer)の発光によって検出する。前述の実施例の化合物をPim3のATP消費アッセイによって試験し、実施例24で示したIC<sub>50</sub>値を示すことが分かった。

#### 【0166】

##### 実施例23

##### 細胞増殖アッセイ

KMS11(ヒト骨髄腫細胞株)を、10% FBS、ピルビン酸ナトリウムおよび抗生物質を加えたIMDM中で培養した。同じ培地中で、2000細胞/ウェルの密度で、アッセイの日に、96ウェル組織培養プレートに、細胞を、外側のウェルは空けて、播種した。40  
MM1.s(ヒト骨髄腫細胞株)を、10% FBS、ピルビン酸ナトリウムおよび抗生物質を加えたRPMI 1640中で培養した。同じ培地中で、5000細胞/ウェルの密度で、アッセイの日に、96ウェル組織培養プレートに、細胞を、外側のウェルは空けて、播種した。

#### 【0167】

DMSO中に加えられた試験化合物を、DMSOで望ましい最終濃度の500倍に希釈した後、培養培地で最終濃度の2倍に希釈した。等体積の2×化合物を96ウェル・プレート中の細胞に加え、37℃で3日間インキュベートした。

#### 【0168】

3日後、プレートを室温に平衡化し、等体積のCellTiter-Glow試薬(Promega)を培養ウ

10

20

30

40

50

ェルに加えた。該プレート短時間攪拌し、発光シグナルをルミノメーターで測定した。DMSOのみで処理した細胞で見られるシグナル対コントロール化合物で処理した細胞で見られるシグナルの%阻害を計算し、実施例24で示した試験化合物についてのEC<sub>50</sub>値(すなわち細胞における最大効果の50%を得るのに必要な試験化合物の濃度)を決定するために用いた。

【0169】

#### 実施例24

##### 本発明の化合物のIC<sub>50</sub>およびEC<sub>50</sub>活性

実施例20(Pim1のATP消費アッセイ)、実施例21(Pim2のATP消費アッセイ)および実施例22(Pim3のATP消費アッセイ)の手順を用いて、前記の実施例の化合物のIC<sub>50</sub>濃度を下記の表に示した通りに決定した。

10

実施例23(細胞増殖アッセイ)の手順を用いて、前記の実施例の化合物のEC<sub>50</sub>濃度をKMS11細胞において下記の表に示した通りに決定した。

【0170】

【表 6】

実施例 番号	化合物名	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)			EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
		PIM1	PIM2	PIM3	KMS11
1	N-(4-(3-アミノシクロヘキサ-1-エニル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.152	0.392	0.078	
2	(3R,4S)-3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール	0.039	0.090	0.018	
3	(3R,4R)-3-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール	0.184	0.230	0.067	
4	(3R,5S)-5-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-オール	0.589	0.512	0.061	
5	((3R,5S)-5-アミノ-1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メタノール	0.796	0.286	0.293	
6	N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-エトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	1.7	0.460	2.1	
7	(R)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	2.1	3.6	0.212	
8	1-(3-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-イルアミノ)ピリジン-4-イル)ピペリジン-3,5-ジアミン	2.3	2.5	0.246	
9	N-(4-((3R,4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.465	0.498	0.170	

10

20

30

40



【表 7】

10	N-(4-((3S,4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	4.7	>25	0.502	
11	N-(4-(3-アミノアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	2.9	>25	0.468	
12	(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	5.4	>25	3.9	
13	N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.053	0.020	0.049	7.3
14	N-(4-((3R,5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.882	0.852	0.180	
15	N-(4-((3S,5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.018	0.009	0.019	2.6
16	(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(チアゾール-2-イル)キナゾリン-8-アミン	0.411	1.9	0.149	
17	(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.021	0.031	0.016	
18	(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-8-アミン	0.029	0.131	0.018	
19	(S)-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(3-(チアゾール-2-イル)フェニル)キナゾリン-8-アミン	0.056	2	0.095	

10

20

30

40

## 【0172】

実例となる態様を例示し、記載しているが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、その中で種々の変更を行い得ると認められる。

50

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
<b>C 0 7 D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 401/14
<b>C 0 7 D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 417/14
<b>A 6 1 K 31/517</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517
<b>A 6 1 K 31/4709</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709
<b>A 6 1 K 31/55</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55

- (72)発明者 マシュー・バーガー  
 アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5  
 6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ラン・ジオン  
 アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5  
 6 0 番、ノバルティス・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・インコーポレイテッド

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 0 1 6 9 6 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 0 8 / 1 5 3 9 4 7 ( WO , A 1 )  
 特表平 0 8 - 5 1 1 7 8 7 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 2 - 5 2 3 5 0 2 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 6 - 5 1 2 3 2 3 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 9 - 5 3 9 9 9 8 ( J P , A )  
 特表 2 0 0 9 - 5 0 6 1 2 3 ( J P , A )  
 国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 6 3 7 6 ( WO , A 1 )  
 国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 7 7 2 9 ( WO , A 1 )  
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 1 0 0 0 ( WO , A 1 )  
 国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 8 7 0 7 ( WO , A 1 )  
 国際公開第 2 0 0 7 / 0 7 6 0 9 2 ( WO , A 1 )  
 BREMER, O. et al, Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1 9 3 4 年, Vol.514, pp.279-291  
 MORLEY, J.S. et al, Journal of the Chemical Society, 1 9 4 9 年, pp.1014-1017

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )