

(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 1

C 07 D 401/12	(2006.01)	C 07 D 401/12	C S P
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00	
A 61 P 35/02	(2006.01)	A 61 P 35/02	
A 61 P 37/06	(2006.01)	A 61 P 37/06	
A 61 P 37/08	(2006.01)	A 61 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) 國際出願番号	PCT/EP2009/061188
(87) 國際公開番号	W02010/026122
(87) 國際公開日	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 リヒトシュトラーセ 35
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(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

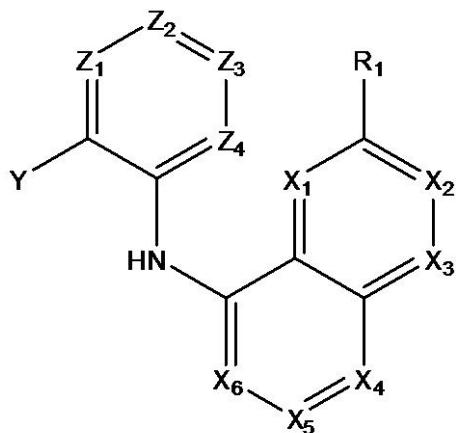
(54) 【発明の名称】 ヘテロ環PIMキナーゼ阻害剤

## (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<sub>1</sub> 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る  
10 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  
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<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。

]

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<sub>2</sub>がNであり、X<sub>6</sub>がCR<sub>2</sub>である、請求項1に記載された化合物。

**【請求項3】**

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>1-2</sub>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<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、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<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、スルホニアミド、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<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、請求項1から4のいずれかに記載された化合物。

30

**【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

40

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いう、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<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>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；

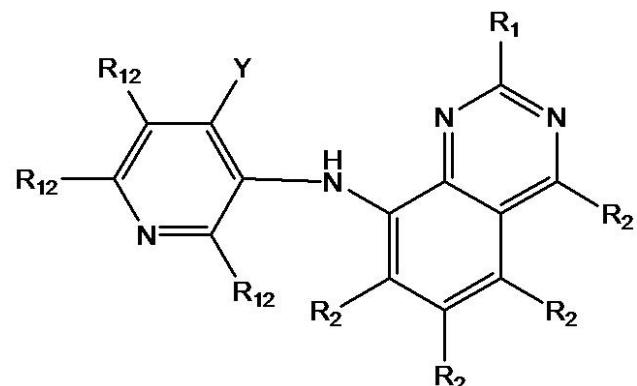
R<sub>1</sub>が、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、該基の各メンバーは、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニルおよびシアノから選択される4個までの置換基で置換されている、

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<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

10

20

30

40

50

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<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、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-エトキシペリジン-1-イル)ピリジン-3-

10

20

30

40

50

- 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 - ((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、  
 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、  
 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 - ((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、  
 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、  
 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、  
 (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：

(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 - ((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、  
 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、  
 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、  
 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、  
 (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 12】**

有効成分として請求項 1 から 11 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 13】**

少なくとも 1 種のさらなる癌処置剤を含む、請求項 12 に記載された医薬組成物。

**【請求項 14】**

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 11 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 15】**

有効成分として請求項 1 から 11 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 16】**

有効成分として請求項 1 から 11 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と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-induced T-cell lymphomagenesis: integration of proviruses in a distinct chromosomal region", 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 lymphoma 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、Pim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。Pim1、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(Amson 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); Huttmann 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(Dhana sekaran 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、Pim3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。

10

20

**【0004】**

Pim1、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。Jak / Stat経路を介するサイトカインシグナル伝達は、Pim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Pim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。Pim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Bcl-2ファミリーメンバーBAD(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p21<sup>WAF1/CIP1</sup>(Wang Z, et al., "Phosphorylation of the cell cycle inhibitor p21Cip1/WAF1 by Pim-1 kinase", Biochim Biophys Acta 1593:45- 55 (2002))、CDC25A(1999)、C-TAK1(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 179:48319-48328 (2004))、および、NuMA(Bhattacharya N, et al., "Pim-1 associates with protein complexes necessary for mitosis", Chromosoma 111(2):80-95 (2002))、および、蛋白質合成制御因子4EBP1(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Pim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Pim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、従つて、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、siRNAでPim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Pimを介して、その効果を発揮すると考えられている。例えば、pim発現の標的下方制御は、F1t3およびBCR/ABLによって

30

40

50

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、Pim1、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、IL-12およびIFN- $\gamma$ によるTh1ヘルパーT細胞の分化が、Pim1および2の双方の発現を誘導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、Pim発現は、免疫抑制TGF- $\beta$ 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、Pim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

## 【0005】

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Pim1、Pim2およびPim3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】

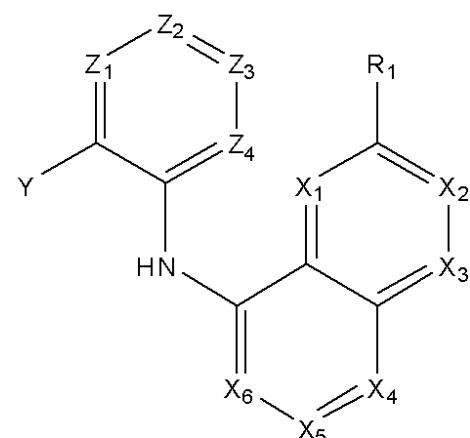
## 【0006】

20

概要

本発明は、式I:

## 【化1】



I

## [式中、

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ および $X_6$ は、独立して、CR<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 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ および $X_6$ 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；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ および $Z_4$ は、独立して、CR<sub>1,2</sub>およびNから選択され、ただし、2個以下の $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ および $Z_4$ 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、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

50

キシリエステル)アミノ、(カルボキシリエステル)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>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、カルボキシリエステル、(カルボキシリエステル)アミノ、(カルボキシリエステル)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。

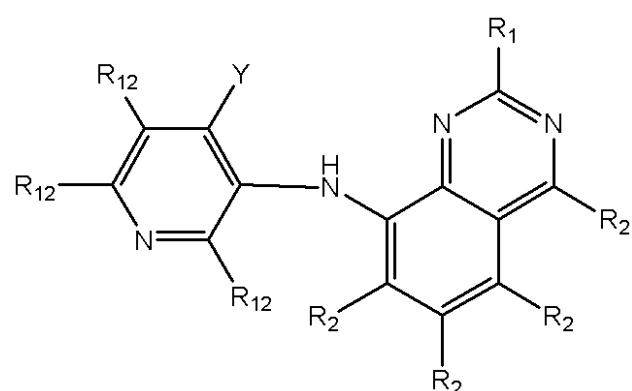
#### 【0007】

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>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 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>1,2</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】



10

20

30

40

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

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。

#### 【0009】

他の態様において、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、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<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。

#### 【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。

#### 【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<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>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<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

10

20

30

40

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、カルボプラチニン、シスプラチニン、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(Gleevac)、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、脾臓、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】

