

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-529535

(P2012-529535A)

(43) 公表日 平成24年11月22日 (2012.11.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/82 (2006.01)	C O 7 D 213/82 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 5 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 6 3
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 217 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-515123 (P2012-515123)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月10日 (2010.6.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年1月16日 (2012.1.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/038079
 (87) 国際公開番号 W02010/144647
 (87) 国際公開日 平成22年12月16日 (2010.12.16)
 (31) 優先権主張番号 61/186, 417
 (32) 優先日 平成21年6月12日 (2009.6.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

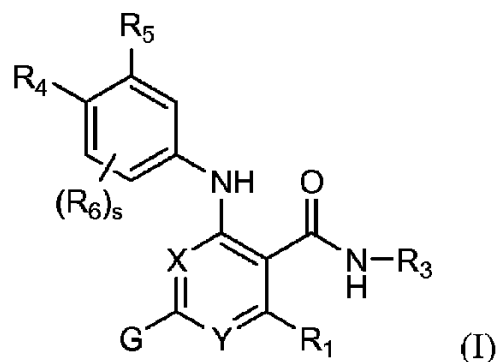
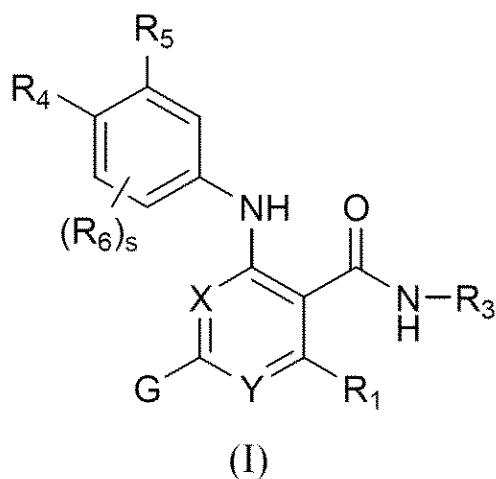
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼモジュレーターとして有用なニコチンアミド化合物

(57) 【要約】

式 (I) :



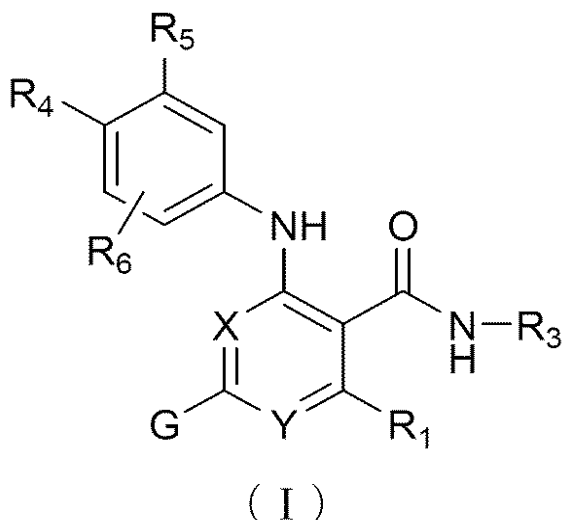
のニコチンアミド化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が開示される。少なくとも1つのB t k が関与する病態、例えば、炎症性疾患の治療におけるかかる化合物の使用法、およびかかる化合物を

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

X および Y の一方は N であり、X および Y の他方は C R₂ であり；

20

G は：

i) - N R_b (C R_b R_b)_q (フェニル) であるか；i i) 1 から 2 環式のカルボシクリル、1 から 2 環式のアリール、1 から 2 環式のヘテロシクリル、および 1 から 2 環式のヘテロアリールから選択される環状基であり、それぞれ 0 から 3 個の R_f で置換されていてもよく；R₁ は H または - O R_a であり；R₂ は H、- O C H₃、ハロ、- C H₃、- C F₃、- O C F₃、または - C N であり

；

R₃ は H または - C H₃ であり；R₆ は H、アルコキシ、ハロ、- C H₃、- C F₃、- O C F₃、または - C N であり

30

；

R₄ および R₅ の一方は H、ハロ、- C H₃、- C F₃、- C N、- N H₂、- O H、アルコキシ、- O C F₃、- N R_d R_d、- N R_b S (O)₂ (アルキル)、- N R_b S (O)₂ (アリール)、- N R_b C (O) (フェニル)、- N R_b C (O) N R_b (フェニル)、- S (O)₂ (C₁ - 4 アルキル)、- N R_b S (O)₂ (ヘテロシクリル)、- N R_b (S (O)₂ (C₁ - 4 ハロアルキル)、- N R_b S (O)₂ (フルオロフェニル)、- N R_b S (O)₂ (ビフェニル)、- N R_b S (O)₂ (ヘテロアリール)、- N R_b S (O)₂ (ベンジル)、- N (S (O)₂ (C₁ - 4 ハロアルキル))₂、ピロリジン - 2, 5 - ジオン、- N R_b C (O) O (アルキル) または - L - C (O) - A であり；

40

R₄ および R₅ の他方は：

a) H、ハロ、- C N、またはアルコキシであるか；

b) - L - A であるか；あるいは

c) - L - C (O) - A であり；

ここで、L は結合または - (C R_c R_c)_t - であり；A は A₁、A₂、および A₃ から選択され：

ここで、A₁ はアルキルまたはシクロアルキルであり、- O H、= O、アルキル、- O H、アルコキシ、- C (O) (アルキル)、- C (O) O R_d、- N R_d R_d、- C (O) N R_d R_d、- C (O) N R_b (ヒドロキシアルキル)、- C (O) N R_b (ヘテロシクリル)、- C (O) N R_b (C R_b R_b)_q N R_d R_d、および / または - N R_b C (

50

0) (アルキル) から独立して選択される 0 から 5 個の置換基でそれぞれ独立して置換され ;

A_2 は N、O、および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、 $-C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_b(\text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-NR_b C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、および / または $-C(O)O(\text{ベンジル})$ から独立して選択される 0 から 5 個の置換基で独立して置換され ;

A_3 は $-OH$ 、アルコキシ、 $-NR_d R_d$ 、ジ $-(C_{1-2} \text{アルキル})N$ - オキシド、 $-NR_b(\text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $-NR_b(\text{シクロアルキル})$ 、 $-NR_b(CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-NR_b C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(\text{フルオロアルキル})$ 、 $-S(O)_2 NR_d R_d$ 、 $-S(O)_2(CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-O(CR_b R_b)_q CR_b(\text{アルコキシ})_2$ 、 $-O(CR_b R_b)_q NR_b(\text{シクロアルキル})$ 、 $-O(CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-NR_b S(O)_2(\text{アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2(\text{アリール})$ 、 $-NR_b S(O)_2(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NR_b C(O)NR_b A_2$ 、 $-NR_b C(O)A_2$ 、 $-NR_b A_2$ 、 $-NR_b C(O)(CR_b R_b)_q A_2$ 、または $-O(CR_c R_c)_q A_2$ であり ;

R_a は H、アルキル、ヒドロキシアルキル、または $-(CH_2)_n$ フェニル (ここで、該フェニルは 0 から 4 個の R_h で置換される) であり ;

各 R_b は独立して H および / または $-CH_3$ であり ;

各 R_c は独立して H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、F、および / または $-CH_2 OH$ であり ;

各 R_d は独立して H および / または アルキル であり ;

各 R_f は独立して H、 Q_1 、 R_g 、 $-C(O)Q_2$ 、 $-C(O)(CR_b R_b)_t Q_2$ 、 $-C(O)NR_b Q_2$ 、 $-C(O)N(Q_2)_2$ 、 $-NR_b Q_2$ 、 $-NR_b CR_b R_b Q_2$ 、 $-N(Q_2)_2$ 、 $-(CR_b R_b)_t Q_2$ 、 $-(CR_b R_b)_t NR_b C(O)Q_2$ 、 $-C(O)NR_b(CR_b R_b)_t Q_2$ 、 $-NR_b S(O)_2 Q_2$ 、 $-NR_b S(O)_2 Q_2$ 、 $-(CR_b R_b)_t NR_b Q_2$ 、および / または 0 から 3 個の R_g で置換された 5 から 6 員のヘテロシクリル であり ;

各 R_g は独立して Q_2 、 $=O$ 、 $=CR_b R_b$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、フェニル、フェノキシ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-NR_d R_d$ 、 $-C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)CR_b R_b(\text{フェニル})$ 、 $-CR_b R_b C(O)(\text{フェニル})$ 、および / または $-C(O)NR_d R_d$ であり ; および / または 2 つの R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-OH$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロ、フルオロアルキル、 $=O$ 、1 から 2 環式のアリール、および / または 1 から 2 環のヘテロアリールから独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し ;

各 Q_1 は独立して :

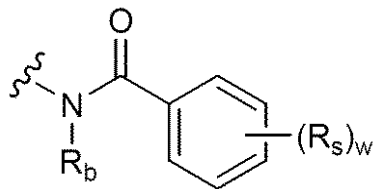
a) H、 $-OH$ 、 $-C(O)OR_d$ 、 $-C(O)NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)NR_b(\text{アルキルフェニル})$ 、 $-OC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-O(\text{フェニル})$ 、フェニル、 $-NR_d R_d$ 、 $-NR_b(\text{ピリミジニル})$ 、 $-N(\text{ピリミジニル})_2$ 、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、 $-(CR_b R_b)_q C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-(CR_b R_b)_q NR_b C(O)O(\text{アルキル})$ 、インドリル、イミダゾリジノニル、および / または ピロリジノニル であるか ;

b) $-NR_d C(O)-Q_2$ であるか ;

c) $-NR_b C(O)(CR_b R_b)_t -Q_2$ であるか ;

d)

【化 2】



(ここで、各 R_s は独立してアルキル、フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-NR_bC(O)$ (アルキル)、 $-C(O)OR_d$ 、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_bC(O)O$ (アルキル)、フェノキシ、 $-CR_bR_bNR_bC(O)$ (アルキル)、および/またはアリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基はアルキル、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、 $=O$ 、および/または $-CN$ から独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換される)から独立して選択される)であるか；

e) $-NR_bS(O)_2-Q_2$ であるか；

f) $-(CR_bR_b)_tC(O)-Q_2$ であるか；

g) $-NR_bC(O)NR_b-Q_2$ であるか；および/または

h) $-(CR_bR_b)_tC(O)NR_b-Q_2$ であり；

各 Q_2 は独立して；

a) H 、 $-OH$ 、アルキル、ハロアルキル、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、フェノキシ、および/またはベンゾフェニルであるか；

b) シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、および/またはヘテロアリールであり、そのそれぞれがアルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-C(O)O$ (アルキル)、フェノキシ、 $-O$ (シクロアルキル)、 $-NR_bC(O)$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_bC(O)O$ (アルキル)、 $-CR_bR_bNR_bC(O)$ (アルキル)、および/またはアリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基はアルキル、 $-OH$ 、ハロ、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、 $=O$ 、 $-CN$ 、および/またはハロアルキルから独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換される)から独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換され；および/または

c) $-(CR_bR_b)_qN$ (アルキル) $_2$ 、 $-(CR_bR_b)_q$ (アリール)、および/または $-(CR_bR_b)_q$ (ヘテロアリール) であり；

各 R_h は独立して $-OH$ 、 $-NH_2$ 、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、および/またはハロアルコキシであり；

n は 0、1、2、3、4、5、または 6 であり；

各 q は独立して 1、2、および/または 3 であり；

各 t は独立して 1、2、3、および/または 4 であり；

w は 0、1、2、または 3 である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

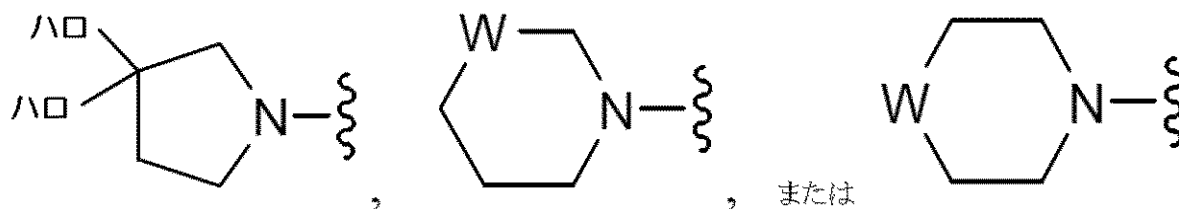
G が；

i) $-NR_b(CR_bR_b)_q$ (フェニル) であるか；

ii) アルキル、フェニル、 $-NR_dR_d$ 、 $-NR_dC(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、および/または $-C(O)$ (ベンジル) から独立して選択される0から3個の置換基で置換された1から2環式のヘテロアリールまたは1から2環式のヘテロシクリルであるか；

iii)

【化 3】



(ここで、Wは $\text{CR}_b(\text{OR}_b)$ 、 $\text{C}=\text{CR}_b\text{R}_b$ 、 NR_d 、または $\text{NC}(\text{O})\text{CR}_b\text{R}_b$ (フェニル)であるか；Wは CR_gR_g であり；

a) 各 R_g はハロであるか；

10

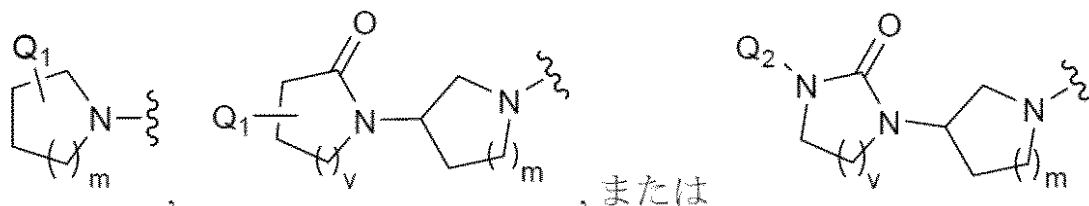
b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-\text{OH}$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、1から2環式のアリール、および/または1から2環式のヘテロアリールから独立して選択される0から2個の置換基で置換された5から7員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する)であるか；

iv) ナフタレニル；または $-\text{OH}$ 、アルキル、フルオロアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_b\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、アルコキシ、 $-\text{CR}_b\text{R}_b\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$ (アルキル)、 $-\text{CH}_2\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (ヘテロシクリル)、フェノキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$ (アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ (アルキル) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{CR}_b\text{R}_b$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_2$ (アルキル)、 $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$ (アルキルフェニル)、および/または $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$ (フェニル)から独立して選択される0から3個の置換基で置換されたフェニルであるか；

20

v)

【化 4】



30

であるか；

vi) $-\text{OH}$ 、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{NR}_b\text{CR}_b\text{R}_b$ (メトキシフェニル)、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$ (チアゾリル)、

【化 5】

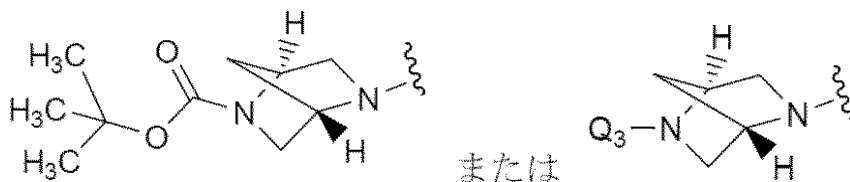


40

から独立して選択される0から2個の置換基で置換されたシクロアルキルまたはシクロアルケニルであるか；

vii)

【化 6】



であり；

Q_3 が H、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)NR_b$ (単環式ヘテロアリール) であり；

10

各 R_d が独立して H および / または C_{1-6} アルキル であり；

m が 1 または 2 であり；

v が 1 または 2 である、

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R_a が H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、または $-(CH_2)_n$ フェニル (ここで、該フェニルは 0 から 4 個の R_h で置換される) であり；

R_4 および R_5 の一方が H、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)$ (フェニル)、ピロリジン-2,5-ジオン、 $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_bS(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-NR_bS(O)_2$ (クロロチオフエニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ベンジル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NR_bS(O)_2(C_{1-4} \text{ ハロアルキル})$ 、 $-N(S(O)_2(C_{1-4} \text{ ハロアルキル}))_2$ 、または $-NR_bC(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ であり；

20

R_4 および R_5 の他方が：

a) H、ハロ、 $-CN$ 、または C_{1-6} アルコキシ であるか；

30

b) $-L-A$ であるか；

c) $-L-C(O)-A$ であり；

ここで、 L は結合または $-(CR_cR_c)_t-$ であり； A は A_1 、 A_2 、 A_3 から選択され；ここで：

A_1 は C_{1-6} アルキル または C_{5-7} シクロアルキル であり、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b$ (ヘテロシクリル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、および / または $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ から独立して選択される 0 から 3 個の置換基でそれぞれ独立して置換され；

40

A_2 は N、O、および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員のヘテロシクリル または 5 から 6 員のヘテロアリール であり、 $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-NR_bC(O)(C$

50

$C_1 - 6$ アルキル)、 $-C(O)O(C_1 - 4$ アルキル)、および/または $-C(O)O$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 4 個の置換基で置換され;

A_3 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-NH(C_1 - 6$ アルキル)、 $-N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、ジ- $(C_1 - 2$ アルキル) N -オキシド、 $-NR_b(C_1 - 6$ ヒドロキシアルキル)、 $-NR_b(C_3 - 7$ シクロアルキル)、 $-NR_b(CR_b R_b)_q$ $NH(C_1 - 6$ アルキル)、 $-NR_b(CR_b R_b)_q N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-NR_b$ (フェニル)、 $-NR_b C(O)(C_1 - 6$ アルキル)、 $-S(C_1 - 6$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_1 - 6$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_1 - 4$ フルオロアルキル)、 $-S(O)_2 NR_d R_d$ 、 $-S(O)_2(CR_b R_b)_q N(C_1 - 2$ アルキル) $_2$ 、 $-O(CR_b R_b)_q CR_b(C_1 - 2$ アルコキシ) $_2$ 、 $-O(CR_b R_b)_q NR_b(C_3 - 6$ シクロアルキル)、 $-O(CR_b R_b)_q N(C_1 - 2$ アルキル) $_2$ 、 $-NR_b C(O)NR_b A_2$ 、 $-NR_b C(O)A_2$ 、 $-NR_b A_2$ 、 $-NR_b C(O)(CR_b R_b)_q A_2$ 、または $-O(CR_c R_c)_q A_2$ であり;

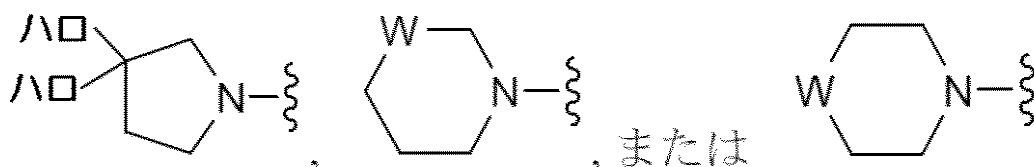
G が:

i) $-NR_b(CR_b R_b)_q$ (フェニル) であるか;

ii) $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-CR_b R_b C(O)OH$ 、 $-CR_b R_b C(O)O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-CR_b R_b C(O)NH$ (フェニル)、 $-CR_b R_b S(O)_2$ (フェニル)、フェニル、 $-NR_b(C_1 - 6$ アルキル)、 $-N(C_1 - 6$ アルキル) $C(O)O(C_1 - 6$ アルキル)、 $-C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、および/または $-C(O)$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリールまたは 1 から 2 環式のヘテロシクリルであるか;

iii)

【化 7】



(ここで、W は $CR_b(OR_b)$ 、 $C=CR_b R_b$ 、 NH 、 $N(C_1 - 6$ アルキル)、または $NC(O)CR_b R_b$ (フェニル) であるか; W は $CR_g R_g$ であり、

a) 各 R_g はハロであるか;

b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、1 から 2 環式アリール、および/または 1 から 2 環式ヘテロアリールから独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルである) であるか;

iv) ナフタレニルであるか; または $-OH$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ フルオロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_b R_b$ 、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-CR_b R_b O(C_1 - 6$ アルキル)、 $-CH_2 NR_b C(O)(C_1 - 6$ アルキル)、 $-CH_2 NR_b C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)(C_1 - 6$ アルキル)、 $-C(O)$ (ヘテロシクリル)、フェノキシ、 $-C(O)O(C_1 - 6$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_1 - 6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NR_b CR_b R_b$ (ヘテロアリール)、 $-NR_b S(O)_2(C_1 - 6$ アルキル)、 $-NR_b S(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_b C(O)$ (フェニル)、 $-NR_b C(O)(C_1 - 6$ アルキルフェニル)、および/または $-NR_b C(O)NR_b$ (フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであるか;

v)

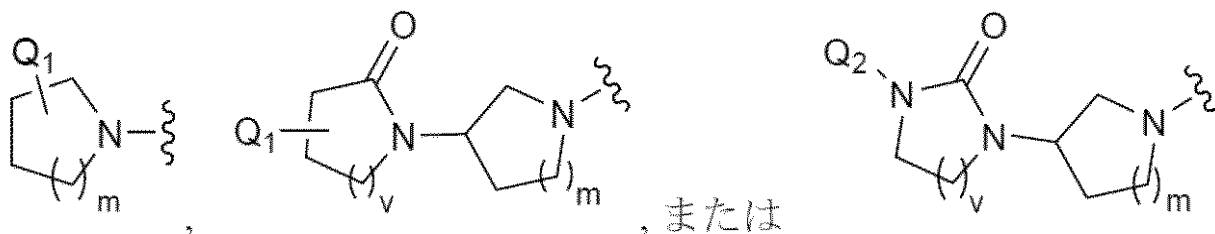
10

20

30

40

【化 8】



であるか；

v i) - OH、ハロ、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)$ (フェニル)、 $-NR_bCR_bR_b$ (メトキシフェニル)、 $-NR_bC(O)NR_b$ (チアゾリル)、

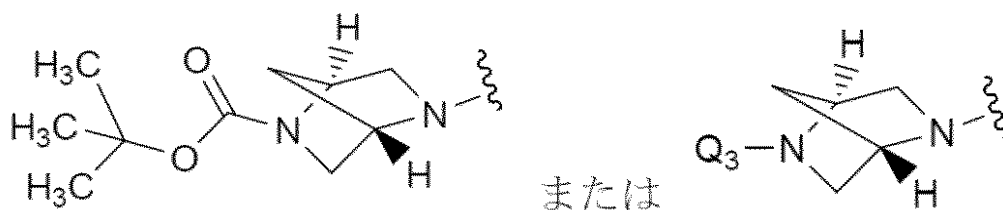
【化 9】



から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された $C_3 - 6$ シクロアルキルまたは $C_4 - 6$ シクロアルケニルであるか；

v i i)

【化 10】



であり；

Q_1 が：

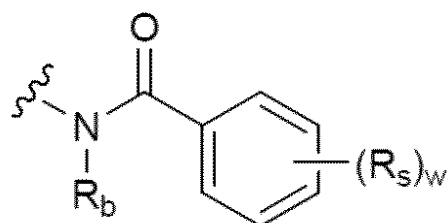
a) H、 $-OH$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-C(O)NR_b$ ($C_1 - 6$ アルキルフェニル)、 $-OC(O)$ (フェニル)、 $-O$ (フェニル)、フェニル、 $-NR_bR_b$ 、 $-NR_b$ (ピリミジニル)、 $-N$ (ピリミジニル) $_2$ 、 $C_1 - 4$ ヒドロアルキル、 $C_1 - 4$ アミノアルキル、 $-(CR_bR_b)_qC(O)O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(C_1 - 4$ アルキル)、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか；

b) $-NR_bC(O)-Q_2$ であるか；

c) $-NR_bC(O)CR_bR_b-Q_2$ であるか；

d)

【化 11】



10

20

30

40

50

(ここで、各 R_s は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} フルオロアルコキシ、 $-NR_b R_b$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、フェノキシ、 $-CR_b R_b NR_b C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、および/またはアリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、ハロ、 C_{1-2} ハロアルキル、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $=O$ 、および/または $-CN$ から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される)から独立して選択される)であるか;

e) $-NR_b S(O)_2 - Q_2$ であるか;

f) $-NR_b C(O)NR_b - Q_2$ であり;

Q_2 が:

a) H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、またはベンゾフェノニルであるか;

b) C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール(それぞれが、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_{3-7} \text{ シクロアルキル})$ 、 C_{1-6} アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、ハロフェニル、 $(C_{1-6} \text{ フルオロアルキル})$ フェニル、および/またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される)であるか;

c) $-(CR_b R_b)_q N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-(CR_b R_b)_q$ (フェニル)、または $-(CR_b R_b)_q$ (フラニル)であり;

各 R_h が独立して $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および/または C_{1-6} ハロアルコキシである、
請求項 2 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

R_6 が H または C_{1-2} アルコキシであり;

R_4 および R_5 の一方が H 、ハロ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)NR_b(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2$ (フェニル)、 $-C(O)NH(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、ピロリジン-2, 5-ジオン、 $-NR_b C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-CH_2 S(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ピフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-NR_b S(O)_2$ (クロロチオフエニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ベンジル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NR_b(S(O)_2(C_{1-4} \text{ クロロアルキル}))$ 、 $-N(S(O)_2(C_{1-4} \text{ クロロアルキル}))_2$ 、または $-NR_b C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ であり;

R_4 および R_5 の他方が:

a) H 、ハロ、 $-CN$ 、または C_{1-2} アルコキシであるか;

b) $-L-A$ であるか;

c) $-L-C(O)-A$ であり;

ここで、 L は結合または $-(CR_c R_c)_t-$ であり; A は A_1 、 A_2 、および A_3 から選択され:

ここで、 A_1 は C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキルであり、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b$ (ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、および/または $-NR_bC(O)(C_{1-6}\text{アルキル})$ から独立して選択される0から2個の置換基でそれぞれ独立して置換され;

A_2 はN、O、および/またはSから独立して選択される1から3個のヘテロ原子を有する4から6員のヘテロシクリルまたは5から6員のヘテロアリールであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-4}\text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{3-4}\text{シクロアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、および/または $-C(O)O(\text{ベンジル})$ から独立して選択される0から4個の置換基で置換され;

A_3 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NH(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、ジ $-(C_{1-2}\text{アルキル})N$ -オキシド、 $-NR_b(C_{1-4}\text{ヒドロキシアルキル})$ 、 $-NR_b(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3}\text{フルオロアルキル})$ 、 $-S(O)_2NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2(CR_b)_qN(C_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、 $-O(CR_bR_b)_qCR_b(C_{1-2}\text{アルコキシ})_2$ 、 $-O(CR_bR_b)_qNR_b(C_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-O(CR_bR_b)_qN(C_{1-2}\text{アルキル})_2$ 、 $-NR_bC(O)NR_bA_2$ 、 $-NR_bC(O)A_2$ 、 $-NR_bA_2$ 、 $-NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA_2$ 、または $-O(CR_cR_c)_qA_2$ であり;

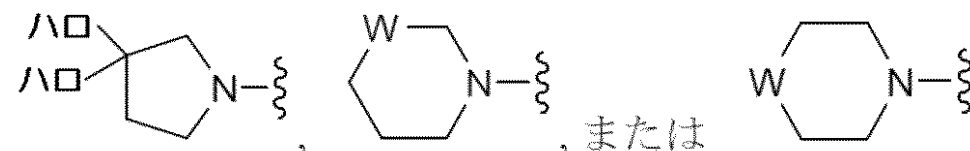
Gが:

i) $-NR_b(CR_bR_b)_q(\text{フェニル})$ であるか;

ii) $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-CR_bR_bC(O)OH$ 、 $-CR_bR_bC(O)O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-CR_bR_bC(O)NH(\text{フェニル})$ 、 $-CR_bR_bS(O)_2(\text{フェニル})$ 、 フェニル 、 $-NR_b(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})C(O)O(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ 、および/または $-C(O)(\text{ベンジル})$ から独立して選択される0から3個の置換基で置換された1から2環式のヘテロアリールまたはヘテロシクリルであるか;

iii)

【化12】



(ここで、Wは $CR_b(OR_b)$ 、 $C=CR_bR_b$ 、 NH 、 $N(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、または $NC(O)CR_bR_b(\text{フェニル})$ であるか; Wは CR_gR_g であり;

a) 各 R_g はハロであるか;

b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 C_{1-4} アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $=O$ 、1から2環式のアリール、および/または1から2環式のヘテロアリールから独立して選択される0から2個の置換基で置換された5から7員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルである)であるか;

iv) ナフタレニルであるか; $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_bR_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-CR_bR_bO$

10

20

30

40

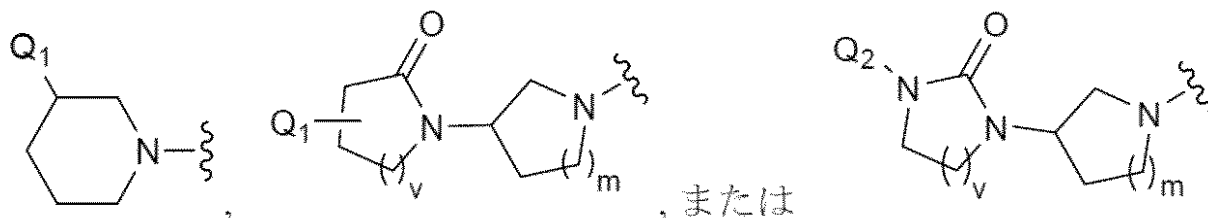
50

C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2NR_bC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2NR_bC(O)($ フェニル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)-($ ヘテロシリル)、フェノキシ、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NR_bCR_bR_b$ (ヘテロアリール)、 $-NR_bS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)($ フェニル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキルフェニル)、および/または $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであるか；

v)

【化 1 3】

10

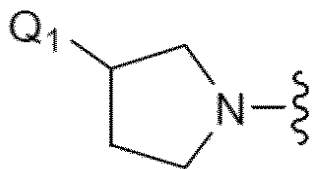


であるか；

vi)

【化 1 4】

20



であるか；

vii) $-OH$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)($ フェニル)、 $-NR_bC(O)($ フェニル)、 $-NR_bCR_bR_b$ (メトキシフェニル)、 $-NR_bC(O)NR_b$ (チアゾリル)、

【化 1 5】

30

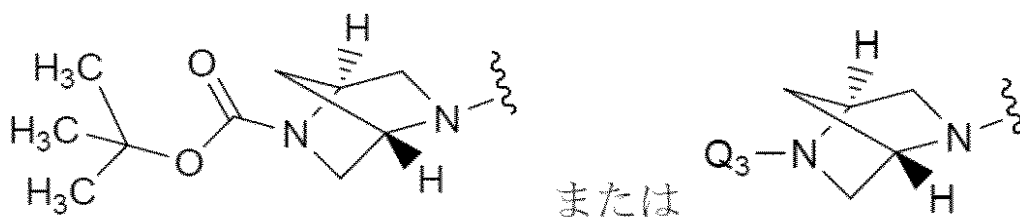


から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであるか；

viii)

【化 1 6】

40



であり；

50

ここで、 Q_1 は：

a) H、-OH、-C(O)OR_b、-C(O)NR_b (フェニル)、-C(O)NR_b (C₁-6 アルキルフェニル)、-OC(O) (フェニル)、-O (フェニル)、フェニル、-NR_bR_b、-NR_b (ピリミジニル)、-N (ピリミジニル)₂、C₁-4 ヒドロアルキル、C₁-4 アミノアルキル、-(CR_bR_b)_qC(O)O(C₁-4 アルキル)、-(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(C₁-4 アルキル)、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか；

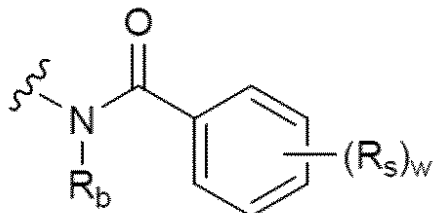
b) -NR_bC(O)-B₁ (ここで、B₁ はC₁-4 アルキル；C₁-4 アルコキシ；C₁-4 アルキルもしくはC₁-4 アルコキシで適宜置換されていてもよいC₃-6 シクロアルキル；フェノキシ；ベンゾフェノニル；またはC₁-4 アルキル、C₁-2 フルオロアルキル、もしくはC₁-4 アルコキシで適宜置換されていてもよい1 から3 環式のアリーールである)であるか；

c) -NR_bC(O)-B₂ (ここで、B₂ は、C₁-4 アルキル、-NR_bR_b、ハロ、C₁-2 フルオロアルキル、-CN、=O、C₁-4 アルコキシ、-C(O)(C₁-4 アルキル)、および/またはピリジニルから独立して選択される0 個または1 個以上の置換基で置換された1 から2 環式のヘテロシクリルまたはヘテロアリーールである)であるか；

d) -NR_bC(O)CR_bR_b-B₃ (ここで、B₃ は-N(C₁-6 アルキル)₂、フェニル、またはC₁-4 アルキル、-OH、-CN、ハロおよび/またはC₁-4 アルコキシから独立して選択される0 個または1 個以上の置換基で置換された1 から2 環式のヘテロアリーールである)であるか；

e)

【化17】



(ここで、各R_s は独立して、C₁-6 アルキル、C₁-2 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-C(O)(C₁-4 アルキル)、-NR_bC(O)(C₁-4 アルキル)、-C(O)O(C₁-4 アルキル)、C₁-4 アルコキシ、C₁-4 フルオロアルコキシ、-NR_bR_b、-N(C₁-4 アルキル)₂、-S(O)₂(C₁-4 アルキル)、-NR_bC(O)O(C₁-6 アルキル)、-CR_bR_bNR_bC(O)(C₁-6 アルキル)、フェノキシ、および/またはアリーール、ヘテロアリーールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基はC₁-6 アルキル、-OH、ハロ、C₁-2 ハロアルキル、-NR_bR_b、C₁-4 アルコキシ、=O、および/または-CNから独立して選択される0 個または1 個以上の置換基で置換される)から選択される)であるか；

f) -NHS(O)₂-B₄ (ここで、B₄ は、C₁-4 アルキル、ハロ、-NR_bR_b、C₁-4 アルコキシおよび/またはC₁-2 フルオロアルキルから独立して選択される0 から3 個の置換基で置換されたフェニルまたは1 環式のヘテロアリーールである)であるか；

g) -NR_bC(O)NR_b-B₅ (ここで、B₅ はハロ、C₁-6 アルキル、-CN、-NR_bR_b、C₁-2 フルオロアルキル、C₁-4 アルコキシ、-C(O)O(C₁-6 アルキル)、-S(C₁-2 アルキル)、-C(O)(C₁-4 アルキル)、および/または-O(C₃-6 シクロアルキル)から独立して選択される0 から2 個の置換基で置換されたフェニルである)であるか；

h) -NR_bC(O)NR_b-B₆ (ここで、B₆ はC₁-4 アルキル、ハロ、C₁-4

フルオロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-S(C_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、および / または $-C(O)O(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 1 環式のヘテロアリールである) であるか ;

i) $-NR_b C(O)NR_b - B_7$ (ここで、 B_7 は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-(CR_b R_b)_q$ (フェニル)、または $-(CR_b R_b)_q$ (フラニル) である) であり ;

各 R_h が独立して $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、ハロ、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、および / または $C_1 - 4$ ハロアルコキシである、
請求項 3 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R_1 が H であり ;

R_2 が H、F、または Br であり ;

R_6 が $C_1 - 2$ アルコキシ、 R_5 が H、 R_4 が H であるか ;

R_6 が H、 R_5 がハロ、 R_4 が N、O および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員のヘテロシクリルであり、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ヒドロキシアルキル、および / または $-C(O)(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されるか ;

R_6 が H、 R_5 が H、 $-OCH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)(\text{フェニル})$ 、ピロリジン - 2, 5 - ジオン、 $-N(CH_3)C(O)NH(\text{フェニル})$ 、 $-CH_2S(O)_2(\text{ピロリジニル})$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{フェニル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{フルオロフェニル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{ピフェニル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{ナフタレニル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{クロロチオフェニル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{イミダゾリル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{ベンジル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{ピリジニル})$ 、 $-NR_b(S(O)_2CH_2CH_2CH_2Cl)_2$ 、 $-N(S(O)_2CH_2CH_2CH_2Cl)_2$ 、または $-NR_bC(O)O(\text{ブチル})$ であり、 R_4 が :

a) H、ハロ、または $-CN$ であるか ;

b) $-L - A$ であるか ;

c) $-L - C(O) - A$ であり ;

ここで、L は結合または $-(CR_c R_c)_t -$ であり ; A は A_1 、 A_2 、および A_3 から選択され ;

ここで、 A_1 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ および / または $-N(C_1 - 2 \text{ アルキル})_2$ から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された $C_1 - 4$ アルキルであり ;

A_2 は N、O および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員のヘテロシクリルまたは 5 から 6 員のヘテロアリールであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 2$ ヒドロキシアルキル、 $C_3 - 4$ シクロアルキル、 $-C(O)(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、および / または $-C(O)O(\text{ベンジル})$ から独立して選択される 0 から 4 個の置換基で置換され ;