30

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。

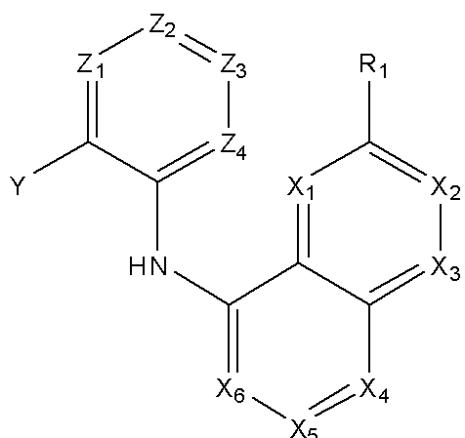
【発明を実施するための形態】

【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、 $CR_{1,2}$ 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、ヒドロキシリ、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、カルボキシリ、カルボキシルエステル、(カルボキシリエステル)アミノ、(カルボキシリエステル)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 $R_{1,2}$ は、それぞれの場合で独立して、水素、ハロ、ヒドロキシリ、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、カルボキシリ、カルボキシルエステル、(カルボキシリエステル)アミノ、(カルボキシリエステル)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 $CR_{1,2}$ 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 $CR_{1,2}$ 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

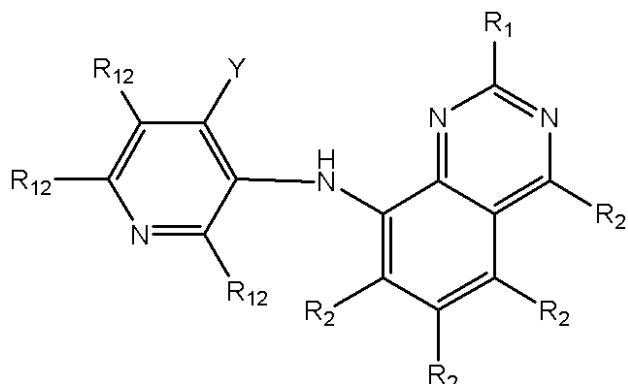
50

$C_{R_2}$  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、 $Z_3$  が N であり、 $Z_1$ 、 $Z_2$  および  $Z_4$  が  $C_{R_{1-2}}$  である、新規の式 I の化合物が提供される。

【0021】

また、他の態様は、式 II :

【化4】



II

[式中、

20

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；

$R_1$  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；

$R_2$  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、 $S O_3 H$ 、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。]

30

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。

【0022】

40

他の態様は、 $R_2$  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。

【0023】

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、 $S O_3 H$ 、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。

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、ヒドロキシリル、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、カルボキシリル、カルボキシリルエステル、(カルボキシリルエステル)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、シクロヘキシリル、部分的に不飽和のシクロヘキシリル、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、ヒドロキシリル、ヒドロキシメチル、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>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<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、ヒドロキシリル、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、  
(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-((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、  
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、

10

20

30

40

50

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。

### 【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。

### 【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

10

20

30

40

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、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチニン、シスプラチニン、タキサン類、テザシタビン(tezacitabine)、シクロホスファミド、ピンカルカルカロイド、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。  
10

**【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、脾臓、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。  
20

**【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100μM以下、より典型的には約50μM以下のIC<sub>50</sub>を示す化合物を言うために用いられる。  
30

**【0035】**

フレーズ“アルキル”はC<sub>1</sub>~C<sub>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、ヘキシリ、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<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</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>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<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<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<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>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>などを含み、これらに限定されない分枝のC<sub>3</sub>~C<sub>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。  
40

**【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<sub>2</sub>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“アリールアミノ”は、本明細書で、基：-NR'R'(ここで、R'は、アリールであり、R'は、水素、アルキルまたはアリールである。)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、アリー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<sub>2</sub>を言う。10

#### 【0038】

用語“アルコキシアルキル”は、基：-alk<sub>1</sub>-O-alk<sub>2</sub>(ここで、alk<sub>1</sub>はアルキルまたはアルケニルであり、alk<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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“アリールアミノカルボニル”は、本明細書で、基：-C(O)-NRR'(ここで、Rはアリールであり、R'は水素、アルキルまたはアリールである。)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、アリー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)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>を言う。“置換アミノスルホニル”は、本明細書で、基：-S(O)<sub>2</sub>-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ール”は、本明細書で、基：-アリール-S(O)<sub>2</sub>-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。“アリールオキシカルボニル”は、-C(=O)-OR(ここで、Rはアリールである。)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)-<sub>-(</sub>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、アリールまたは低級アラルキル基で置き換えられてもよい。<sub>)</sub>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ー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、シクロヘキシリル、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)、アルキルアミノ(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。

#### 【0051】

“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。10

#### 【0052】

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、-SR、チオアミド、-SO<sub>3</sub>H、-SO<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。

#### 【0053】

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-シアノブロピルなど)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。20

#### 【0054】

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。

#### 【0055】

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。30

#### 【0056】

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4050

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るべきである。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。

#### 【0057】

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、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脑酸塩、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、チオシアノ酸塩、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。10

#### 【0058】

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。30

#### 【0059】

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、プロピオニ酸エステル類、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。40

#### 【0060】

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適当であり、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】

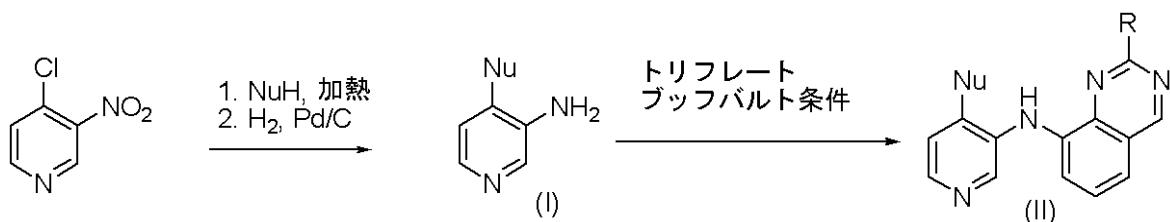
##### 合成方法

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-ニトロピリジンを求核剤と反応させ、ニトロ還元した後、4位置換3-アミノピリジン(I)が得られる。置換アミノピリジン(I)を、ブッファルト反応条件で、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(II)が得られる。

##### スキーム1

50

## 【化5】



## 【0065】

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-β-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

## 【0066】

有効量の本発明の化合物は、一般的に、本明細書で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

## 【0067】

担体物質と組み合わせて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

## 【0068】

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。

## 【0069】

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ビ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

## 【0070】

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ビークルおよび溶媒は、水、リングル溶液、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。

【0071】

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。

【0072】

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。10

【0073】

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、例えば湿润剤、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。

【0074】

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。20

【0075】

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、放射線療法と共に投与される際に有用である。3040

【0076】

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。

【0077】

50

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、ゲムシタビン、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチニン、シスプラチニン、タキサン類、テザシタビン(tez acitabine)、シクロホスファミド、ビ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 μ, 4.6 × 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 × 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 = 20V; カラム温度 = 40°C)

0 )

別の Waters System (ACQUITY UPLC system および ZQ 2000 system ; カラム = ACQUITY UPLC HSS-C18, 1.8 μm, 2.1 × 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 = 20V ; カラム温度 = 50 )