A_3 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-OCH_2CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(\text{シクロプロピル})$ 、 $-OCH_2CH_2(\text{ピロリジニル})$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、N, N - ジメチルエタミンオキシド、 $-NH(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 - 2 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1 - 2 \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-NH(C_3 - 6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-NH(CH_2)_qNH(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(CH_2)_qN(C_1 - 2 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(\text{フェニル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 - 2 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 - 4 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_1 - 2 \text{ フルオロアルキル})$ 、 $-S(O)_2NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_qN(C_1 - 2 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)A_2$ 、 $-NHA_2$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_qA_2$ 、または $-O(CH_2)_qA_2$ であり ;

G が :

10

20

30

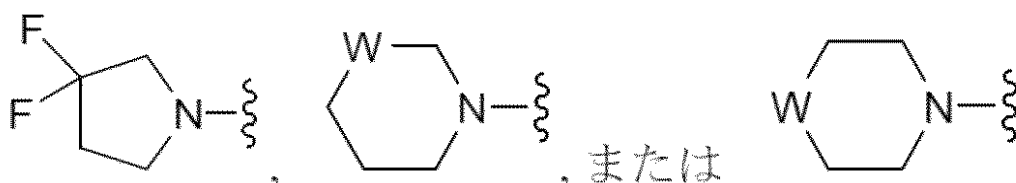
40

50

i) $-NR_b(CR_bR_b)_q$ (フェニル) であるか；
 ii) $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)NH$ (フェニル)、 $-CH_2C(O)O(C_{1-2}$ アルキル)、 $-CH_2S(O)_2$ (フェニル)、フェニル、 $-NR_b(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)O$ (C_{1-4} アルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル)、および/または $-C(O)$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリアルまたはヘテロシクリルであるか；

iii)

【化 18】



10

(ここで、Wは $CH(OH)$ 、 $C=CH_2$ 、 NH 、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、または $NC(O)CR_bR_b$ (フェニル) であるか；Wは CR_gR_g であり、

a) 各 R_g はハロであるか；

b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-C(O)OH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、フェニル、ピリジニルおよび/またはナフタレニルから独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 6 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する) であるか；

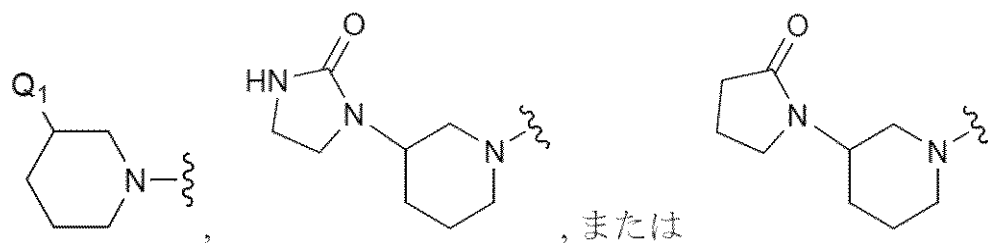
20

iv) ナフタレニルであるか； $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_bR_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CH_2O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2NR_bC(O)$ (フェニル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (ヘテロシクリル)、フェノキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{1-2}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NR_bCR_bR_b$ (フラニル)、 $-NR_bS(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-4}$ アルキルフェニル)、および/または $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであるか；

30

v)

【化 19】

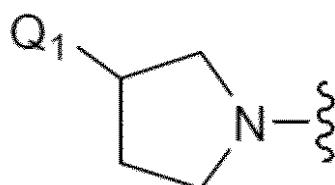


40

であるか；

vi)

【化 20】



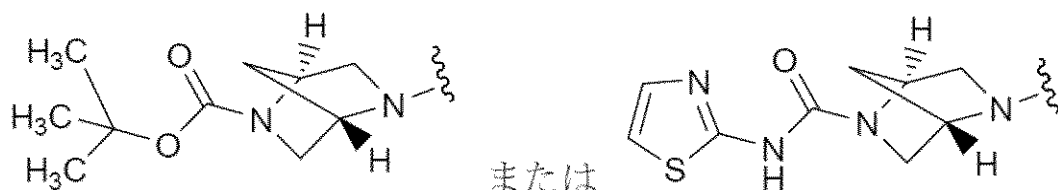
50

であるか；

v i i) - OH、= O、- OC(O)(フェニル)、- NHC(O)(フェニル)、- NHCH(CH₃)(メトキシフェニル)、または- NHC(O)NH(チアゾリル)から独立して選択される0から1個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであるか；

v i i i)

【化21】



10

であり；

ここで、Q₁は：

a) H、- OH、- C(O)OH、- C(O)NR_b(フェニル)、- C(O)NR_b(C₁-4アルキルフェニル)、- OC(O)(フェニル)、- O(フェニル)、- NR_bR_b、- NR_b(ピリミジニル)、- N(ピリミジニル)₂、- CH₂OH、- CH₂NH₂、- CH₂C(O)OCH₂CH₃、- CH₂NHC(O)O(ブチル)、- CH₂CH₂NHC(O)O(ブチル)、フェニル、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか；

20

b) - NHC(O)-B₁(ここで、B₁は、C₁-4アルキル；C₁-4アルコキシ；C₁-4アルキルもしくはC₁-4アルコキシで適宜置換されていてもよいC₃-6シクロアルキル；フェノキシ；ベンゾフェノニル；またはC₁-4アルキルもしくはC₁-4アルコキシで適宜置換されていてもよい2もしくは3環式のアリールである)であるか；

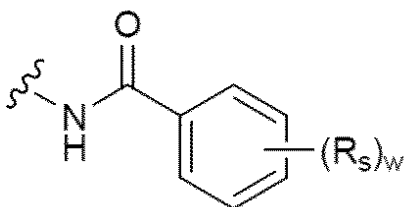
c) - NHC(O)-B₂(ここで、B₂は、C₁-4アルキル、- NR_bR_b、ハロ、C₁-2フルオロアルキル、- CN、= O、C₁-4アルコキシ、- C(O)O(C₁-4アルキル)、および/またはピリジニルから独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換された1から2環式のヘテロシクリルまたはヘテロアリールである)であるか；

30

d) - NHC(O)CH₂-B₃(ここで、B₃は、- N(C₁-4アルキル)₂、フェニル、C₁-4アルキル、- OH、- CN、ハロ、および/またはC₁-3アルコキシから独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換された1から2環式のヘテロアリールであるか；

e)

【化22】



40

(ここで、各R_sは独立してC₁-4アルキル、C₁-2フルオロアルキル、ハロ、- OH、- C(O)(C₁-4アルキル)、- NR_bC(O)(C₁-4アルキル)、- C(O)O(C₁-4アルキル)、C₁-4アルコキシ、- O(C₁-4フルオロアルキル)、- NH₂、- N(C₁-4アルキル)₂、- S(O)₂(C₁-2アルキル)、- NR_bC(O)O(C₁-4アルキル)、- CR_bR_bNR_bC(O)(C₁-4アルキル)、フェノキシ、フェニル、1から3環式のヘテロシクリル、または1から3環式のヘテロアリールであり、ここで、該フェニル、該ヘテロシクリル、および該ヘテロアリールはC

50

$C_1 - 4$ アルキル、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1 - 2$ ハロアルキル、 $-NR_b R_b$ 、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $=O$ および / または $-CN$ から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される) であるか;

f) $-NH S(O)_2 - B_4$ (ここで、 B_4 は、 $C_1 - 4$ アルキル、ハロ、 $-NR_b R_b$ 、 $C_1 - 4$ アルコキシおよび / または $C_1 - 2$ フルオロアルキルから独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルまたは 1 環式のヘテロアリールである) であるか;

g) $-NHC(O)NH - B_5$ (ここで、 B_5 は、ハロ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NR_b R_b$ 、 $C_1 - 2$ フルオロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-C(O)O(C_1 - 4$ アルキル)、 $-S(C_1 - 2$ アルキル)、 $-C(O)(C_1 - 4$ アルキル) および / または $-O(C_3 - 6$ シクロアルキル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたフェニルである) であるか;

h) $-NHC(O)NH - B_6$ (ここで、 B_6 は、 $C_1 - 4$ アルキル、ハロ、 $C_1 - 4$ フルオロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $-S(C_1 - 2$ アルキル) および / または $-C(O)O(C_1 - 4$ アルキル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 1 環式のヘテロアリールである) であるか;

i) $-NHC(O)NH - B_7$ (ここで、 B_7 は、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、ベンジル、 $-CR_b R_b CR_b R_b -$ (フェニル)、または $-CR_b R_b -$ (フラニル) である) であり;

各 R_c が独立して H 、 $-CH_3$ 、および / または $-CH_2OH$ であり;

各 q が独立して 1 または 2 であり;

t が 1 または 2 である、

請求項 4 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

X が N であり; Y が CR_2 である、請求項 5 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

R_6 が $-OCH_3$ であり、 R_5 が H であり、 R_4 が H であるか;

R_6 が H であり、 R_5 が F であり、 R_4 が モルホリニル または N -メチルピペラジニル であるか;

R_6 が H であり、 R_5 が $-OCH_3$ であり、 R_4 が H 、 $-OCH_2CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH$ (シクロプロピル)、または $-OCH_2CH_2$ (ピロリジニル) であるか;

R_6 が H であり、 R_5 が $-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、ピロリジン-2, 5-ジオン、 $-N(CH_3)C(O)NH$ (フェニル)、 $-CH_2S(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (ビフェニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (クロロチオフェニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (ベンジル)、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NH(S(O)_2CH_2CH_2CH_2Cl)$ 、 $-N(S(O)_2CH_2CH_2CH_2CH_2Cl)_2$ 、または $-N(CH_3)C(O)O$ (ブチル) であり、 R_4 が H または $-C(O)$ (モルホリニル) であるか;

R_6 が H であり、 R_5 が H であり、 R_4 が H 、 F 、 $-CN$ 、エチル、ブチル、ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、 N, N -ジメチルエタミンオキシド、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$ (エチル) $_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (ブチル)、 $-C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $-C(O)NH$ (ブチル)、 $-C(O)NH$ (フェニル)、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N$ (エチル) $_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ (ヒドロキシエチル)、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2$

10

20

30

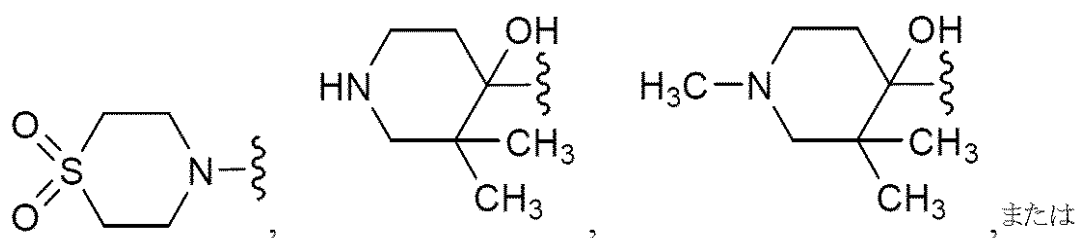
40

50

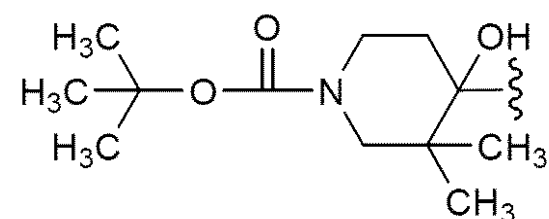
CH_2NH (ブチル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (アゼチジニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (イミダゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ピロリジニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (オキセタニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHC}(\text{O})$ (ピロリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NHC}(\text{O})$ (ピペリジニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (ピロリジニル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、ピロリジニル、オキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、4-ヒドロキシモルホリニル、モルホリノニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、N-(ブチル- $\text{OC}(\text{O})$)ピペリジニル、1-(エチル- $\text{OC}(\text{O})$)-4-メチルピペリジニル、1,4-ジメチルピペリジニル、N-アセチルピペラジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、N-プロピルピペラジニル、N-シクロプロピル-ピペラジニル、N-シクロブチルピペラジニル、N-(ベンジル- $\text{OC}(\text{O})$)ピペラジニル、 $-\text{C}(\text{O})$ (アゼチジニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (ピロリジニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (モルホリニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (ピペリジニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (N-メチルピペラジニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (N-ヒドロキシエチルピペラジニル)、 $-\text{CH}_2$ (モルホリニル)、 $-\text{CH}_2$ (オキサゾリジノニル)、

10

【化23】



20



30

であり；

Gが；

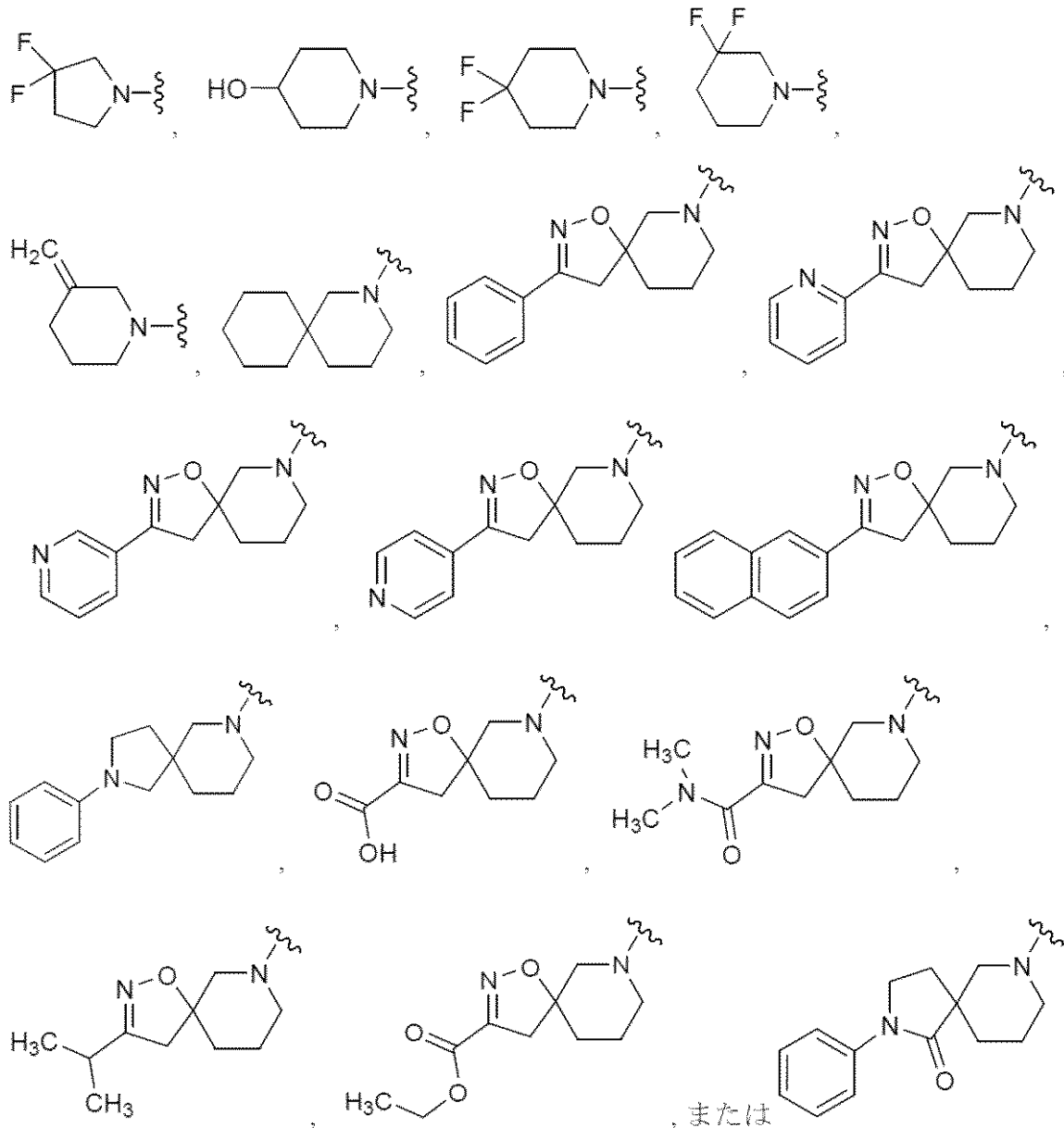
i) $-\text{NR}_b\text{CH}_2-$ (フェニル) または $-\text{NR}_b\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (フェニル) であるか；

ii) チオフェニル；メチルピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ピリジニル；インドリル；イソインドリニル；ベンゾフラニル；N-メチルピラゾリル；ジメチルモルホリニル；フェニル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (フェニル)、または $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル) で適宜置換されていてもよいモルホリニル； $=\text{O}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、または $-\text{C}(\text{O})$ (ベンジル) で適宜置換されていてもよいピペリジニル； $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ で置換されたN-メチルピペラジニル； $-\text{NH}$ (プロピル) もしくは $-\text{N}$ (プロピル) ($\text{C}(\text{O})$ (O-ブチル) で置換されたチアゾリル；または $-\text{C}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ もしくは $-\text{C}(\text{O})$ ブチルから選択される0もしくは1個の置換基で置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルであるか；

40

iii)

【化 2 4】



10

20

30

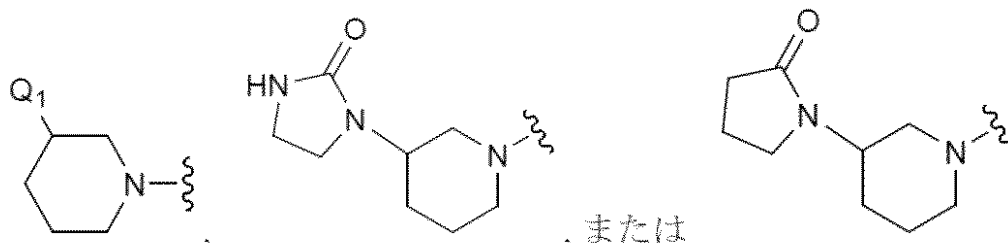
であるか；

vi) ナフタレニル；または - OH、- CH₃、プロピル、F、Cl、- CF₃、- CN、- NH₂、C₁ - 3 アルコキシ、- CH₂OCH₃、- CH₂NHC(O)CH₃、- CH₂NHC(O)(フェニル)、- C(O)CH₃、- C(O)-(ピロリジニル)、フェノキシ、- C(O)OH、- C(O)O-(t-ブチル)、- C(O)NHCH₃、

40

v)

【化 2 5】



(ここで、 Q_1 は :

a) H 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH(t\text{-ブチルフェニル})$ 、 $-O(フェニル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(ピリミジニル)$ 、 $-N(ピリミジニル)_2$ 、 $-N(CH_3)C(O)(フェニル)$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)O(ブチル)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)O(ブチル)$ 、またはインドリルであるか；

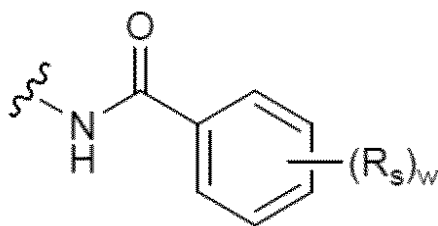
b) $-NHC(O)-B_1$ (ここで、 B_1 は $-CH_3$ 、プロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ブチルシクロヘキシル、 t -ブトキシ、フェノキシ、ベンゾフェノニル、ナフタレニル、メトキシナフタレニル、またはアントラセニルである) であるか；

c) $-NHC(O)-B_2$ (ここで、 B_2 はピペリジニル、フラニル、モルホリニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、キノリノニル、キノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾジオキシニル、フルオレノニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、またはピリミジニルであり、そのそれぞれが、 $-CH_3$ 、プロピル、ブチル、 $-NH_2$ 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)O(ブチル)$ および / またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される) であるか；

d) $-NHC(O)CH_2-B_3$ (ここで、 B_3 は $-N(CH_3)_2$ 、フェニル、ピリジニル、またはメチルインドリルである) であるか；

e)

【化 2 6】



(ここで、各 R_s は独立して $-CH_3$ ；ブチル； $-CF_3$ ；ハロ； $-OH$ ； $-C(O)CH_3$ ； $-NHC(O)CH_3$ ； $-C(O)OCH_3$ ； $-C(O)OCH_2CH_3$ ； $-OCH_3$ ；プロポキシ； $-OCF_2CHF_2$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-S(O)_2CH_3$ ； $-NHC(O)O(ブチル)$ ； $-CH_2NHC(O)(t\text{-ブチル})$ ；フェノキシ；ピロリル；チオフェニル；ピラゾリル；イミダゾリル；メチルオキサジアゾリル；トリアゾリル；テトラゾリル；メチルテトラゾリル；ピリジニル；ピリミジニル；ピリジノニル； $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 F および / または Cl から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換された N -メチルピペリジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クロメノニル、またはフェニルである) であるか；

f) $-NHS(O)_2-B_4$ (ここで、 B_4 はフェニル、トリフルオロメチルフェニル、チオフェニル、ジメチルイソオキサゾリル、またはメチルイミダゾリルである) であるか；

g) $-NHC(O)NH-B_5$ (ここで、 B_5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、エチル、ブチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)O(エチル)$ 、 $-C(O)O(t\text{-ブチル})$ 、

-SCH₃、-C(O)CH₃ および / または -O (シクロペンチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたフェニルである) であるか ;

h) -NHC(O)NH-B₆ (ここで、B₆ はピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、またはピリジニルであり、そのそれぞれが -CH₃、ブチル、Br、-CF₃、シクロプロピル、-S (エチル) および / または -C(O)O (エチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換される) であるか ;

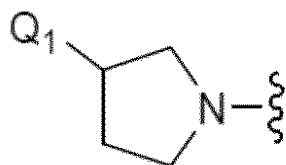
i) -NHC(O)NH-B₇ (ここで、B₇ はプロピル、クロロエチル、C₅-6 シクロアルキル、ベンジル、-CH₂CH₂- (フェニル)、または -CH₂- (フラニル) である)

であるか ;

10

v i)

【化 2 7】

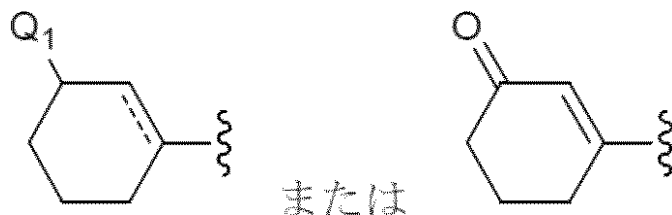


(ここで、Q₁ は H、-NH₂、フェニル、-C(O)OH、-NHC(O)(t-ブチル)、-NHC(O)(フェニル)、-NHC(O)(トリフルオロメチルフェニル)、-NHC(O)O(t-ブチル)、-C(O)NH(フェニル)、-C(O)NH(t-ブチルフェニル)、または -NHC(O)NH(メチルチアゾリル) である) であるか ;

20

v i i)

【化 2 8】

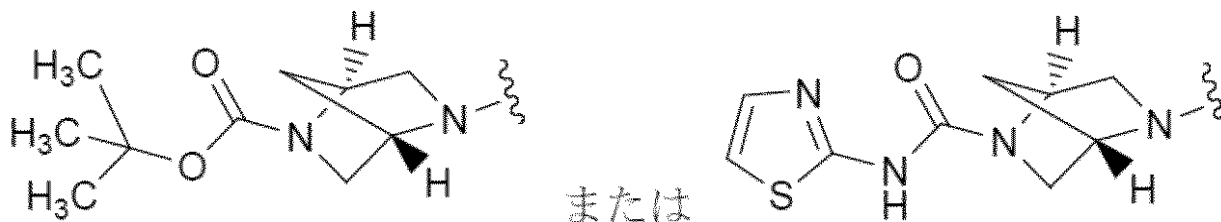


30

(ここで、Q₁ は H、-OH、-OC(O)(フェニル)、-NHC(O)(フェニル)、-NHCH(CH₃)(メトキシフェニル)、または -NHC(O)NH(チアゾリル) である) であるか ;

v i i i)

【化 2 9】



40

である、

請求項 6 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

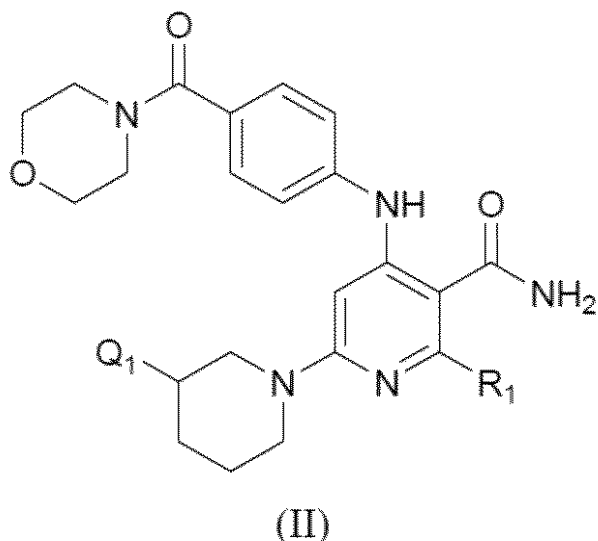
X が CR₂ であり ; Y が N である、請求項 4 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

50

【請求項 9】

式 (II) :

【化 30】



10

[式中、

R₁ は H または C₃ アルコキシであり ;

20

Q₁ は : H、- NH₂、- NHC (O) O - (t - ブチル)、- NHC (O) NH - B₈ であり ;B₈ はフェニルまたはチアゾリルであり、そのそれぞれが 1 または 2 個のメチル基で適宜置換されていてもよい]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

医薬的に許容される担体、および請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 11】

アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療薬または予防薬の製造における、請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の使用。

30

【請求項 12】

癌の治療薬の製造における、請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 13】

アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療に用いるための、請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 14】

癌の治療に用いるための、請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概して、キナーゼモジュレーターとして有用な (ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) のモジュレートを含む) ニコチンアミド化合物に関連する。いくつかのニコチンアミド化合物およびその関連化合物、かかる化合物を含む組成物、ならびにそれらの使用が本明細書中で提供される。本発明はさらに、キナーゼのモジュレーションに関連する病態の治療に有用な本発明の化合物を少なくとも 1 つ含む組成物、ならびに哺乳類におい

50

て B t k を含むキナーゼの活性を阻害する方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼはヒトの酵素で最大のファミリーであり、500を超えるタンパク質を包含する。ブルトン型チロシンキナーゼ (B t k) はチロシンキナーゼの T e c ファミリーのメンバーであり、B細胞初期分化ならびに成熟B細胞の活性化、シグナリングおよび生存のレギュレーターである。

【0003】

B細胞受容体 (B C R) を通したB細胞シグナリングは、広い範囲の生物学的アウトプットに通じ、これはB細胞の分化段階に依存する。B C R シグナリングの規模および持続時間は正確に制御される必要がある。異常なB C R 仲介シグナリングはB細胞活性化の異常調節、および / または多発性自己免疫疾患および / または炎症性疾患を引き起こす病原性自己抗体の形成を引き起こし得る。ヒト B t k 変異はX連鎖無ガンマグロブリン血症 (X L A) を引き起こす。この疾患はB細胞の成熟不全、免疫グロブリン産生の減少、T細胞非依存性免疫応答の損傷、B C R 刺激後の持続性のカルシウムシグナルの著しい減弱を伴う。

【0004】

B t k 欠損マウスモデルにおいて、アレルギー性疾患および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患における B t k の役割に関する証拠が確立されてきた。例えば、全身性エリテマトーデス (S L E) の標準的な前臨床マウスモデルにおいて、B t k の欠損により疾患の進行が著しく改善されることが示された。さらに、B t k 欠損マウスはコラーゲン誘発関節炎の発症に抵抗性を有し、ブドウ球菌 (Staphylococcus) 誘発関節炎にも感染しにくい。

【0005】

多くの証拠が、自己免疫疾患および / または炎症性疾患の発症におけるB細胞および液性免疫系の役割を支持する。B細胞を枯渇するためのタンパクベースの治療方法 (例えば R i t u x a n) が開発され、数多くの自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療に対する重要なアプローチとなっている。B t k はB細胞の活性化に関与するため、B t k 阻害剤はB細胞を介した病原性活性 (例えば自己抗体の産生) の阻害剤として有用となり得る。

【0006】

B t k は肥満細胞および単球においても発現されており、これらの細胞の機能に重要な役割を果たすことが示されている。例えば、マウスにおける B t k の欠損は I g E 仲介性肥満細胞活性化の障害 (T N F - アルファおよび別の炎症性サイトカインの放出の著しい減少) を伴い、ヒトにおける B t k 欠損は活性化単球による T N F - アルファ産生の著しい減少を伴う。

【0007】

故に、B t k 活性の阻害は、アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患、例えば、限定されないが、S L E、関節リウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症 (M S)、移植片拒絶、1型糖尿病、膜性腎炎、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温暖凝集素症、エヴァンス症候群、溶血性尿毒症症候群 / 血栓性血小板減少性紫斑病 (H U S / T T P)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害 (例えば、ギラン - バレー症候群)、尋常性天疱瘡、および喘息の治療に有効であり得る。

【0008】

さらに、B t k はいくつかのB細胞腫瘍においてB細胞の生存の制御に関与することが報告されている。例えば、B t k はB C R - A b l 陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病細胞の生存に重要であることが示された。故に、B t k 活性の阻害はB細胞性リンパ腫および白血病の治療に有用となり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

プロテインキナーゼのモジュレーションを含む治療が有効であると考えられる数多くの症状を考慮すると、B t k などのキナーゼを調節し得る新たな化合物およびこれらの化合物の使用方法が多様な患者に対し多大な治療上の効用を提供することは明確である。

【 0 0 1 0 】

プロテインキナーゼの阻害剤は広く求められており、プロテインキナーゼの調節に有効な化合物が数多く報告されている。例えば、特許公開WO 2005/047290、WO 2005/014599、WO 2005/005429、WO 2006/0999075、WO 2006/053121、およびUS 2006/0183746は、B t k 活性を含むプロテインキナーゼ活性を阻害すると言われるいくつかのイミダゾピラジン化合物を開示している。特許公開WO 2008/033858は、種々のB t k 結合化合物によりB t k 活性を阻害する方法を開示している。特許公開US 2006/0084650は、イミダゾピリミジン類およびピロロトリアジン類で例示され、プロテインキナーゼ阻害剤として使用され得る縮合ヘテロ環式化合物を開示している。さらに、いくつかのイミダゾピリダジンおよびイミダゾトリアジン化合物がWO 2007/038314 (2007年4月5日公開) およびWO 2008/0045536 (2008年2月21日公開) に開示されており、これらはいずれも本出願と同じ出願人による。

10

【 0 0 1 1 】

本発明は、プロテインキナーゼ、特にB t k の阻害剤として有効であることが見出されたニコチンアミドに分類される化合物に関連する。これらの化合物は、そのドラッグビリティに重要な望ましい安定性、生物学的利用能、治療指数および毒性値を備えた医薬品として有用なものとして提供される。

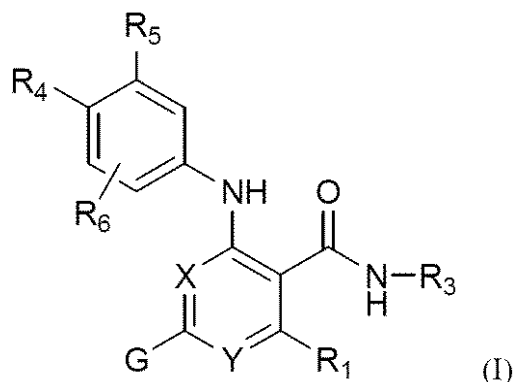
20

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 2 】

本発明の第1の態様は、式(I)：

【 化 1 】



30

[式 中、

X および Y の一方は N であり、X および Y の他方は C R₂ であり；

G は：

40

i) - N R_b (C R_b R_b)_q (フェニル) であるか；

ii) 1 から 2 環式のカルボシクリル、1 から 2 環式のアリール、1 から 2 環式のヘテロシクリル、および 1 から 2 環式のヘテロアリール (それぞれ、0 から 3 個の R_f で置換される) から選択される環状基であり；

R₁ は H または - O R_a であり；

R₂ は H、- O C H₃、ハロ、- C H₃、- C F₃、- O C F₃、または - C N であり；

；

R₃ は H または - C H₃ であり；

R₆ は H、アルコキシ、ハロ、- C H₃、- C F₃、- O C F₃、または - C N であり；

；

50

R_4 および R_5 の一方は H、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-NR_d R_d$ 、 $-NR_b S(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_b S(O)_2$ (アリール)、 $-NR_b C(O)$ (フェニル)、 $-NR_b C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-S(O)_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ヘテロシクリル)、 $-NR_b (S(O)_2 (C_{1-4}$ ハロアルキル)、 $-NR_b S(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ビフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ヘテロアリール)、 $-NR_b S(O)_2$ (ベンジル)、 $-N(S(O)_2 (C_{1-4}$ ハロアルキル))₂、ピロリジン-2,5-ジオン、 $-NR_b C(O)O$ (アルキル) または $-L-C(O)-A$ であり；

R_4 および R_5 の他方は：

10

a) H、ハロ、 $-CN$ 、またはアルコキシであるか；

b) $-L-A$ であるか；

c) $-L-C(O)-A$ であり；

ここで、 L は結合または $-(CR_c R_c)_t-$ であり； A は A_1 、 A_2 、または A_3 から選択され；

A_1 はアルキルまたはシクロアルキルであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、アルキル、 $-OH$ 、アルコキシ、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-C(O)OR_d$ 、 $-NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_b$ (ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_b$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)NR_b (CR_b R_b)_q NR_d R_d$ および / または $-NR_b C(O)$ (アルキル) から独立して選択される 0 から 5 個の置換基でそれぞれ独立して置換され；

20

A_2 はヘテロシクリルまたはヘテロアリール (N 、 O および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する) であり、 $-OH$ 、 $=O$ 、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_b$ (ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_b$ (シクロアルキル)、 $-C(O)NR_b (CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-NR_b C(O)$ (アルキル)、 $-C(O)O$ (アルキル)、および / または $-C(O)O$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 5 個の置換基で置換され；

A_3 は $-OH$ 、アルコキシ、 $-NR_d R_d$ 、ジ- (C_{1-2} アルキル) N -オキシド、 $-NR_b$ (ヒドロキシアルキル)、 $-NR_b$ (シクロアルキル)、 $-NR_b (CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-NR_b$ (フェニル)、 $-NR_b C(O)$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)_2$ (アルキル)、 $-S(O)_2$ (フルオロアルキル)、 $-S(O)_2 NR_d R_d$ 、 $-S(O)_2 (CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-O(CR_b R_b)_q CR_b$ (アルコキシ)₂、 $-O(CR_b R_b)_q NR_b$ (シクロアルキル)、 $-O(CR_b R_b)_q NR_d R_d$ 、 $-NR_b S(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_b S(O)_2$ (アリール)、 $-NR_b S(O)_2$ (ヘテロアリール)、 $-NR_b C(O)NR_b A_2$ 、 $-NR_b C(O)A_2$ 、 $-NR_b A_2$ 、 $-NR_b C(O)(CR_b R_b)_q A_2$ 、または $-O(CR_c R_c)_q A_2$ であり；

30

R_a は H、アルキル、ヒドロキシアルキル、または $-(CH_2)_n$ フェニル (ここで、該フェニルは 0 から 4 個の R_h で置換される) であり；

各 R_b は独立して H および / または $-CH_3$ であり；

40

各 R_c は独立して H、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 F 、および / または $-CH_2OH$ であり；

各 R_d は独立して H および / またはアルキルであり；

各 R_f は独立して H、 Q_1 、 R_g 、 $-C(O)Q_2$ 、 $-C(O)(CR_b R_b)_t Q_2$ 、 $-C(O)NR_b Q_2$ 、 $-C(O)N(Q_2)_2$ 、 $-NR_b Q_2$ 、 $-NR_b CR_b R_b Q_2$ 、 $-N(Q_2)_2$ 、 $-(CR_b R_b)_t Q_2$ 、 $-(CR_b R_b)_t NR_b C(O)Q_2$ 、 $-C(O)NR_b (CR_b R_b)_t Q_2$ 、 $-NR_b S(O)_2 Q_2$ 、 $-NR_b S(O)_2 Q_2$ 、 $-(CR_b R_b)_t NR_b Q_2$ 、および / または 0 から 3 個の R_g で置換された 5 から 6 員のヘテロシクリルであり；

各 R_g は独立して Q_2 、 $=O$ 、 $=CR_b R_b$ 、 $-OH$ 、ハロ、 $-CN$ 、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、アミノアルキル、フェニル、フェノキシ、アルコキシ、

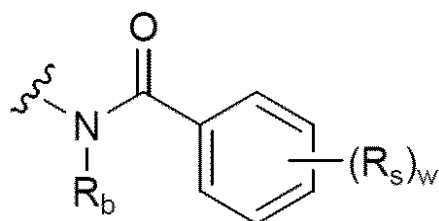
50

アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-NR_dR_d$ 、 $-C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)CR_bR_b$ (フェニル)、 $-CR_bR_bC(O)$ (フェニル)、および/または $-C(O)NR_dR_d$ であり；および/または 2 つの R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-OH$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロ、フルオロアルキル、 $=O$ 、1 から 2 環式のアリールおよび/または 1 から 2 環式のヘテロアリールから独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