または、Hewlett Packard System (Series 1100 HPLC ; カラム = Eclipse XDB C18, 2.1 × 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 = 50V ; 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、C 18 逆相カラム、30 × 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。定義していかなければ、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> C O <sub>3</sub>	炭酸カリウム
M e C N	アセトニトリル
M g S O <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> C O <sub>3</sub>	炭酸ナトリウム
N a C l	塩化ナトリウム
N a H C O <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 Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)
P d(d p p f)C l <sub>2</sub> -D C M	ジクロロー-(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tert-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

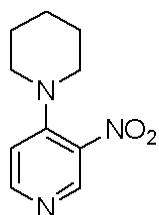
## 【実施例】

## 【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】



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0.5M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(300ml)とN a<sub>2</sub>C O<sub>3</sub>(飽和)(75ml)の層間に分配し、さらにH<sub>2</sub>O(50ml)で、そしてN a C l(飽和)(50ml)で洗浄し、M g S O<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

10

20

30

40

50

得た(95%)。

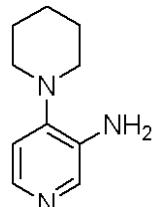
LCMS (*m/z*): 207.7 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 1.60分。

<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時間攪拌した。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。

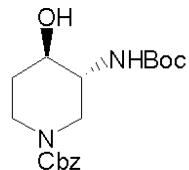
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J=5.4, 1H), 6.78 (d, J=5.1, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 4H), 1.66-1.78 (m, 4H), 1.58-1.64 (m, 2H)。

20

【0093】

t r a n s - (+ / -) - ベンジル 3 - (t e r t - プ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

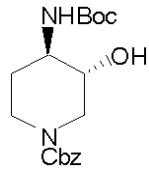
【化8】



30

t r a n s - (+ / -) - ベンジル 4 - (t e r t - プ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時間攪拌した後、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% E t

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】**

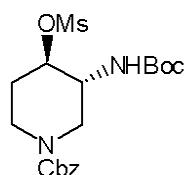
エナンチオマーとして純粋な(3S,4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレートおよび(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレートを、キラルHPLCによって分離した(分析において、それぞれR<sub>t</sub> = 6.8分および9.1分; n-ヘプタン:エタノール = 70:30 (v:v), Chiralpak AD-H prep 250 × 4.6mm, 1mL/分。分取分離において、n-ヘプタン:エタノール = 80:20 (v:v), Chiralpak AS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

10

**【0095】**

(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-4-(メチルスルホニルオキシ)-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-ブトキカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシペリジン-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ニル(1.3当量)を加えた。反応物を室温で15時間攪拌した。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-ブトキカルボニルアミノ)-4-(メチルスルホニルオキシ)ペリジン-1-カルボキシレートを、収率 > 95%で得た。

20

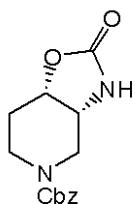
LCMS (*m/z*): 428.9/328.9 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 3.81分。

**【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-ブトキカルボニルアミノ)-4-(メチルスルホニルオキシ)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°C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、合わせて収率が75%で得た。

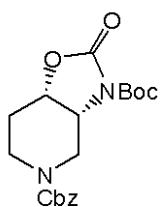
40

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12】

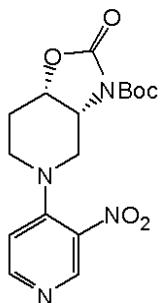


ジクロロメタン中の(3aR,7aS)-ベンジル2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5(6H)-カルボキシレート(1.0当量)の溶液(0.09M)に、B  
OC<sub>2</sub>O(1.1当量)、トリエチルアミン(1.1当量)および触媒量のD M A Pを加えた。  
反応物を室温で1時間攪拌した。その時点での生成物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで溶出するシリカゲルのプラグで濾過した。生成物を真空下で乾固し、(3aR,7aS)-5-ベンジル3-tert-ブチル2-オキソテトラヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H,6H)-ジカルボキシレートを白色の固体として収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

## 【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13】

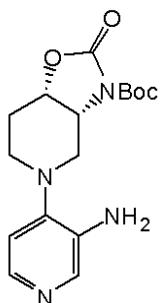


E t O HとE t O A cの混合物(1:1, 0.07M)中の、(3aR,7aS)-5-ベンジル3-tert-ブチル2-オキソテトラヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-3,5(2H,6H)-ジカルボキシレートの溶液に、P d / C(10重量%)を加え、反応物を、水素バルーン下、15時間攪拌した。溶液をセライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮乾固し、透明な油状物を得た。i - Pr OH中の(3aR,7aS)-tert-ブチル2-オキソヘキサヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-3(2H)-カルボキシレートの溶液(0.12M)に、4-クロロ-3-ニトロピリジン(1.2当量)およびD I E A(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E t O A cで希釈し、水を加え、有機層を抽出し、塩水で洗浄し、N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。粗製の物質をE t O A c(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%を得た。  
LCMS (m/z): 365.1 (MH<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 1.79分。

## 【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

## 【化14】



10

E t O H および E t O A c (1 : 1, 0.15 M) 中の、(3 a R, 7 a S) - t e r t - 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 (2 H) - カルボキシレートの溶液に、P d / C (10 重量 %) を加え、反応物を水素バルーン下で 15 時間攪拌した。溶液をセライトのパッドで濾過し、濾液を濃縮し、(3 a R, 7 a S) - t e r t - 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 (2 H) - カルボキシレートを透明な油状物として収率 > 95 % で得た。

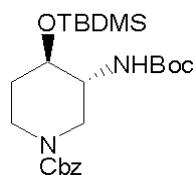
LCMS (m/z): 335.0 (M<sup>+</sup>), R<sub>t</sub> = 1.681 分。

## 【0100】

(3 R, 4 R) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - (t e r t - 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15】



ジクロロメタン中の(3 R, 4 R) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 当量) の溶液 (0.1 M 溶液) に、イミダゾール (1.1 当量)、D M A P (0.1 当量) および T B D M S C l (1.1 当量) を連続して加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。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 % E t O A c)、(3 R, 4 R) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - (t e r t - 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 %)。

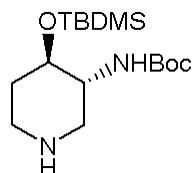
30

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

## 【0101】

(3 R, 4 R) - 4 - (t e r t - 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 t e r t - ブチルの合成

## 【化16】



40

(3 R, 4 R) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 4 - (t e r t - 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 (3 R, 4 R) - 4 - (t e r t - 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 t e r t - ブチルを得た (> 99 %)。

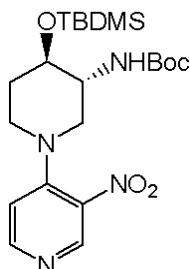
LCMS (m/z): 331.3 (M<sup>+</sup>)。

50

## 【0102】

(3R,4R)-4-(tert-butylsilylcarbamoyl)-1-(3-nitro-4-pyridyl)-3-oxo-3-yl propanoate tert-butyl esterの合成