各 Q_1 は独立して：

- a) H 、 $-OH$ 、 $-C(O)OR_d$ 、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-C(O)NR_b$ (アルキルフェニル)、 $-OC(O)$ (フェニル)、 $-O$ (フェニル)、フェニル、 $-NR_dR_d$ 、 $-NR_b$ (ピリミジニル)、 $-N$ (ピリミジニル) $_2$ 、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、 $-(CR_bR_b)_qC(O)O$ (アルキル)、 $-(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O$ (アルキル)、インドリル、イミダゾリジノニル、および/またはピロリジノニルであるか；
- b) $-NR_dC(O)-Q_2$ であるか；
- c) $-NR_bC(O)(CR_bR_b)_t-Q_2$ であるか；
- d)

【化 2】



(ここで、各 R_s は、アルキル、フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-NR_bC(O)$ (アルキル)、 $-C(O)OR_d$ 、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_bC(O)O$ (アルキル)、フェノキシ、 $-CR_bR_bNR_bC(O)$ (アルキル)、および/またはアリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基はアルキル、 $-OH$ 、ハロ、ハロアルキル、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、 $=O$ および/または $-CN$ から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される)から独立して選択される)であるか；

- e) $-NR_bS(O)_2-Q_2$ であるか；
- f) $-(CR_bR_b)_tC(O)-Q_2$ であるか；
- g) $NR_bC(O)NR_b-Q_2$ であるか；および/または
- h) $(CR_bR_b)_tC(O)NR_b-Q_2$ であり；

各 Q_2 は独立して：

- a) H 、 $-OH$ 、アルキル、ハロアルキル、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、フェノキシ、および/またはベンゾフェノニルであるか；
- b) シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、および/またはヘテロアリール(そのそれぞれが、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、フルオロアルコキシ、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-C(O)O$ (アルキル)、フェノキシ、 $-O$ (シクロアルキル)、 $-NR_bC(O)$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_bC(O)O$ (アルキル)、 $-CR_bR_bNR_bC(O)$ (アルキル)、および/またはアリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基はアルキル、 $-OH$ 、ハロ、 $-NR_dR_d$ 、アルコキシ、 $=O$ 、 $-CN$ および/またはハロアルキルから独立して選択される 0 個もしくはそれ以上の置換基で置換される)から独立して選択される 0 個もしくはそれ以上の置換基で置換される)であるか；および/または

c) - (C R_b R_b)_q N (アルキル)₂、- (C R_b R_b)_q (アリール)、および / または - (C R_b R_b)_q (ヘテロアリール) であり ;

各 R_h は独立して - OH、- NH₂、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、および / またはハロアルコキシであり ;

n は 0、1、2、3、4、5、または 6 であり ;

各 q は独立して 1、2、および / または 3 であり ;

各 t は独立して 1、2、3、および / または 4 であり ;

w は 0、1、2、または 3 である]

のニコチンアミド化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を提供する。

10

【0013】

本発明はまた、少なくとも 1 つの式 (I) のニコチンアミド化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩 ; および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0014】

本発明はまた、Btk 活性を阻害する方法であって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を哺乳類に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0015】

本発明はまた、アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療方法であって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を治療に必要な哺乳類に投与することを特徴とする方法を提供する。

20

【0016】

本発明はまた、癌の治療方法であって、少なくとも 1 つの式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を治療に必要な哺乳類に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0017】

本発明はまた、治療に用いるための式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を提供する。

30

【0018】

本発明はまた、式 (I) の化合物、その立体異性体または医薬的に許容される塩の、アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療薬または予防薬の製造のための使用を提供する。

【0019】

本発明はまた、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の、癌の治療薬の製造のための使用を提供する。

【0020】

これらおよび別の本発明の特徴は、本開示が続くにつれその拡張形において説明される。

40

【0021】

(発明の詳細)

本発明の特徴およびアドバンテージは、以下の詳細を読むことにより、当業者により容易に理解されるであろう。明確化のために上または下に別の実施態様の文脈で記載されるいくつかの実施態様が、単一の実施態様に組み合わせられ得ることも自明であろう。逆に、簡潔にするために単一の実施態様の文脈で記載される本発明の様々な特徴は、それらのサブコンビネーション (sub-combination) を形成するよう組み合わせられてもよい。例または好ましいとして本明細書中で同定される実施態様は説明を目的とするものであり、限定を目的とはしない。

【0022】

50

特に断らない限り、単数形の言及は複数形を包含し得る。例えば、「a」および「an」は、1つ、または1つもしくはそれ以上を意味する。

【0023】

特に指定がない限り、不飽和原子価を有するいずれのヘテロ原子はそれらの原子価を補填するに足る水素原子を有することが前提とされる。

【0024】

本明細書中で説明される定義は、いずれの特許、特許出願、および/または引用により本明細書中に取り込まれる特許出願刊行物で説明される定義に優先する。

【0025】

本願の記載に用いられる様々な用語の定義を以下に記載する。これらの定義は、(特定の例により限定されない限り)本明細書中を通して用いられる用語に、個々にまたはより大きな基の一部として適用される。

10

【0026】

本明細書中を通し、基およびその置換基は、安定な部位および化合物を提供するよう当業者により選択される。

【0027】

当該分野で一般的に用いられるように、

【化3】



20

は、一部分または置換基が中心または骨格構造に結合する位置である結合を示すために用いられる。

【0028】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを意味する。

【0029】

用語「ヒドロキシ」は、基-OHを意味する。

【0030】

用語「アミノ」は、基-NH₂を意味する。

30

【0031】

本明細書中に示される化学構造において、点線は単結合または二重結合を意味する。例えば、

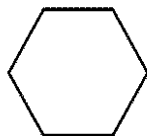
【化4】



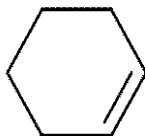
は

【化5】

40



または



を意味する。

【0032】

本明細書中で用いられるように、用語「アルキル」または「アルキレン」は、例えば、1から12個の炭素原子、1から6個の炭素原子、および1から4個の炭素原子を含む分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するよう意図される。アルキル基の

50

例は、限定されないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例えば、n - プロピルおよび i - プロピル)、ブチル (例えば、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチル、および t - ブチル)、およびペンチル (例えば、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n - ヘキシル、2 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、3 - メチルペンチル、および 4 - メチルペンチルである。記号「C」の後ろに下付文字の数字がある場合、その下付文字は特定の基が含み得る炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₁₋₆ アルキル」は 1 から 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味する。該アルキル基は、非置換、または少なくとも 1 つの 1 つ水素が別の 1 つの化学基により置き換えられて置換されていてもよい。

【0033】

用語「ヒドロキシアルキル」は、1 つまたはそれ以上のヒドロキシル基で置換された分枝鎖および直鎖の両方のアルキル基を包含する。例えば、「ヒドロキシアルキル」は、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、および C₁₋₄ ヒドロキシアルキルを含む。「C₁₋₄ ヒドロキシアルキル」は、1 つまたはそれ以上のヒドロキシル基で置換された C₁、C₂、C₃、および C₄ アルキル基を包含すると意図される。

【0034】

下付文字「0」は結合を意味する。故に、用語「C₀₋₂ ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチルを含む。

【0035】

用語「ハロアルキル」は、1 つまたはそれ以上のハロゲンで置換された分枝鎖または直鎖の両方の脂肪族炭化水素基を包含する。ハロアルキルの例は、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルである。例えば、「C₁₋₄ ハロアルキル」は、1 つまたはそれ以上のハロゲンで置換された C₁、C₂、C₃、および C₄ アルキル基を含むと意図される。

【0036】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書中で用いられるように、1 つまたはそれ以上のフッ素原子で置換された分枝鎖および直鎖の両方の脂肪族炭化水素基を包含する。例えば、「C₁₋₄ フルオロアルキル」は、1 つまたはそれ以上のフッ素原子で置換された C₁、C₂、C₃、C₄ アルキル基を含むと意図される。

【0037】

用語「アルコキシ」および「-O (アルキル)」は、酸素による結合を介して結合したアルキル基を意味する。例えば、「C₁₋₆ アルコキシ」または「-O (C₁₋₆ アルキル)」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、および C₆ アルコキシ基を含むと意図される。アルコキシの例は、限定されないが、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、n - ペントキシ、および s - ペントキシである。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄による結合を介して結合したアルキル基を意味し；例えば、-S-CH₃、および -S-CH₂CH₃ である。

【0038】

用語「ハロアルコキシ」は、酸素による結合 (-O-) を介して結合したハロアルキル基を意味し、ここで、該ハロアルキル基は 1 つまたはそれ以上のハロ置換基を有する。例えば、「C₁₋₆ ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、および C₆ ハロアルコキシ基を含むと意図される。ハロアルコキシの例は、限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロエトキシである。

【0039】

「フルオロアルコキシ」および「-O (フルオロアルキル)」は、酸素による結合 (-O-) を介して結合した上と同義のフルオロアルキル基を表す。例えば、「C₁₋₄ フル

10

20

30

40

50

「オロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、および C_4 フルオロアルコキシ基を含むと意図される。

【0040】

用語「ヒドロキシアルコキシ」および「 $-O$ （ヒドロキシアルキル）」は、1つまたはそれ以上のヒドロキシル基で置換されたアルコキシ基を表す。例えば、「ヒドロキシアルコキシ」は、 $-OCH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、および $C_1 - 4$ ヒドロキシアルコキシを含む。

【0041】

用語「アルキルチオ」は、硫黄による結合（ $-S-$ ）を介して結合したアルキル基を意味する。例えば、用語「チオアルキル」は、基 $-S(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ を含む。

10

【0042】

用語「シクロアルキル」は、1から2個の環および1個の環当たり3から8個の炭素を含む完全に飽和した炭化水素基を意味する。用語「 $C_3 - 7$ シクロアルキル」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロアルキル基を含むと意図される。シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルである。分枝したシクロアルキル基、例えば1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルは、「シクロアルキル」の定義に包含される。

【0043】

用語「シクロアルケニル」は、1から2個の環および1個の環当たり3から8個の炭素を含み、環上のいずれの安定な位置における1つまたはそれ以上の二重炭素-炭素結合を有し得る、非芳香族の一部不飽和の炭化水素基を意味する。用語「 $C_3 - 7$ シクロアルケニル」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロアルケニル基を含むと意図される。シクロアルケニル基の例は、限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルである。分枝のシクロアルケニル基、例えば1-メチルシクロプロペニルおよび2-メチルシクロプロペニルも「シクロアルケニル」の定義に包含される。

20

【0044】

用語「アミノアルキル」は、1つまたはそれ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を意味する。アミノアルキル基の例は、例えば、アミノメチル、アミノエチル、および $C_1 - 6$ アミノアルキルである。

30

【0045】

用語「アルキルアミノ」は、上と同義のアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。例えば、用語「アルキルアミノ」は基 $-NH(C_1 - 6 \text{ アルキル})$ を含む。

【0046】

用語「ジアルキルアミノ」は、上と同義の2つのアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。例えば、用語「ジアルキルアミノ」は、基 $-N(CH_3)(C_1 - 12 \text{ アルキル})$ を含む。

【0047】

用語「カルボニル」は、2価のカルボニル基 $-C(=O)-$ を意味する。

40

【0048】

本明細書中で用いられる用語「 CO_2 」は、基：

【化6】



を意味する。

【0049】

用語「シアノ」は基 $-CN$ を意味する。

50

【 0 0 5 0 】

用語「ニトロ」は基 - NO₂ を意味する。

【 0 0 5 1 】

用語「カルバモイル」は、片方の末端が該分子の残部と結合し、他方が水素または有機部分（例えば、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロサイクル、ヘテロアリール、アルキルカルボニル、およびヒドロキシル）と結合している基 - C (O) NH - を意味する。

【 0 0 5 2 】

用語「アリール」は、1 から 3 個の芳香族を有する環状芳香族炭化水素基、特に単環式または 2 環式のもの、例えば、フェニル、ビフェニル、フルオレニル、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルを意味する。該アリール基が 2 つまたはそれ以上の芳香環を含むとき（例えば、2 環式など）、該芳香環は単一の位置で連結していてもよく（例えば、ビフェニル）、あるいは縮合していてもよい（例えば、ナフチルおよびフェナントレニル）。該アリールは少なくとも 1 つの置換基、好ましくは 1 から 5 個の置換基で、環状の利用可能かつ置換可能ないずれの位置において、またはそれらに縮合もしくは結合したいずれの環の原子価が許容する位置において適宜置換されていてもよい。置換基の例は、限定されないが、例えば、ヒドロキシ、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、およびアルコキシである。

10

【 0 0 5 3 】

用語「アルキルアリール」は、アルキル基で置換されたアリール基を意味する。用語「アルキルフェニル」は、アルキル基で置換されたフェニル基を意味する。例えば、用語「アルキルフェニル」は、メチルフェニル、エチルフェニル、および C₁ - 4 アルキルフェニルを含む。

20

【 0 0 5 4 】

用語「ヒドロキシフェニル」は、ヒドロキシ基で置換されたアリール基を意味する。

【 0 0 5 5 】

用語「ハロフェニル」は、1 つまたはそれ以上のハロ基で置換されたアリール基を意味する。ハロフェニル基の例は、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、およびクロロフェニルである。該ハロ基は、該フェニル上のいずれの利用可能な位置に結合していてもよい。

30

【 0 0 5 6 】

用語「フルオロアルキルフェニル」は、フルオロアルキル基で置換されたアリール基を意味し、ここで、該フルオロアルキル基は 1 つまたはそれ以上のフッ素原子を含む。例えば、用語「フルオロアルキルフェニル」は、モノフルオロメチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、および (C₁ - 2 フルオロアルキル) フェニルを含む。

【 0 0 5 7 】

用語「アリールオキシ」は、酸素による結合 (- O -) を介して結合したアリール基を意味する。例えば、用語「アリールオキシ」は、フェノキシ (- O - フェニル) を含む。

【 0 0 5 8 】

用語「ベンジル」は、メチレン基を介して結合したフェニル基を意味し、 - CH₂ (フェニル) と表される。

40

【 0 0 5 9 】

用語「ヘテロ原子」は、酸素 (O) 、硫黄 (S) 、および窒素 (N) を意味する。

【 0 0 6 0 】

用語「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクリル」は互換的に用いられ、非芳香族 3 から 7 員の単環式基、6 から 11 員の 2 環式基、および 10 から 15 員の 3 環式基を意味し、少なくとも 1 つの環は少なくとも 1 つのヘテロ原子 (O 、 S または N) を有し、ヘテロ原子を含む環は、好ましくは O 、 S および / または N から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を有するかかる基の各環は、1 または 2 個の酸素もしくは硫黄原子および / または 1 から 4 個の窒素原子を含んでいてもよく、ただし、各環のヘ

50

テロ原子の総数は4またはそれ未満であり、さらに該環は少なくとも1つの炭素原子を含むものとする。該窒素原子および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、該窒素原子は適宜4級化されていてもよい。2環式または3環式基を形成する縮合環は、炭素原子のみを含んでいてもよく、飽和、一部飽和、または不飽和でもよい。該ヘテロシクロ基は利用可能ないずれの窒素原子または炭素原子で結合していてもよい。該ヘテロシクロ環は、0、1、2または3個の置換基、例えば、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルケニル、ニトロ、シアノ、オキソ(=O)、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-C(=O)(アルキル)、-CO₂(アルキル)、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、アリールおよび/またはシクロアルキル、ヘテロシクロから選択される置換基を有していてもよい。さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロの場合、原子価が許容する限り、それはさらに=O-(オキソ)で適宜置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0061】

単環式ヘテロシクリル基の例は、例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルである。2環式ヘテロシクロ基の例は、例えば、キヌクリジニルである。

【0062】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの環が少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する置換または非置換の芳香族5または6員の単環式基、9または10員の2環式基、および11から14員の3環式基を意味し、ヘテロ原子を含む該環は、好ましくはO、Sおよび/またはNから独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリールの各環は1もしくは2個の酸素もしくは硫黄原子および/または1から4個の窒素原子を含んでいてもよいが、ただし、各環のヘテロ原子の総数は4またはそれ未満であり、各環は少なくとも1つの炭素原子を含むものとする。2環式または2環式基を形成する縮合環は炭素原子のみを含んでいてもよく、飽和、一部飽和、または不飽和でもよい。該窒素原子および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、該窒素原子は適宜4級化されていてもよい。2環式または3環式のヘテロアリール基は少なくとも1つの完全な芳香環を含んでいなければならない、しかし他の縮合環(単数または複数)は芳香族でも非芳香族でもよい。該ヘテロアリール基は環状のいずれの利用可能な窒素または炭素原子で結合していてもよい。該ヘテロアリール環系は、ヘテロシクリル環の定義と同義の置換基から選択される0、1、2または3個の置換基を含んでいてもよい。

【0063】

単環式ヘテロアリール基の例は、例えば、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフエニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルである。

【0064】

2環式ヘテロアリール基の例は、例えば、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、およびテトラヒドロキノリニルである。

【 0 0 6 5 】

3 環式ヘテロアリアル基の例は、例えば、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、およびキサントニルである。

【 0 0 6 6 】

用語「カルボシクリル」は、全ての環の全ての原子が炭素である飽和または一部不飽和の環（単数および複数）を意味する。故に、該用語は非芳香族環、例えば、シクロアルキルおよびシクロアルケニル環を含む。

【 0 0 6 7 】

用語「適宜置換されていてもよい」は、環または基が置換されていても非置換でもよいことを意味する。

10

【 0 0 6 8 】

本明細書中を通し、基およびその置換基は安定な部位および化合物、医薬的に許容される化合物として有用な化合物および / または医薬的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供するよう当業者により選択されてもよい。

【 0 0 6 9 】

全ての基の選択が安定な化合物を提供するために当業者によりなされることは明らかである。

【 0 0 7 0 】

本発明の化合物は 1 つまたはそれ以上に不斉中心を有していてもよい。非対称に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性またはラセミ体の形態で単離することができる。光学活性な形態の製造方法、例えば、ラセミ体の分割または光学活性な出発物質もしくは触媒を用いた合成は技術的に周知である。二重結合の幾何異性体、例えばオレフィンおよび C = N 二重結合もまた、本発明の化合物に存在する可能性があり、全てのかかる安定な異性体は本発明に包含される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体も開示され、異性体の混合物または分離された異性体の形態として単離され得る。特定の立体化学または異性体の形態が指定されない限り、ある構造の全てのキラルな、（鏡像異性的およびジアステレオ異性的）ラセミ体の、および全ての幾何異性体の形態が包含される。化合物（または不斉炭素）において立体構造（シス、トランスまたは R もしくは S）の具体的な指定がない場合、異性体のいずれの 1 つまたは 1 つ以上の異性体の混合物が意図される。その製造方法では、ラセミ体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを出発物質として用いることができる。本発明の化合物の製造に用いられた全ての製造方法およびそこで製造された中間体は本発明の一部と見做される。鏡像異性的またはジアステレオ異性的生成物が製造された場合、それらは一般的な方法、例えば、クロマトグラフィまたは分別結晶により分離することができる。本発明の化合物およびその塩は複数の互変異性体の形態で存在してもよく、その形態では水素原子が該分子の他の部位に転位し、該分子間の化学結合が結果的に再編される。全ての互変異性体が、存在する限り、本発明に包含されると理解されるべきである。

20

30

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物の分子量は、好ましくは約 800 グラム / モル未満である。

【 0 0 7 2 】

本発明の化合物は、該化合物に存在する全ての同位体原子を含むと意図される。同位体は同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。本発明の化合物の同位体標識化合物は、通常、当業者に周知の一般的な技法または本発明に記載のものと類似の製造方法により、適当な同位体標識試薬を非標識試薬の代わりに用いて製造することができる。

40

【 0 0 7 3 】

式 (I) の化合物は塩を形成し得、それらもまた本発明の範囲に包含される。特に指定されない限り、本発明の化合物の言及はその塩の言及も包含すると理解されるべきである。用語「塩」は、無機および / または有機酸および塩基と共に形成される酸性および / ま

50

たは塩基性の塩を意味する。さらに、用語「塩」は双性イオン（分子内塩）、例えば、式（Ⅰ）の化合物がアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環といった塩基性部位、ならびにカルボン酸といった酸性部位を含む場合を包含する。医薬的に許容される（即ち、無毒であり、生理的に許容される）塩、例えば、許容される金属およびアミンの塩（該カチオンが該塩の毒性または生物学的活性に有意に寄与しないもの）が好ましい。しかしながら、他の塩も、例えば、製造中の単離または精製の段階において有用であり得るため、本発明の範囲に包含されると意図される。式（Ⅰ）の化合物の塩は、例えば、式（Ⅰ）の化合物を適量、例えば等量の酸または塩基と、塩が沈殿するような溶媒中で反応させることにより、または水性溶媒中で反応させ、次いで結晶化することにより調製することができる。

10

【0074】

酸付加塩の例は、例えば、酢酸塩（例えば、酢酸またはトリハロ酢酸（例えばトリフルオロ酢酸）と形成される塩）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、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、ボロン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、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、塩酸塩（塩酸と形成される）、臭化水素酸塩（臭化水素と形成される）、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸と形成される）、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸と形成される）、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピルビン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸と形成されるもの）、スルホン酸塩（本明細書中で言及されるものなど）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩など）、ウンデカン酸塩などである。

20

【0075】

塩基性塩の例はアンモニア塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウム、およびカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩；バリウム、亜鉛、アルミニウム塩；有機塩基（例えば有機アミン）、例えばトリアルキルアミン類（トリエチルアミン）、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- -フェネチルアミン、1-エフェンアミン（ephedrine）、N,N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアピオチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンもしくは同様の医薬的に許容されるアミンの塩、アミノ酸、例えばアルギニン、リジンなどの塩である。塩基性含窒素基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロリド、プロミドおよびヨージド）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、プロミドおよびヨージド）アルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルプロミド）などといった試薬により4級化されてもよい。好ましい塩は、例えば、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩である。

30

40

【0076】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた包含される。用語「プロドラッグ」は、対象への投与に際し、代謝的または化学的プロセスによる化学変換を受け、式（Ⅰ）の化合物および/またはその塩および/またはその溶媒和物となる化合物を意味する。インビボにおいて生物活性な薬剤（即ち、式（Ⅰ）の化合物）に変換されるいずれの化合物は、本発明の範囲および精神に包含されるプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて式（Ⅰ）の化合物となることによりプロドラッグとして機能する、生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。かかるプロドラッグは好ましくは経口投与されるが、それは多くの例において加水分解は主に消化酵素の影響下にあるからである。非経口投与はエステルそのものが活性である場合、または

50

加水分解が血中で起こるケースにおいて用いられ得る。生理的に加水分解可能な式 (I) の化合物のエステルの例は、例えば、 C_{1-6} アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ - C_{1-6} アルキル、例えば、アセトキシメチル、ピパロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ - C_{1-6} アルキル、例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチルならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロsporin の分野で用いられる周知の生理的に加水分解可能な別のエステルである。かかるエステルは技術的に周知の一般的方法により製造することができる。

10

【0077】

プロドラッグの様々な形態が技術的に周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例は：
 a) Design of prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985), and Methods in Enzymology, 112: 309 - 396, K. Widder et al., eds., Academic Press (1985) ;
 b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of prodrug," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113 - 191, P. Krosgaard - Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991) ;
 c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1 - 38 (1992)
 を参照。それぞれを引用により本明細書中に取り込む。

20

【0078】

式 (I) の化合物およびその塩は互変異性体の形態で存在してもよく、その形態では水素原子が該分子の他の部位に転位し、該分子間の化学結合が結果的に再編される。全ての互変異性体が、存在する限り、本発明に包含されると理解されるべきである。さらに、本発明の化合物はトランスおよびシス異性体を有していてもよく、1 つまたはそれ以上の不斉中心を含んでいてもよい。故に、鏡像異性的およびジアステレオ異性的形態で存在し得る。本発明は全てのかかる異性体、ならびにシスおよびトランス異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、およびエナンチオマー (光学異性体) のラセミ混合物を包含する。化合物 (または不斉炭素) において立体構造 (シス、トランスまたは R もしくは S) の具体的な指定がない場合、異性体のいずれの 1 つまたは 1 つ以上の異性体の混合物が意図される。その製造方法では、ラセミ体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを出発物質として用いることができる。鏡像異性的またはジアステレオ異性的生成物が製造された場合、それらは一般的な方法、例えば、クロマトグラフィまたは分別結晶により分離することができる。本発明の化合物は遊離または水和物の形態でもよい。

30

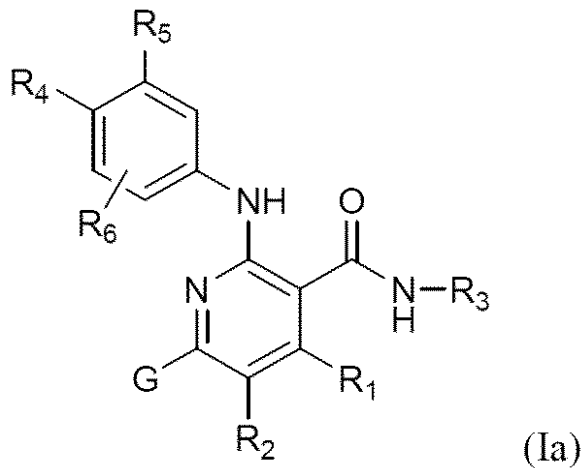
【0079】

式 (I) の化合物の溶媒和物 (例えば、水和物) もまた、本願の範囲に包含されると理解されるべきである。溶媒和の方法は技術的に周知である。

【0080】

実施態様の 1 つにおいて、X が N であり、Y が CR_2 である式 (I) の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式 (Ia) :

【化 7】



10

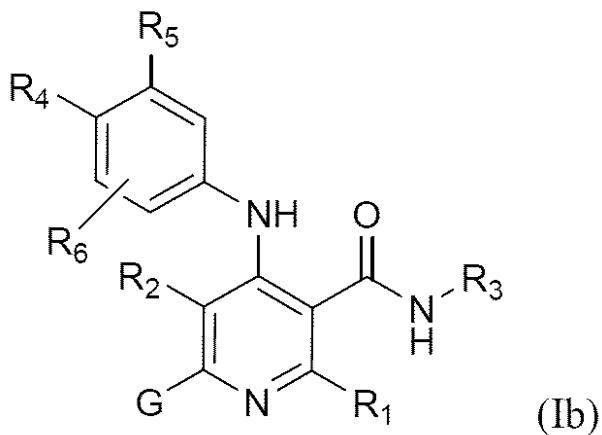
(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は前記の第1の態様と同義である)で表される構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。好ましくは、 R_3 はHである。

【0081】

実施態様の1つにおいて、Xが CR_2 であり、YがNである式(I)の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式(Ib)：

20

【化 8】



30

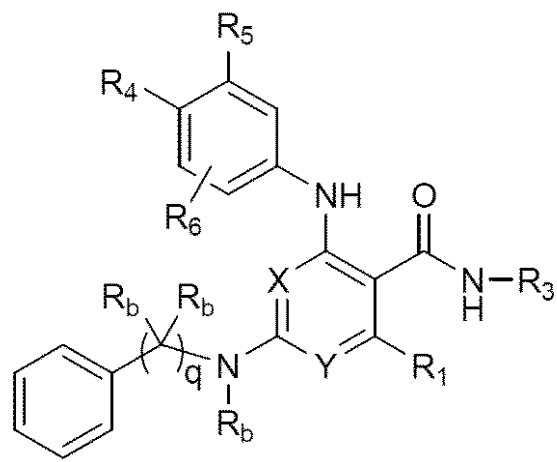
(ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は前記の第1の態様と同義である)で表される構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。好ましくは、 R_3 はHである。

【0082】

実施態様の1つにおいて、Gが $-NR_b(CR_bR_b)_q$ (フェニル)である式(I)の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式(Ic)：

40

【化 9】



10

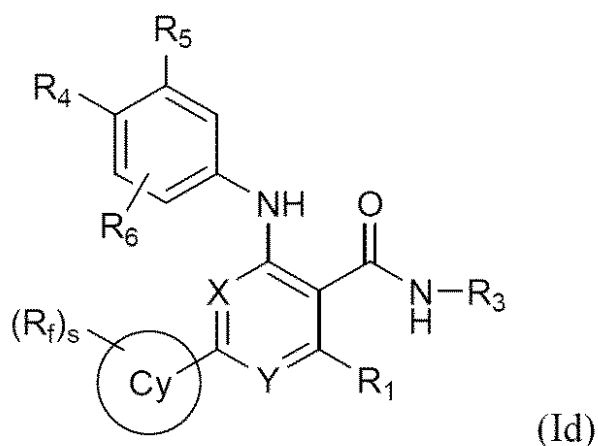
(ここで、X、Y、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_b 、および q は前記の第 1 の態様と同義である) で表される構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。好ましくは、 R_3 は H である。

【0083】

実施態様の 1 つにおいて、G が環状基である式 (I) の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式 (Id) :

20

【化 10】



30

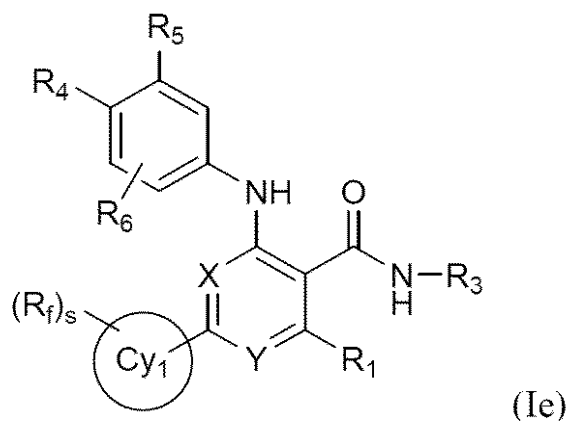
(ここで、Cy は 1 から 2 環式のカルボシクリル、1 から 2 環式のアリール、1 から 2 環式のヘテロシクリル、および 1 から 2 環式のヘテロアリールから選択される環状基であり、 s は 0、1、2、または 3 である) で表される構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の 1 つの例において、X は N であり、Y は CR_2 である。この実施態様の別の例において、X は CR_2 であり、Y は N である。X、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_f は前記の第 1 の態様と同義である。

40

【0084】

実施態様の 1 つにおいて、G が単環式または 2 環式カルボシクリル基 (それぞれが 0 から 3 個の R_f で置換される) である式 (I) の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式 (Ie) :

【化 1 1】



10

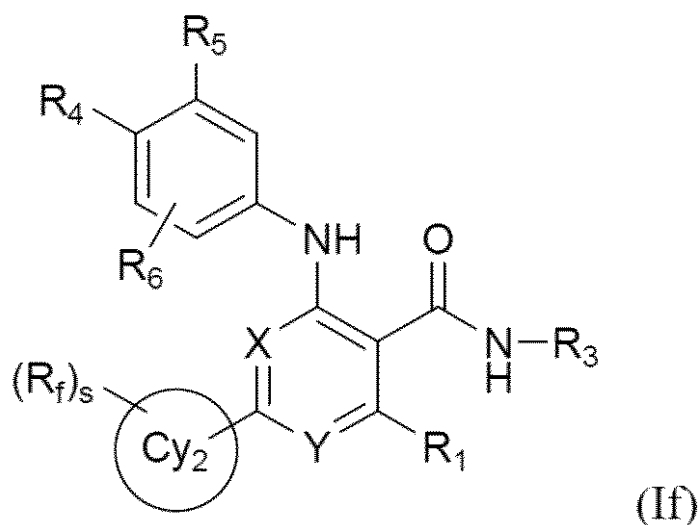
(ここで、 Cy_1 は 1 から 2 環式のカルボシクリルから選択される環状基であり； s は 0、1、2、または 3 である) で表される構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。 X 、 Y 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_f は前記の第 1 の態様と同義である。適切な単環式カルボシクリル基の例は、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニル基である。2 環式のカルボシクリル基の例は、例えば、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスクロ[2.2.2.]オクタニル、ビスクロ[2.1.1]ヘキセニル、
 ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、およびビスクロ[2.2.2]オクテニル基である。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の例の 1 つにおいて、 X は N であり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y は N である。 R_2 は前記の第 1 の態様と同義である。

20

【0085】

実施態様の 1 つにおいて、 G が 1 から 2 環式のアリール基（それぞれが 0 から 3 個の R_f で置換される）である式 (I) の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式 (If)：

【化 1 2】



30

40

(ここで、 Cy_2 は 1 から 2 環式のアリール基から選択される環状基であり； s は 0、1、2、または 3 であり； X 、 Y 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_f は前記の第 1 の態様と同義である) の構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。適切な単環式アリール基の例はフェニルである。適切な 2 環式アリール基の例は、ナフタレニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル、1, 2 - ジヒドロナフタレニル、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデニル、および 1H - インデニルである。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の 1 つの例において、 X は N であり、 Y は

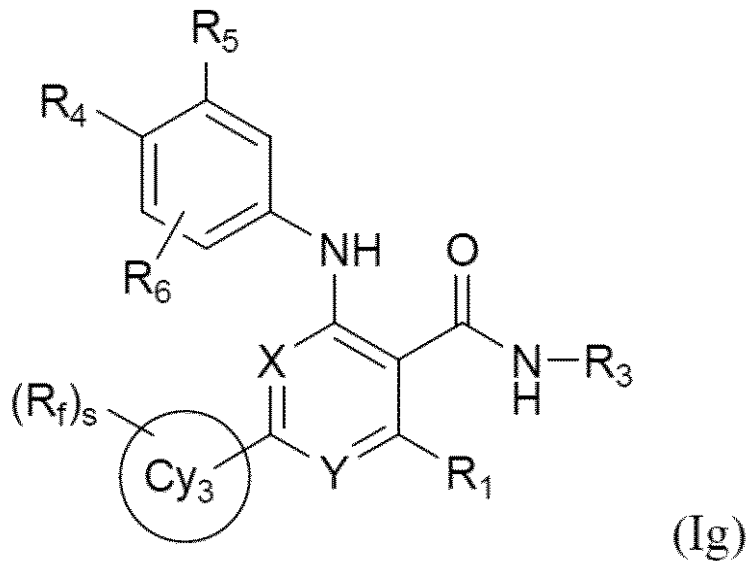
50

C R₂である。この実施態様の別の例の1つにおいて、XはC R₂であり、YはNである。R₂は前記の第1の態様と同義である。

【0086】

実施態様の1つにおいて、Gが単環式または2環式のヘテロシクリル基である式(I)の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式(Ig)：

【化13】

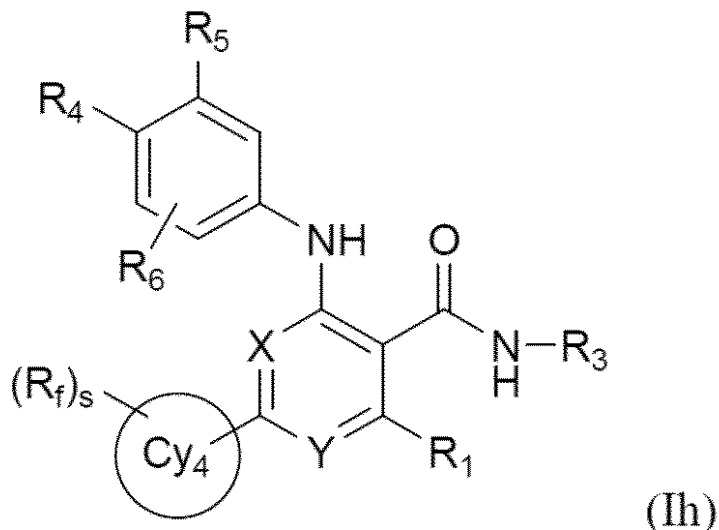


(ここで、Cy₃は1から2環式のヘテロシクリル(それぞれが0から3個のR_fで置換される)から選択される環状基であり；sは0、1、2、または3であり；X、Y、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR_fは前記の第1の態様と同義である)の構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。5から6員の単環式ヘテロシクリル基の例は、限定されないが、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルである。適切な6から10員の2環式ヘテロシクリル基の例は、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、インドリニル、イソインドリニル、および2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンである。好ましくは、R₃はHである。この実施態様の1つの例において、XはNであり、YはC R₂である。この実施態様の別の例の1つにおいて、XはC R₂であり、YはNである。R₂は前記の第1の態様と同義である。

【0087】

実施態様の1つにおいて、Gが1から2環式のヘテロアリール基(それぞれが0から3個のR_fで置換される)である式(I)の化合物が提供される。この実施態様の化合物は、式(Ih)：