## 【化17】



10

DMF中、それぞれ1当量の4-クロロ-3-ニトロピリジン、(3R,4R)-4-(tert-butylsilylcarbamoyl)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-butyl esterおよびトリエチルアミンを用いて方法1を行い、(3R,4R)-4-(tert-butylsilylcarbamoyl)-1-(3-nitro-4-pyridyl)-3-oxo-3-yl propanoate tert-butyl esterを得た(98%)。

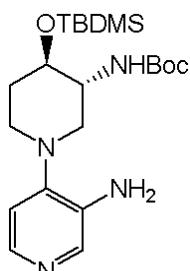
LCMS (*m/z*): 453.3 (MH<sup>+</sup>) ; LC R<sub>t</sub> = 4.01分。

## 【0103】

(3R,4R)-1-(3-amino-4-pyridyl)-4-(tert-butylsilylcarbamoyl)-3-oxo-3-yl propanoate tert-butyl esterの合成

20

## 【化18】



30

エタノールおよび酢酸エチル(1:1, 0.1M溶液)中の(3R,4R)-4-(tert-butylsilylcarbamoyl)-1-(3-nitro-4-pyridyl)-3-oxo-3-yl propanoate tert-butyl esterを、方法1に従って還元して、(3R,4R)-1-(3-amino-4-pyridyl)-4-(tert-butylsilylcarbamoyl)-3-oxo-3-yl propanoate tert-butyl esterを得た(>99%)。

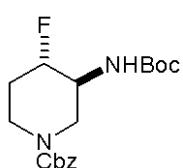
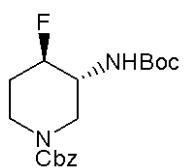
LCMS (*m/z*): 423.2 (MH<sup>+</sup>) ; LC R<sub>t</sub> = 3.78分。

## 【0104】

(3R,4R)-ベンジル-3-(tert-butylsilylcarbamoyl)-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-butylsilylcarbamoyl)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの合成

40

## 【化19】



ジクロロメタン中の(+/-)-ベンジル-3-(tert-butylsilylcarbamoyl)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)の溶液(0.3M溶液)に、DASTを-78℃で加えた。反応混合物を室温までゆっくりと15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。

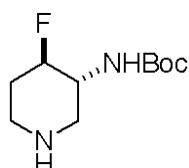
**【0105】**

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 10.6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, 90 mL/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】**



20

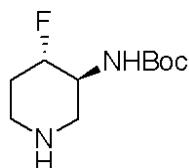
(3R,4R)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)を用いて方法1を行い、粗製の(3R,4R)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(93%)。

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】**



30

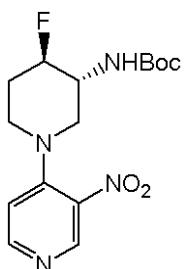
(3S,4S)-ベンジル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(1.0当量)を用いて方法1を行い、粗製の(+/-)-tert-ブチル 4-フルオロピペリジン-3-イルカルバメートを得た(93%)。

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】**



40

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

50

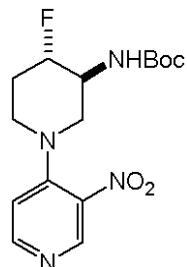
を用いて方法 1 を行い、(3R, 4R)-4-フルオロ-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(91%)。

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

**【0109】**

(3S, 4S)-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、(3S, 4S)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルおよびトリエチルアミンを用いて方法1を行い、(3S, 4S)-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%)。

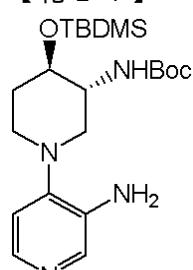
LCMS (m/z): 341.0 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 2.37分。

20

**【0110】**

(3R, 4R)-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, 0.1M溶液)中の、(3R, 4R)-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、(3R, 4R)-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%)。

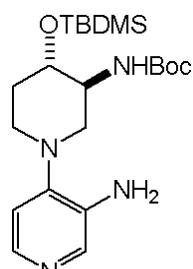
LCMS (m/z): 423.2 (MH<sup>+</sup>); LC R<sub>t</sub> = 3.78分。

**【0111】**

(3S, 4S)-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

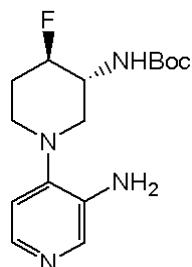
エタノールおよび酢酸エチル(1:1, 0.1M溶液)中の、(3R,4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを、方法1に従って還元し、(3R,4R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(>99%)。

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

**【0112】**

(3R,4R)-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】**



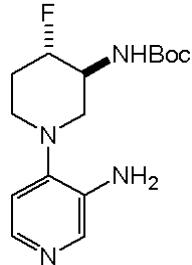
エタノールおよび酢酸エチル(1:1, 0.1M溶液)中の、(3R,4R)-4-フルオロ-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを、方法1に従って還元し、(3R,4R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(>99%)。

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

**【0113】**

(3S,4S)-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】**



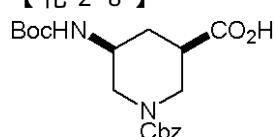
エタノールおよび酢酸エチル(1:1, 0.1M溶液)中の、(3S,4S)-4-フルオロ-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを、方法1に従って還元し、(3R,4R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た(>99%)。

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(0.2M)に、DIEA(1.1当量)を加え

10

20

30

40

50

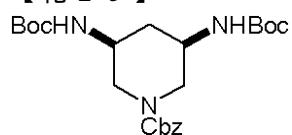
、続いてN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド(1.0当量)を加えた。反応物を室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の物質に、EtOAcおよび1N HClを加えた。抽出後、有機層を塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、cis-(+/-)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-3-カルボン酸を得た(収率99%)。

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】**



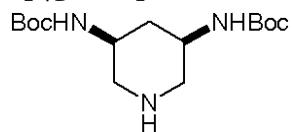
t-BuOH(10ml)中の、cis-(+/-)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-3-カルボン酸(1.2g, 3.17mmol)、DPPA(ジフェニルホスホリルアジド, 1.04g, 3.81mmol)およびDI-EA(1.1ml, 6.35mmol)の溶液を、90°で一夜加熱した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の物質に、EtOAc(300ml)を加え、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>(150ml)および塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製の物質を得た。さらに、粗製の物質をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、cis-(+/-)-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



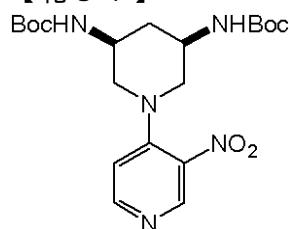
cis-(+/-)-ベンジル 3,5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて方法1を行い、tert-ブチル cis-(+/-)-ピペリジン-3,5-ジイルジカルバメートを得た(収率99%)。

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。

10

20

30

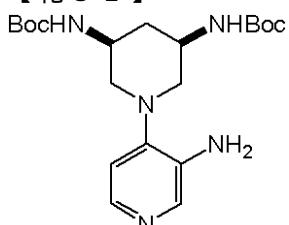
40

50

## 【0118】

c i s - t e r t - プチル (+ / -) - 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32】



10

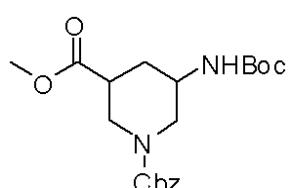
エタノール中の c i s - (+ / -) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 , 5 - ジイルジカルバメートを、方法1に従って還元し、c i s - t e r t - プチル (+ / -) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 , 5 - ジイルジカルバメートを得た(78%)。

LCMS (*m/z*): 408.2 ( $MH^+$ ); LC  $R_t$  = 2.63分。

## 【0119】

c i s - (+ / -) - 1 - ベンジル 3 - メチル 5 - (t e r t - プ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33】



20

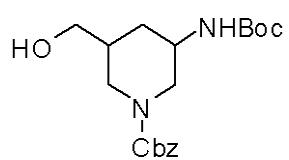
ジクロロメタン中の、c i s - (+ / -) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ)ピペリジン - 3 - カルボン酸(1.0当量)、メタノール(2.0当量)およびEDC(1.3当量)の濃度0.25Mの溶液に、0℃で、ジメチルアミノピリジン(0.1当量)を加えた。反応物を室温まで温めながら48時間攪拌した後、揮発成分を真空で除去した。酢酸エチルを添加し、H<sub>2</sub>O(3×)で、1N HClで、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)で、そして塩水で洗浄した後、溶液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、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% 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 - プ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。

LCMS (*m/z*): 293.1 ( $MH\text{-}Boc^+$ ); LC  $R_t$  = 4.09分。

## 【0120】

c i s - (+ / -) - ベンジル 3 - (t e r t - プ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34】



40

THF中のc i s - (+ / -) - 1 - ベンジル 3 - メチル 5 - (t e r t - プ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0.08Mの溶液を0℃に冷却し、LiCl(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20時間攪拌した後、pHを、1M クエン酸で、pH 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、MgSO<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 - プ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

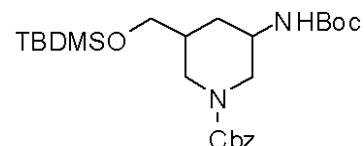
して得た。

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

**【0121】**

c i s - (+ / -) - ベンジル 3 - (t e r t - プ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35】**



10

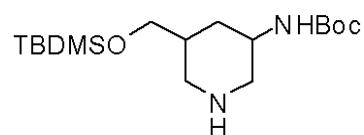
ジクロロメタン中の、c i s - (+ / -) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(1.0当量)、イミダゾール(1.1当量)、塩化 t e r t - ブチルジメチルシリル(1.1当量)およびジメチルアミノピリジン(0.1当量)の濃度0.1Mの溶液を18時間攪拌し、その時点で、揮発成分を真空で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって直接精製し(20% 酢酸エチル/ヘキサン)、c i s - (+ / -) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 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。

**【0122】**

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36】**



20

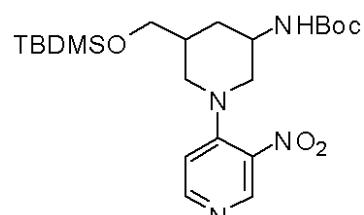
方法1を行って、c i s - (+ / -) - ベンジル 3 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ) - 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートを脱保護して、c i s - (+ / -) - t e r t - ブチル 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。

LCMS (*m/z*): 344.1 (MH<sup>+</sup>)。

**【0123】**

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37】**



30

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。

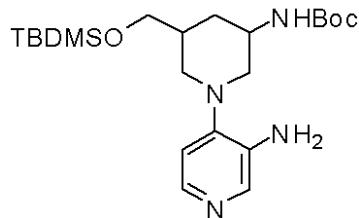
**【0124】**

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 -

40

c i s - ( + / - ) - t e r t - プ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 - プチル 5 - (( t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) 10  
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 - プチル 1 - ( 3 - アミノピリジン  
- 4 - イル) - 5 - (( t e r t - プ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 - プ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】



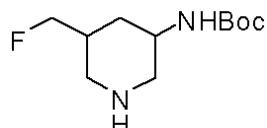
テトラヒドロフラン中の、c i s - ( + / - ) - ベンジル 3 - ( t e r t - プトキシカル  
ボニルアミノ) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(1当量)、  
フッ化 パーフルオロブタンスルホニル(2当量)、トリエチルアミン - H F (4当量)およ  
びトリエチルアミン(6当量)の濃度0.16Mの溶液を36時間攪拌した。酢酸エチル(5  
0×)で希釈した後、溶液を、1N HClで、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)で、そして塩水で洗  
浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮し、カラムク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 - 30  
- プ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 - プチル 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 - プ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 - プチル 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 - プチル 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

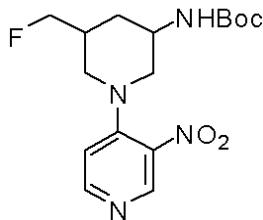
10

20

30

40

## 【化41】



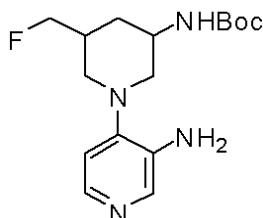
c i s - (+ / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートおよび4 - クロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて方法1を行い、c i s - (+ / - ) - t e r t - ブチル 5 - (フルオロメチル) - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル)ピペリジン - 3 - イルカルバメートを得た。 10

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

## 【0128】

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42】



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。

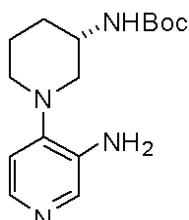
LCMS (m/z): 325.1 (MH<sup>+</sup>)； LC R<sub>t</sub> = 2.27分。

## 【0129】

(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43】



(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。

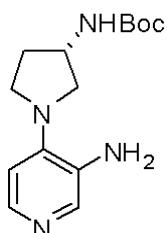
LCMS (m/z): 293.1 (MH<sup>+</sup>)； LC R<sub>t</sub> = 2.08分。

40

## 【0130】

(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44】



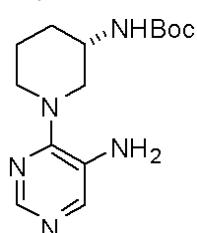
(S)-tert-butyl propanoateを用いて方法1を行った。  
10

LCMS (*m/z*): 279.1 ( $\text{MH}^+$ ) ; LC  $R_t$  = 1.75分。

## 【0131】

(S)-tert-butyl 1-(5-amino-4-yl)peridine-3-ylcarbamateの合成

## 【化45】



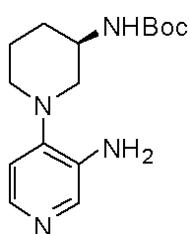
(S)-tert-butyl propanoateおよび2-クロロ-5-ニトロ-4-(ペリジン-1-イル)ピリミジンを用いて方法1を行った。  
20

LCMS (*m/z*): 294.2 ( $\text{MH}^+$ ) ,  $R_t$  = 0.56分。

## 【0132】

(R)-tert-butyl 1-(3-amino-4-yl)peridine-3-ylcarbamateの合成

## 【化46】



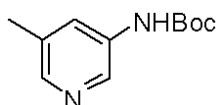
(R)-tert-butyl propanoateを用いて方法1を行った。  
30