【化 1 4】



10

20

(ここで、 Cy_4 は単環式ヘテロアリールおよび2環式ヘテロアリール基から選択され； s は0、1、2、または3であり； X 、 Y 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_f は前記の第1の態様と同義である)の構造を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。適切な単環式ヘテロアリール基の例は、例えば、チオフェニル、ピラゾリル、チアゾリル、およびピリジニルである。適切な2環式ヘテロアリール基の例は、例えば、インドリルおよびベンゾフラニルである。好ましくは、 R_3 はHである。この実施態様の1つの例において、 X はNであり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の1つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y はNである。 R_2 は前記の第1の態様と同義である。

【0088】

別の実施態様の1つにおいて、式(I)

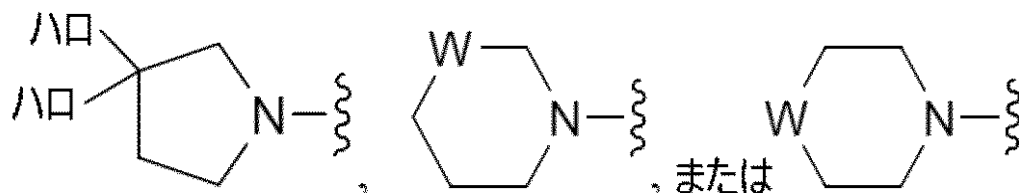
[式中：

Gは：

30

- i) $-NR_b(CR_bR_b)_q$ (フェニル) であるか；
- ii) アルキル、フェニル、 $-NR_dR_d$ 、 $-NR_dC(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ (アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル) および/または $-C(O)$ (ベンジル) から独立して選択される0から3個の置換基で置換された1から2環式のヘテロアリールまたは1から2環式のヘテロシクリルであるか；
- iii)

【化 1 5】



40

(ここで、 W は $CR_b(OR_b)$ 、 $C=CR_bR_b$ 、 NR_d 、または $NC(O)CR_bR_b$ (フェニル) であるか； W は CR_gR_g であり、

- a) 各 R_g はハ口であるか；
- b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-OH$ 、アルキル、シクロアルキル、ハ口、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、1から2環式のアリールおよび/または1から2環式のヘテロアリールから独立して選択される0から2個の置換基で置換された5から7員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する) であるか；

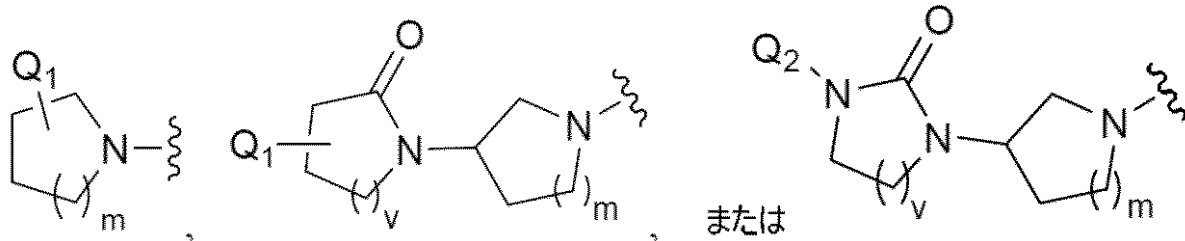
50

i v) ナフタレニルであるか； - OH、アルキル、フルオロアルキル、ハロ、 - CN、 - NR_bR_b、 - C(O)OH、アルコキシ、 - CR_bR_bO(アルキル)、 - CH₂NR_bC(O)(アルキル)、 - CH₂NR_bC(O)(フェニル)、 - C(O)(アルキル)、 - C(O)(ヘテロシクリル)、フェノキシ、 - C(O)O(アルキル)、 - C(O)NR_b(アルキル)、 - C(O)N(アルキル)₂、 - C(O)NR_bCR_bR_b(ヘテロアリール)、 - NR_bS(O)₂(アルキル)、 - NR_bS(O)₂(フェニル)、 - NR_bC(O)(フェニル)、 - NR_bC(O)(アルキルフェニル)、および/または - NR_bC(O)NR_b(フェニル)から独立して選択される0から3個の置換基で置換されたフェニルであるか；

v)

10

【化16】

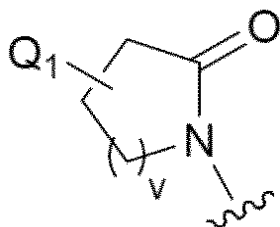


であるか；

vi) - OH、ハロ、 - CF₃、= O、 - OC(O)(フェニル)、 - NR_bC(O)(フェニル)、 - NR_bCR_bR_b(メトキシフェニル)、 - NR_bC(O)NR_b(チアゾリル)、

20

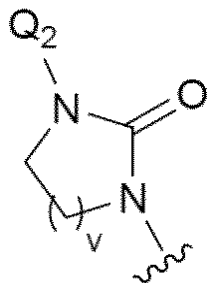
【化17】



30

および/または

【化18】

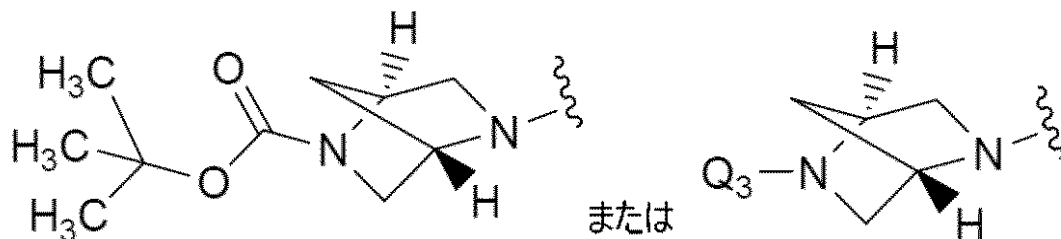


40

から独立して選択される0から2個の置換基で置換されたシクロアルキルまたはシクロアルケニルであるか；

vii)

【化 19】



であり；

10

Q_3 は H、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)NR_b$ (単環式ヘテロアリール) であり；

各 R_d は独立して H および / または C_{1-6} アルキル であり； m は 1 または 2 であり； v は 1 または 2 であり； X 、 Y 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_b 、 R_f 、 R_g 、 Q_1 、 Q_2 、および q は前記の第 1 の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の 1 つの例において、 X は N であり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y は N である。

【0089】

実施態様の別の 1 つにおいて、式 (I)

20

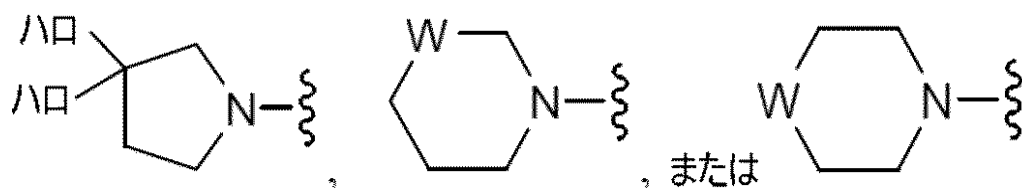
[式中：

G は：

i) アルキル、フェニル、 $-NR_dR_d$ 、 $-NR_dC(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ および / または $-C(O)(\text{ベンジル})$ から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリールまたは 1 から 2 環式のヘテロシクリルであるか；

ii)

【化 20】



30

(ここで、 W は $CR_b(OR_b)$ 、 $C=CR_bR_b$ 、 NR_d 、または $NC(O)CR_bR_b$ (フェニル) である) であり； W は CR_gR_g であり、

a) 各 R_g はハ口 であるか；

b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-OH$ 、アルキル、シクロアルキル、ハ口、 $-CF_3$ 、 $=O$ 、1 から 2 環式のアリール および / または 1 から 2 環式のヘテロアリール から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する) であるか；

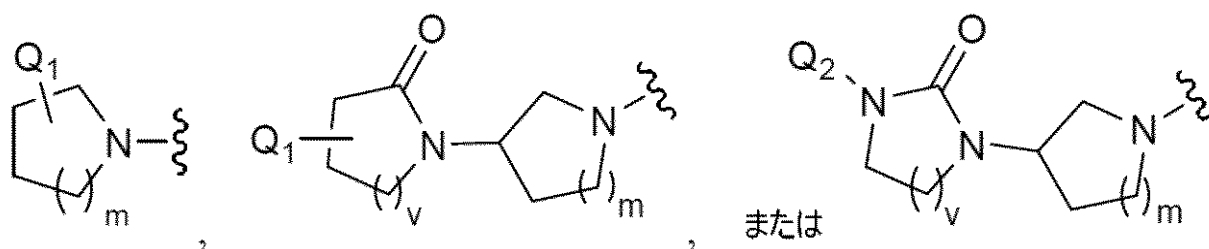
40

iii) ナフタレニル であるか； $-OH$ 、アルキル、フルオロアルキル、ハ口、 $-CN$ 、 $-NR_bR_b$ 、アルコキシ、 $-CR_bR_bO(\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NR_bC(O)(\text{アルキル})$ 、 $-CH_2NR_bC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{ヘテロシクリル})$ 、フェノキシ、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_bCR_bR_b$ (ヘテロアリール)、 $-NR_bS(O)_2(\text{アルキル})$ 、 $-NR_bS(O)_2(\text{フェニル})$ 、 $-NR_bC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-NR_bC(O)(\text{アルキルフェニル})$ および / または $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニル であるか；

50

i v)

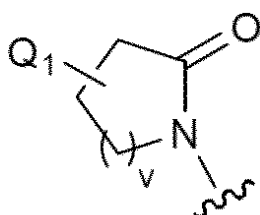
【化 2 1】



であるか；

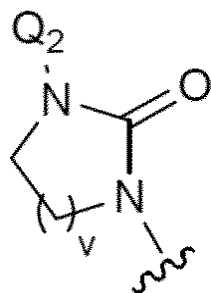
v) -OH、ハロ、-CF₃、=O、-OC(O)(フェニル)、-NR_bC(O)(フェニル)、-NR_bCR_bR_b(メトキシフェニル)、-NR_bC(O)NR_b(チアゾリル)、

【化 2 2】



および / または

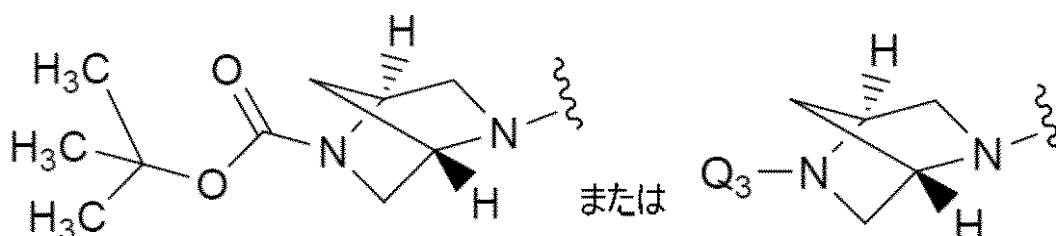
【化 2 3】



から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたシクロアルキルまたはシクロアルケニルであるか；

v i)

【化 2 4】



であり；

Q₃ は H、-C(O)O(C₁₋₄ アルキル)、-C(O)NR_b(C₁₋₄ アルキル)、または -C(O)NR_b(単環式ヘテロアリール)であり；

各 R_d は独立して H および / または C₁₋₆ アルキルであり； m は 1 または 2 であり； v は 1 または 2 であり； X、Y、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R_b、R_f、R_g、Q₁、Q₂、および q は前記の第 1 の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、R₃ は H である。この実施態様の 1 つの例において、X は N であり、Y は C R

10

20

30

40

50

2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、X は CR_2 であり、Y は N である。

【0090】

実施態様の 1 つにおいて、式 (I)

[式中 :

R_a は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、または $-(CH_2)_n$ フェニル (ここで、該フェニルは 0 から 4 個の R_h で置換される) であり ;

R_4 および R_5 の一方は H、ハロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_b$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)$ (フェニル)、ピロリジン - 2, 5 - ジオン、 $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (C_{1-4} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-NR_bS(O)_2$ (クロロチオフエニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ベンジル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (C_{1-4} ハロアルキル)、 $-N(S(O)_2(C_{1-4}$ ハロアルキル))₂、または $-NR_bC(O)O(C_{1-4}$ アルキル) であり ;

R_4 および R_5 の他方は :

a) H、ハロ、 $-CN$ 、または C_{1-6} アルコキシであるか ;

b) $-L-A$ であるか ;

c) $-L-C(O)-A$ であり ;

ここで、L は結合または $-(CR_cR_c)_t-$ であり ; A は A_1 、 A_2 、および A_3 から選択され :

A_1 は C_{1-6} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキルであり、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)OR_b$ 、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-6} アルキル)、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-6} ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_b$ (ヘテロシクリル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6}$ アルキル) および / または $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6}$ アルキル)₂ から独立して選択される 0 から 3 個の置換基でそれぞれ独立して置換され ;

A_2 は、N、O および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員のヘテロシクリルまたは 5 から 6 員のヘテロアリールであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-6} アルキル)、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-6} ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_b$ (C_{3-6} シクロアルキル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル) および / または $-C(O)O$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 4 個の置換基で置換され ;

A_3 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、ジ - (C_{1-2} アルキル) N - オキシド、 $-NR_b$ (C_{1-6} ヒドロキシアルキル)、 $-NR_b$ (C_{3-7} シクロアルキル)、 $-NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-NR_b$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-S(O)_2$ (C_{1-4} フルオロアルキル)、 $-S(O)_2NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2(CR_bR_b)_qN(C_{1-2}$ アルキル)₂、 $-O(CR_bR_b)_qCR_b(C_{1-2}$ アルコキシ)₂、 $-O(CR_bR_b)_qNR_b(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-O(CR_bR_b)_qN(C_{1-2}$ アルキル)₂、 $-NR_bC$ (

O) NR_bA_2 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{A}_2$ 、 $-\text{NR}_b\text{A}_2$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})(\text{CR}_b\text{R}_b)_q\text{A}_2$ 、または $-\text{O}(\text{CR}_c\text{R}_c)_q\text{A}_2$ であり；

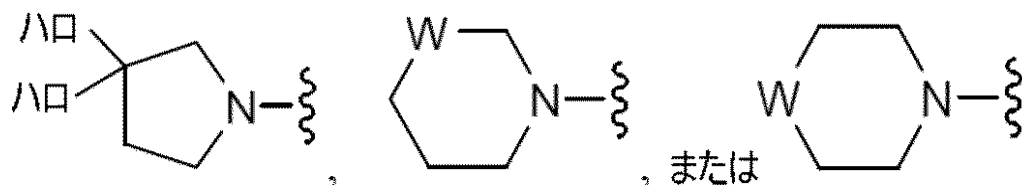
G は：

i) $-\text{NR}_b(\text{CR}_b\text{R}_b)_q$ (フェニル) であるか；

ii) $-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CR}_b\text{R}_b\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CR}_b\text{R}_b\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CR}_b\text{R}_b\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (フェニル)、 $-\text{CR}_b\text{R}_b\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)、フェニル、 $-\text{NR}_b(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (フェニル) および / または $-\text{C}(\text{O})$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリールまたは 1 から 2 環式のヘテロシクリルであるか；

iii)

【化 25】



(ここで、W は $\text{CR}_b(\text{OR}_b)$ 、 $\text{C}=\text{CR}_b\text{R}_b$ 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、または $\text{NC}(\text{O})\text{CR}_b\text{R}_b$ (フェニル) であるか；W は CR_gR_g であり、

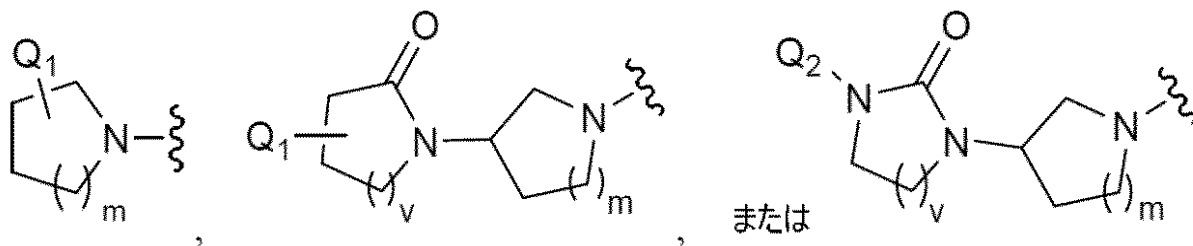
a) 各 R_g はハ口であるか；

b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハ口、 $-\text{CF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、1 から 2 環式のアリールおよび / または 1 から 2 環式のヘテロアリールから独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する) であるか；

iv) ナフタレニルであるか； $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、ハ口、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_b\text{R}_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CR}_b\text{R}_b\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_b\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_b\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{ヘテロシクリル})$ 、フェノキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b\text{CR}_b\text{R}_b$ (ヘテロアリール)、 $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NR}_b\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキルフェニル})$ および / または $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$ (フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであるか；

v)

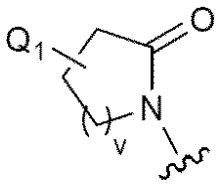
【化 26】



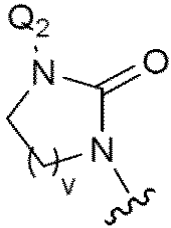
であるか；

vi) $-\text{OH}$ 、ハ口、 $-\text{CF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{NR}_b\text{CR}_b\text{R}_b$ (メトキシフェニル)、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{NR}_b$ (チア

ゾリル)、
【化 2 7】

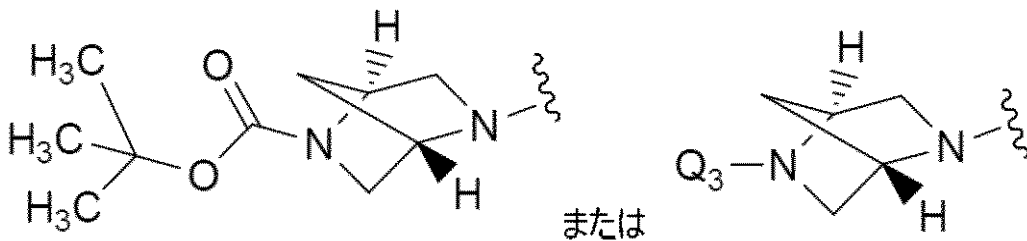


および / または
【化 2 8】



から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された C₃ - 6 シクロアルキルまたは
C₄ - 6 シクロアルケニルであるか ;
v i i)

【化 2 9】

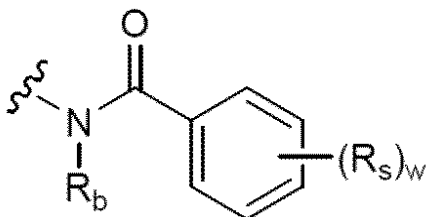


であり ;