LCMS (*m/z*): 293.1 ( $\text{MH}^+$ ) ; LC  $R_t$  = 2.08分。

## 【0133】

5-メチルピリジン-3-イルカルバミン酸tert-butylの合成

## 【化47】



THF (80ml)中の5-メチルピリジン-3-アミン(5g, 46mmol)の溶液に、室温で、THF中1Mのビス(トリメチルシリルアミド)ナトリウム(101ml, 101mmol)を加え、15分間攪拌し、続いてTHF(20ml)中のジ-tert-butylジカーボネート(11g, 49mmol)を加えた。反応物を室温で一夜攪拌し、濃縮した。濃縮物を0.2M HCl(60ml)およびEtOAcで処理し、有機層を抽出し、 $\text{NaHCO}_3$ (飽和)で、そして塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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(40% EtOAc:ヘキサン)、黄色  
40

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

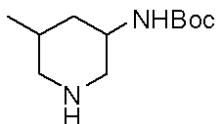
LCMS (*m/z*): 209.1 ( $\text{MH}^+$ ); LC  $R_t$  = 1.94分。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 8.20(d, 1H), 8.12(s, 1H), 7.86(s, 1H), 6.53(s, 1H), 2.33(s, 3H), 1.53(s, 9H)。

【0134】

c i s - (+ / -) - t e r t - 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48】



10

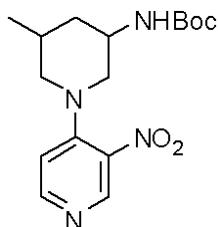
氷酢酸(50 ml)中の 5 - メチルピリジン - 3 - イルカルバミン酸 *t e r t* - ブチル(3 g, 14 mmol)の溶液に、5% ロジウム / 活性炭(0.5 g)および酸化白金(IV)(0.5 g)を、水素化用鋼鉄製容器中で加えた。混合物を密封し、200 psiで、70°で48時間水素化した。混合物をセライトで濾過し、濃縮し、*c i s - (+ / -) - t e r t - ブチル 5 - メチルピペリジン - 3 - イルカルバメート*を得た。

LCMS (*m/z*): 215.1 ( $\text{MH}^+$ )。

【0135】

c i s - (+ / -) - t e r t - 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49】



20

粗製の *c i s - (+ / -) - t e r t - 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、*c i s - (+ / -) - t e r t - 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%)。

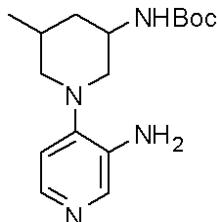
LCMS (*m/z*): 337.1 ( $\text{MH}^+$ ); LC  $R_t$  = 2.50分。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 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)。

【0136】

c i s - (+ / -) - t e r t - 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50】



40

*c i s - (+ / -) - t e r t - 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、*c i s - (+ / -) - t e r t - 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 9.8 %)。

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

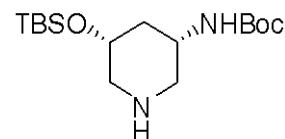
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.01(s, 1H), 7.95(d, 1H), 6.76(d, 1H), 4.40(m, 1H), 3.70(m, 3H), 3.58(dq, 1H), 3.21(dq, 1H), 2.15(m, 3H), 1.90(m, 1H), 1.58(s, 9H), 0.97(d, 3H)

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】

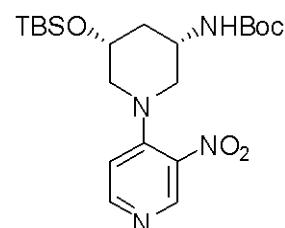


(3S,5R)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを、Y, Zhou; WO 2005028467に記載された特許の手順に従つて製造した。

【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】



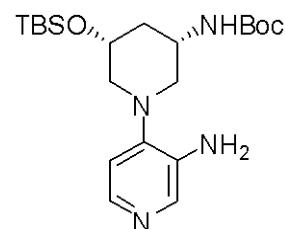
(3S,5R)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを用いて方法1を行い、(3S,5R)-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルを得た。

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

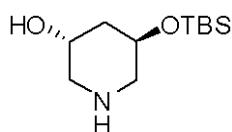
10

20

30

40

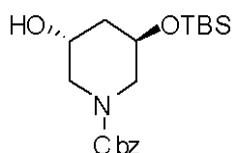
50

合成【化54】

(3R,5R)-5-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 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。

【0141】(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 5 - ヒドロキシペペリジン - 1 - カルボキシレートの合成

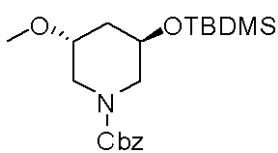
10

【化55】

20mlの1,4-ジオキサンおよび8mlの水中の、(3R,5R)-5-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 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時間攪拌した。粗製の混合物を100ml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 = 1:3)、(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 5 - ヒドロキシペペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(74%)。

20

LC/MS (m/z): 366.2 (MH<sup>+</sup>)。

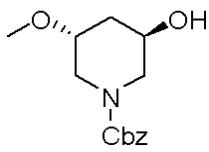
【0142】(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 5 - メトキシペペリジン - 1 - カルボキシレートの合成【化56】

30

30mlのTHF中の(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 5 - ヒドロキシペペリジン - 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時間攪拌した。粗製の混合物を120ml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 = 1:5)、(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 5 - メトキシペペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(93%)。

40

LC/MS (m/z): 380.2 (MH<sup>+</sup>)。

【0143】(3R,5R)-ベンジル 3-ヒドロキシ - 5 - メトキシペペリジン - 1 - カルボキシレートの合成【化57】

30mlのメタノール中の(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)oxy-3-piperidinol - 5 - ヒドロキシ - 1 - カルボキシレートを得た。

50

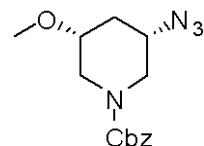
ルオキシ) - 5 - メトキシビペリジン - 1 - カルボキシレート(1当量)の溶液に、イソブロパノール中 3.8 M HCl(4当量)を加えた。反応混合物を室温で3時間放置し、その時点で、それを減圧下で濃縮した。得られた残渣を 100 ml の EtOAc で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで、そして塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc : ヘキサン = 2 : 1)、(3R, 5R)-ベンジル 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシビペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(92%)。

LC/MS (m/z): 266.2 (MH<sup>+</sup>)。

**【0144】**

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

**【化58】**



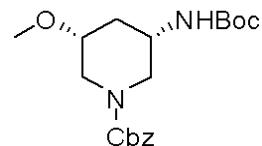
40 ml のジクロロメタン中の、(3R, 5R)-ベンジル 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシビペリジン - 1 - カルボキシレート(1当量)の溶液に、トリエチルアミン(3当量)および塩化メタンスルホニル(1.5当量)を 0 で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製の混合物を 150 ml の EtOAc で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウムで、そして塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(EtOAc : ヘキサン = 1 : 1)、中間体を得た。これを 15 ml の DMF 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 で一夜攪拌した。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 - メトキシビペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(95%)。

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 - メトキシビペリジン - 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 - メトキシビペリジン - 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時間攪拌し、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 - デオキサンに溶解し、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時間攪拌した。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 - メトキシビペリジン - 1 - カルボキシレートを得た(86%)。

LC/MS (m/z): 365.0 (MH<sup>+</sup>)。

10

20

30

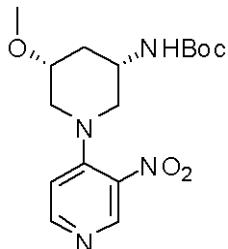
40

50

## 【0146】

(3S,5R)-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tert-ブチルの合成

## 【化60】



10

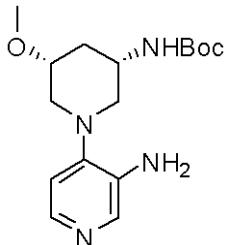
25mlのメタノール中の(3S,5R)-ベンジル3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート(1当量)の溶液に、10% Pd/C(0.1当量)を加えた。得られた懸濁液を、水素雰囲気で、2時間攪拌した。粗製の固体を、濾紙をひいたブフナー漏斗上のセライトのパッドで濾過し、MeOHで洗浄し、真空で濃縮した。残渣を、25mlのイソプロパノールに溶解し、DIPEA(1.8当量)および4-クロロ-3-ニトロピリジン(1.2当量)を加えた。反応混合物を80℃で4時間攪拌し、その時点で、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、150mlのEtOAcで希釈し、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中5%メタノール:ヘキサン=1:1)、(3S,5R)-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tert-ブチルを得た(88%)。

LC/MS (m/z): 353.0 (MH<sup>+</sup>). HPLC: R<sub>t</sub>: 2.15分。

## 【0147】

(3S,5R)-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tert-ブチルの合成

## 【化61】



30

(3S,5R)-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tert-ブチルを、方法1に従って還元して、(3S,5R)-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tert-ブチルを得た。

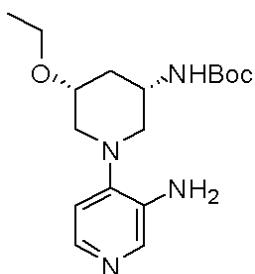
LC/MS (m/z): 323.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0148】

(3S,5R)-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tert-ブチルの合成

40

## 【化62】



(3R,5R)-ベンジル 3-(tert-butylsilyl)pentyl 5-amino-2-pyridylamine 10  
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。

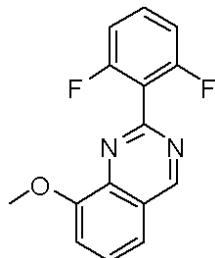
LC/MS (*m/z*): 337.1 (MH<sup>+</sup>), Rt = 0.63.

## 【0149】

## 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63】



20

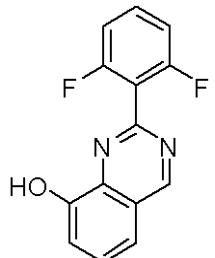
2-クロロ-8-メトキシキナゾリン(1.0当量)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸(1.5当量)およびDIPA(3当量)を、トルエンおよびエタノール(1:1, 0.5M)と、マイクロ波バイアル中で混合した。乾燥N<sub>2</sub>を5分間流すことによって反応混合物を脱気し、続いてPd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM(0.1当量)を加えた。反応混合物をマイクロ波中、130°Cで30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムによって精製し(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)、出発物質の塩化物と望ましい生成物の混合物を得た。混合物を、1,4-ジオキサン中1NHClで処理した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、酢酸エチル(150ml)に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>で、そして塩水で洗浄し、MgSO<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%)。

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

## 【0150】

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64】



40

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(0.23M)に、BBr<sub>3</sub>(2.0当量)を室温で加えた。反応混合物を一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(150ml)に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>で、そして塩水で洗浄し、MgSO<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

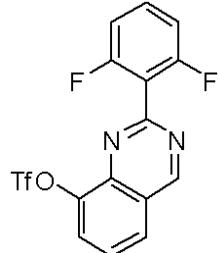
ルオロフェニル)キナゾリン - 8 - オールを得た(94%)。

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

**【0151】**

2 - (2,6 - デフルオロフェニル)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

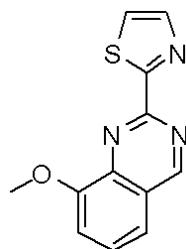
塩化メチレン中の2 - (2,6 - デフルオロフェニル)キナゾリン - 8 - オール(1.0当量)の溶液(0.17M)に、DIPSEA(2.0当量)および1,1,1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1.5当量)を室温で加えた。反応混合物を一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(120ml)に溶解し、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。これをカラムによって精製し(酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1)、2 - (2,6 - デ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

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

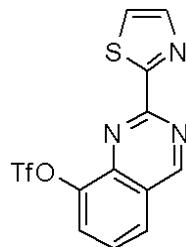
乾燥N<sub>2</sub>を5分間流すことによって、2 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン(1.0当量)および臭化チアゾール - 2 - イル亜鉛(II)(THF中1M, 3当量)を脱気し、続いてPd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM(0.1当量)を加えた。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムによって精製し(酢酸エチル中10%メタノール : ヘキサン = 1 : 1)、2 - (8 - メトキシキナゾリン - 2 - イル)チアゾールを得た(20%)。

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

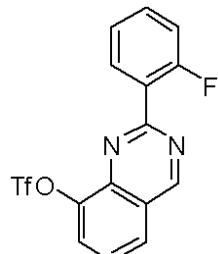
**【化67】**



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。

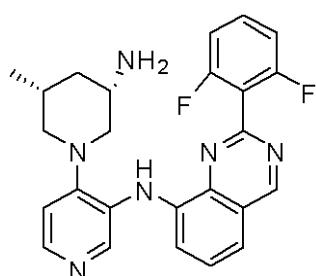
**【0154】**  
2 - (2 - フルオロフェニル)キナゾリン - 8 - イル トリフルオロメタンスルホネートの合成  
**【化68】**



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。

**【0155】**  
方法3  
実施例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 - アミンの合成  
**【化69】**



20

1,4 - ジオキサン中の(3S,5R) - 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tert - ブチル(1.0当量)の溶液(0.067M)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)、BINA 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°Cで10分間攪拌した。残渣を酢酸エチル(120ml)に溶解し、水で、そして塩水で洗浄し、MgSO<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)、(3S,5R) - 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tert - ブチルを得た(79%)。

30

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

40

**【0156】**  
塩化メチレン中20% TFA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(0.02M)を、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相HPLCによって精製し、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 - アミンを得た(96%)。

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

**【0157】**  
TBDMSエーテルが存在するならば、Boc除去前に、6N HCl : THF : 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Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(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】**

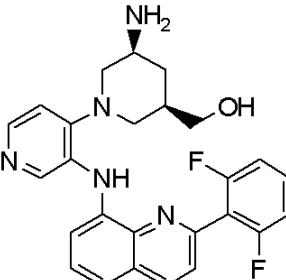
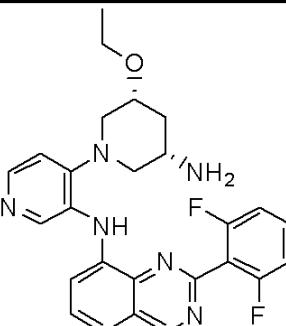
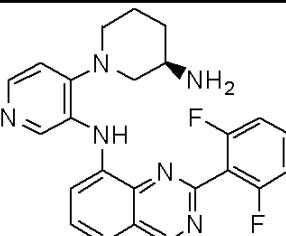
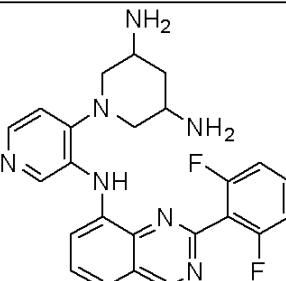
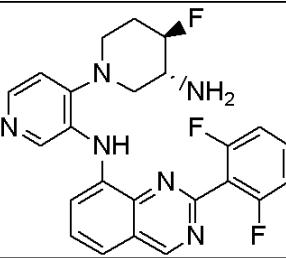
10

20

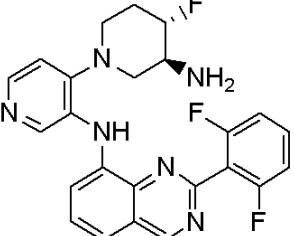
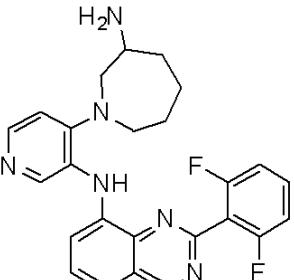
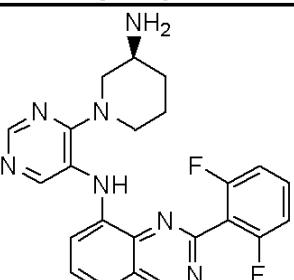
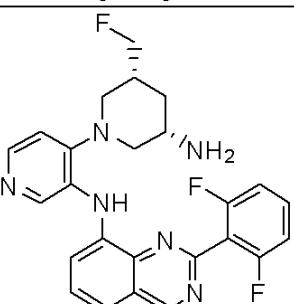
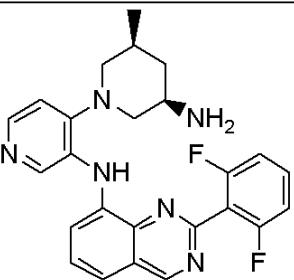
30

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	10
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	20
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	30
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	

【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

【0162】

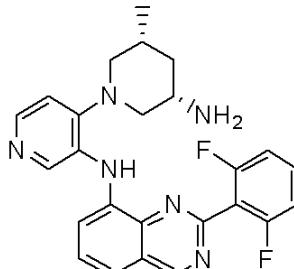
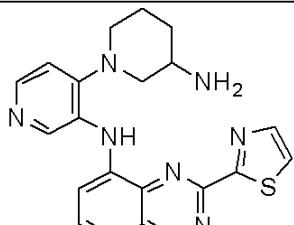
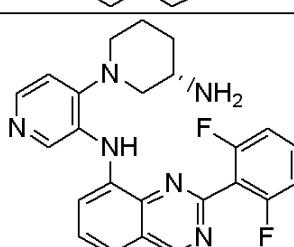
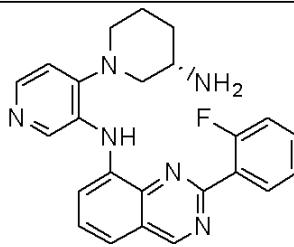
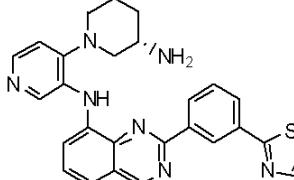
10

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20Pim1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0.5μl/ウェルで入れる。反応を開始させるために、10μlのアッセイ緩衝液(50mM HEPES(pH 7.5)、5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、0.05% BSA)中5nM Pim1キナーゼおよび80μM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10μlのアッセイ緩衝液中40μM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、2.5nM PIM1、20μM ATP、40μM 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、20μl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

$I_{50}$ 、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0.5μl/ウェルで入れる。反応を開始させるために、10μlのアッセイ緩衝液(50mM HEPES(pH 7.5)、5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、0.05% BSA)中10nM Pim2キナーゼおよび20μM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10μlのアッセイ緩衝液中8μM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、5nM PIM2、4μM ATP、10μM 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、20μl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

20

###### 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0.5μl/ウェルで入れる。反応を開始させるために、10μlのアッセイ緩衝液(50mM HEPES(pH 7.5)、5mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、0.05% BSA)中10nM Pim3キナーゼおよび200μM BADペプチド(RSRHSSYPAGT-OH)を、それぞれのウェルに加える。15分後、10μlのアッセイ緩衝液中80μM ATPを加える。最終アッセイ濃度は、5nM PIM3、40μM ATP、100μM 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、20μl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

30

###### 細胞増殖アッセイ

KM511(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。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RPMI1640中で培養した。同じ培地で、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。

40

#### 【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

50

エルに加えた。該プレートを短時間攪拌し、発光シグナルをルミノメーターで測定した。D M S O 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 2 4 で示した試験化合物についての E C<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)を決定するため用いた。

【 0 1 6 9 】

実施例 2 4

本発明の化合物の I C<sub>50</sub> および E C<sub>50</sub> 活性

実施例 2 0 (P i m 1 の A T P 消費アッセイ)、実施例 2 1 (P i m 2 の A T P 消費アッセイ)および実施例 2 2 (P i m 3 の A T P 消費アッセイ)の手順を用いて、前記の実施例の化合物の I C<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 2 3 (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 E C<sub>50</sub> 濃度を K M S 1 1 細胞において下記の表に示した通りに決定した。

【 0 1 7 0 】

【表6】

実施例 番号	化合物名	IC <sub>50</sub> (μM)			EC <sub>50</sub> (μM) )
		PIM1	PIM2	PIM3	
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	10
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	20
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	30
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	40
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	

【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		10
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		20
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		30
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		40
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		

## 【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。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 07D 401/14 (2006.01)	C 07D 401/14
C 07D 417/14 (2006.01)	C 07D 417/14
A 61K 31/517 (2006.01)	A 61K 31/517
A 61K 31/4709 (2006.01)	A 61K 31/4709
A 61K 31/55 (2006.01)	A 61K 31/55

(72)発明者 マシュー・バーガー

アメリカ合衆国94608-2916 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45  
60番、ノバルティス・パクシーンズ・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94608-2916 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート45  
60番、ノバルティス・パクシーンズ・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2008-501696 (JP, A)

国際公開第2008/153947 (WO, A1)

特表平08-511787 (JP, A)

特表2002-523502 (JP, A)

特表2006-512323 (JP, A)

特表2009-539998 (JP, A)

特表2009-506123 (JP, A)

国際公開第2007/146376 (WO, A1)

国際公開第2007/027729 (WO, A1)

国際公開第2004/081000 (WO, A1)

国際公開第2004/108707 (WO, A1)

国際公開第2007/076092 (WO, A1)

BREMER,O. et al , Justus Liebigs Annalen der Chemie , 1934年 , Vol.514 , pp.279-291

MORLEY,J.S. et al , Journal of the Chemical Society , 1949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 )