Q₁ は :

- a) H、- OH、- C (O) O R_b、- C (O) N R_b (フェニル)、- C (O) N R_b (C₁ - 6 アルキルフェニル)、- O C (O) (フェニル)、- O (フェニル)、フェニル、- N R_b R_b、- N R_b (ピリミジニル)、- N (ピリミジニル)₂、C₁ - 4 ヒドロアルキル、C₁ - 4 アミノアルキル、- (C R_b R_b)_q C (O) O (C₁ - 4 アルキル)、- (C R_b R_b)_q N R_b C (O) O (C₁ - 4 アルキル)、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか ;
- b) - N R_b C (O) - Q₂ であるか ;
- c) - N R_b C (O) C R_b R_b - Q₂ であるか ;
- d)

【化 3 0】



(ここで、各 R_s は独立して C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 フルオロアルキル、ハロ、- O H、- C (O) (C₁ - 6 アルキル)、- N R_b C (O) (C₁ - 6 アルキル)、- C (O) O (C₁ - 6 アルキル)、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 フルオロアルコキシ、- N

10

20

30

40

50

$R_b R_b$ 、 $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-NR_b C(O)O(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、フェノキシ、 $-CR_b R_b NR_b C(O)(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、および/またはアリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、ハロ、 C_{1-2} ハロアルキル、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $=O$ および/または $-CN$ から独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換される)から選択される)であるか;

e) $-NR_b S(O)_2 - Q_2$ であるか;

f) $-NR_b C(O)NR_b - Q_2$ であり;

Q_2 は:

10

a) H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、またはベンゾフェノニルであるか;

b) C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール(そのそれぞれが、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $-O(C_{3-7} \text{シクロアルキル})$ 、 C_{1-6} アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、ハロフェニル、 $(C_{1-6} \text{フルオロアルキル})$ フェニルおよび/またはピリジニルから独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換される)であるか;

20

c) $-(CR_b R_b)_q N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-(CR_b R_b)_q$ (フェニル)、または $-(CR_b R_b)_q$ (フラニル)であり;

各 R_h は独立して $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび/または C_{1-6} ハロアルコキシであり;

m は1または2であり; v は1または2であり; R_b 、 R_c 、 n 、 q 、 t 、 v 、および w は前記の第1の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の1つの例において、 X は N であり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の1つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y は N である。

【0091】

実施態様の1つにおいて、式(I)

30

[式中:

R_6 は H または C_{1-2} アルコキシであり;

R_4 および R_5 の一方は H 、ハロ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)NR_b(C_{1-2} \text{アルキル})$ 、 $-NR_b(C_{1-2} \text{アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2(C_{1-2} \text{アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2$ (フェニル)、 $-C(O)NH(C_{1-2} \text{アルキル})$ 、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、ピロリジン-2,5-ジオン、 $-NR_b C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-CH_2 S(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2(C_{1-2} \text{アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2(C_{1-2} \text{アルキル})$ 、 $-NR_b S(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ピフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-NR_b S(O)_2$ (クロロチオフェニル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ベンジル)、 $-NR_b S(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NR_b(S(O)_2(C_{1-4} \text{クロロアルキル}))$ 、 $-N(S(O)_2(C_{1-4} \text{クロロアルキル}))_2$ 、または $-NR_b C(O)O(C_{1-4} \text{アルキル})$ であり;

40

R_4 および R_5 の他方は:

a) H 、ハロ、 $-CN$ 、または C_{1-2} アルコキシであるか;

b) $-L-A$ であるか;

c) $-L-C(O)-A$ であり;

ここで、 L は結合または $-(CR_c R_c)_t-$ であり; A は A_1 、 A_2 、および A_3 から選択され、ここで:

A_1 は C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキルであり、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C

50

$1 - 2$ アルコキシ、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-6} \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ および / または $-NR_bC(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ から独立して選択される 0 から 2 個の置換基でそれぞれ独立して置換され；

A_2 は、N、O および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員のヘテロシクリルまたは 5 から 6 員のヘテロアリールであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $C_{1-4} \text{ ヒドロキシアルキル}$ 、 $C_{3-5} \text{ シクロアルキル}$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{1-4} \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(C_{3-4} \text{ シクロアルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ および / または $-C(O)O(\text{ベンジル})$ から独立して選択される 0 から 4 個の置換基で置換され；

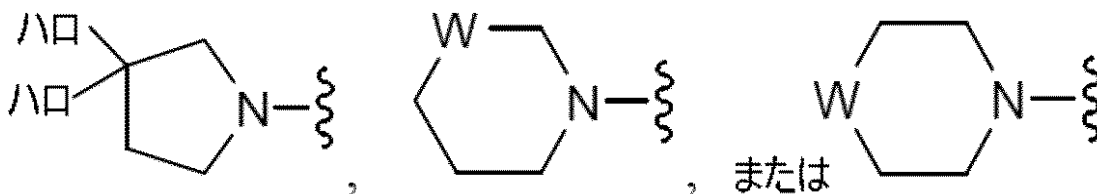
A_3 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_{1-4} \text{ アルコキシ}$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、ジ- $(C_{1-2} \text{ アルキル})N$ -オキシド、 $-NR_b(C_{1-4} \text{ ヒドロキシアルキル})$ 、 $-NR_b(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $-NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NR_b(\text{フェニル})$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3} \text{ フルオロアルキル})$ 、 $-S(O)_2NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2(CR_bR_b)_qN(C_{1-2} \text{ アルキル})_2$ 、 $-O(CR_bR_b)_qCR_b(C_{1-2} \text{ アルコキシ})_2$ 、 $-O(CR_bR_b)_qNR_b(C_{3-6} \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O(CR_bR_b)_qN(C_{1-2} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NR_bC(O)NR_bA_2$ 、 $-NR_bC(O)A_2$ 、 $-NR_bA_2$ 、 $-NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA_2$ 、または $-O(CR_cR_c)_qA_2$ であり；

G は：

i) $-NR_b(CR_bR_b)_q(\text{フェニル})$ であるか；
 ii) $-OH$ 、 $=O$ 、 $C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-CR_bR_bC(O)OH$ 、 $-CR_bR_bC(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-CR_bR_bC(O)NH(\text{フェニル})$ 、 $-CR_bR_bS(O)_2(\text{フェニル})$ 、 フェニル 、 $-NR_b(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(\text{フェニル})$ および / または $-C(O)(\text{ベンジル})$ から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリールまたはヘテロシクリルであるか；

iii)

【化 3 1】



(ここで、Wは $CR_b(OR_b)$ 、 $C=CR_bR_b$ 、 NH 、 $N(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、または $NC(O)CR_bR_b(\text{フェニル})$ であるか；Wは CR_gR_g であり、

a) 各 R_g はハ口であるか；

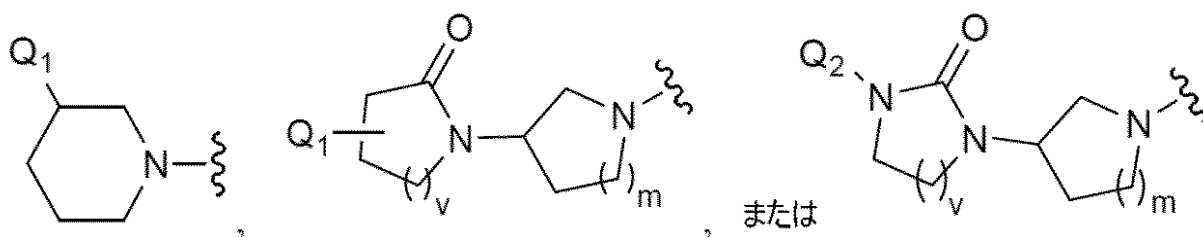
b) R_g および R_g はそれらが結合した炭素原子と共に、 $C_{1-4} \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $=O$ 、1 から 2 環式のアリールおよび / また

は 1 から 2 環式のヘテロアリールから独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された 5 から 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する)であるか;

i v) ナフタレニルであるか; -OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、ハロ、-CN、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-CR_b R_b O$ (C_{1-4} アルキル)、 $-CH_2 NR_b C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CH_2 NR_b C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)-(\text{ヘテロシクリル})$ 、フェノキシ、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_b CR_b R_b$ (ヘテロアリール)、 $-NR_b S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NR_b S(O)_2(\text{フェニル})$ 、 $-NR_b C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-NR_b C(O)(C_{1-6}$ アルキルフェニル)および/または $-NR_b C(O)NR_b(\text{フェニル})$ から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであるか;

v)

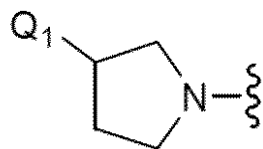
【化 3 2】



であるか;

v i)

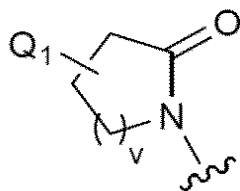
【化 3 3】



であるか;

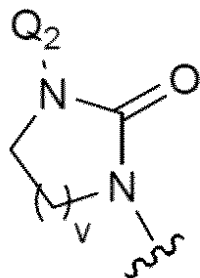
v i i) -OH、=O、 $-OC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-NR_b C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-NR_b CR_b R_b$ (メトキシフェニル)、 $-NR_b C(O)NR_b$ (チアゾリル)、

【化 3 4】



および/または

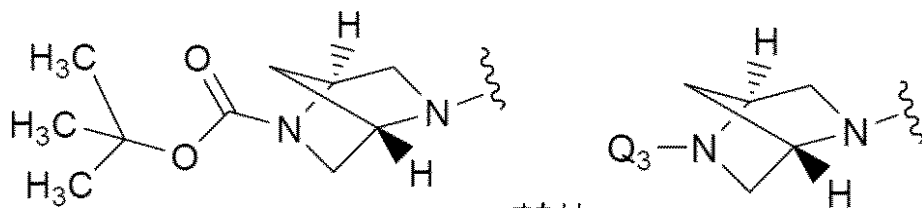
【化 3 5】



から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであるか；

v i i i)

【化 3 6】



または

であり；

ここで、 Q_1 は：

a) H 、 $-OH$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-6} アルキルフェニル)、 $-OC(O)$ (フェニル)、 $-O$ (フェニル)、フェニル、 $-NR_bR_b$ 、 $-NR_b$ (ピリミジニル)、 $-N$ (ピリミジニル) $_2$ 、 C_{1-4} ヒドロアルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 $-(CR_bR_b)_qC(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか；

b) $-NR_bC(O)-B_1$ (ここで、 B_1 は C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルコキシ； C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシで適宜置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；フェノキシ；ベンゾフェノニル；または C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、もしくは C_{1-4} アルコキシで適宜置換されていてもよい 1 から 3 環式のアリールである) であるか；

c) $-NR_bC(O)-B_2$ (ここで、 B_2 は、 C_{1-4} アルキル、 $-NR_bR_b$ 、ハロ、 C_{1-2} フルオロアルキル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル) および / またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロシクリルまたはヘテロアリーールである) であるか；

d) $-NR_bC(O)CR_bR_b-B_3$ (ここで、 B_3 は $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、フェニル、または C_{1-4} アルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロおよび / または C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリーールであるか；

e)

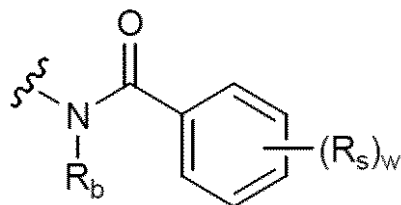
10

20

30

40

【化 3 7】



(ここで、各 R_s は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NR_b C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 $-NR_b R_b$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NR_b C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CR_b R_b NR_b C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、フェノキシおよび / またはアリール、ヘテロアリールおよび / またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、ハロ、 C_{1-2} ハロアルキル、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $=O$ および / または $-CN$ から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される)である)であるか；

f) $-NHS(O)_2 - B_4$ (ここで、 B_4 は C_{1-4} アルキル、ハロ、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-4} アルコキシおよび / または C_{1-2} フルオロアルキルから独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルまたは単環式ヘテロアリールである)であるか；

g) $-NR_b C(O)NR_b - B_5$ (ここで、 B_5 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-2} フルオロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-S(C_{1-2}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)および / または $-O(C_{3-6}$ シクロアルキル)から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたフェニルである)であるか；

h) $-NR_b C(O)NR_b - B_6$ (ここで、 B_6 は C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-S(C_{1-3}$ アルキル)および / または $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された単環式ヘテロアリールである)であるか；

i) $-NR_b C(O)NR_b - B_7$ (ここで、 B_7 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CR_b R_b)_q$ (フェニル)、または $-(CR_b R_b)_q$ (フラニル)である)であり；

各 R_h は独立して $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび / または C_{1-4} ハロアルコキシであり；

m は 1 または 2 であり；

v は 1 または 2 であり； R_b 、 R_c 、 q 、 t 、 v 、および w は前記の第 1 の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の 1 つの例において、X は N であり、Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、X は CR_2 であり、Y は N である。

【0092】

実施態様の 1 つにおいて、式 (I)

[式中：

R_1 は H であり；

R_2 は H、F、または Br であり；

R_6 は C_{1-2} アルコキシであり、 R_5 は H であり、 R_4 は H であるか；

R_6 は H であり、 R_5 はハロであり、 R_4 は N、O、および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員のヘテロシクリル (C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアアルキルおよび / または $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換される)であるか；

R_6 は H であり、 R_5 は H、 $-OCH_3$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、ピロリジン - 2, 5 - ジオン、 $-N(CH_3)C(O)NH$ (フェニル)、 $-CH_2S(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (クロロチオフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ベンジル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NR_b(S(O)_2CH_2CH_2CH_2Cl)$ 、 $-N(S(O)_2CH_2CH_2CH_2Cl)_2$ 、または $-NR_bC(O)O$ (ブチル) であり、 R_4 は :

- a) H、ハロ、または $-CN$ であるか ;
 b) $-L-A$ であるか ;
 c) $-L-C(O)-A$ であり ;

ここで、 L は結合または $-(CR_cR_c)_t-$ であり ; A は A_1 、 A_2 、および A_3 から選択され ; ここで :

A_1 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-NH(C_{1-2}$ アルキル) および / または $-N(C_{1-2}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり ;

A_2 は N、O および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員のヘテロシクリルまたは 5 から 6 員のヘテロアリールであり、 $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-2} ヒドロキシアルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1-2}$ アルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル) および / または $-C(O)O$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 4 個の置換基で置換され ;

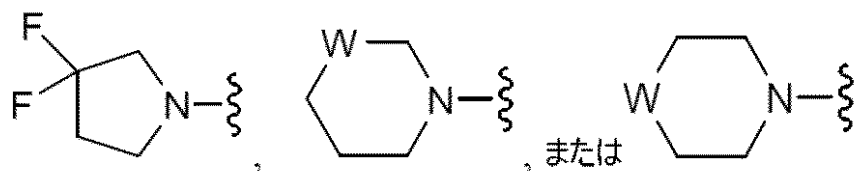
A_3 は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-OCH_2CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH(CH_3)_2$ 、N, N - ジメチルエタミンオキシド、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-2}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_{1-2}$ ヒドロキシアルキル)、 $-NH(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NH(CH_2)_qNH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(CH_2)_qN(C_{1-2}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (フェニル)、 $-NHC(O)(C_{1-2}$ アルキル)、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-2}$ フルオロアルキル)、 $-S(O)_2NR_dR_d$ 、 $-S(O)_2(CH_2)_qN(C_{1-2}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)A_2$ 、 $-NHA_2$ 、 $-NHC(O)(CH_2)_qA_2$ 、または $-O(CH_2)_qA_2$ であり ;

G は :

- i) $-NR_b(CR_bR_b)_q$ (フェニル) であるか ;
 ii) $-OH$ 、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)NH$ (フェニル)、 $-CH_2C(O)O(C_{1-2}$ アルキル)、 $-CH_2S(O)_2$ (フェニル)、フェニル、 $-NR_b(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル) および / または $-C(O)$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリールまたはヘテロシクリルであるか ;

iii)

【化 38】



(ここで、 W は $CH(OH)$ 、 $C=CH_2$ 、 NH 、 $N(C_{1-4}$ アルキル)、または NC

10

20

30

40

50

(O)CR_bR_b(フェニル)であるか；WはCR_gR_gであり、

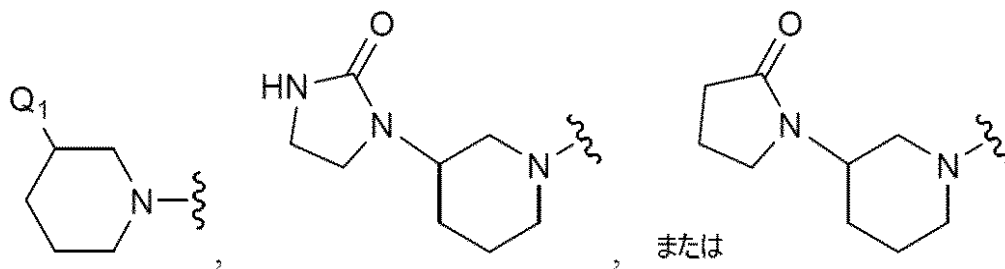
a) 各R_gはハロであるか；

b) R_gおよびR_gはそれらが結合した炭素原子と共に、-C(O)OH、-CH(CH₃)₂、-C(O)OCH₂CH₃、=O、フェニル、ピリジニルおよび/またはナフタレニルから独立して選択される0から2個の置換基で置換された5から6員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する)であるか；

iv) ナフタレニルであるか；-OH、C₁-4アルキル、C₁-2フルオロアルキル、ハロ、-CN、-NR_bR_b、C₁-4アルコキシ、-CH₂O(C₁-4アルキル)、-CH₂NHC(O)(C₁-4アルキル)、-CH₂NR_bC(O)(フェニル)、-C(O)(C₁-4アルキル)、-C(O)(ヘテロシクリル)、フェノキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-4アルキル)、-C(O)NR_b(C₁-2アルキル)、-C(O)N(C₁-4アルキル)₂、-C(O)NR_bCR_bR_b(フラニル)、-NR_bS(O)₂(C₁-4アルキル)、-NR_bS(O)₂(フェニル)、-NR_bC(O)(フェニル)、-NR_bC(O)(C₁-4アルキルフェニル)および/または-NR_bC(O)NR_b(フェニル)から独立して選択される0から3個の置換基で置換されたフェニルであるか；

v)

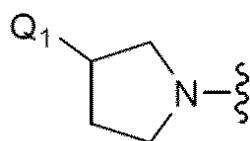
【化39】



であるか；

vi)

【化40】

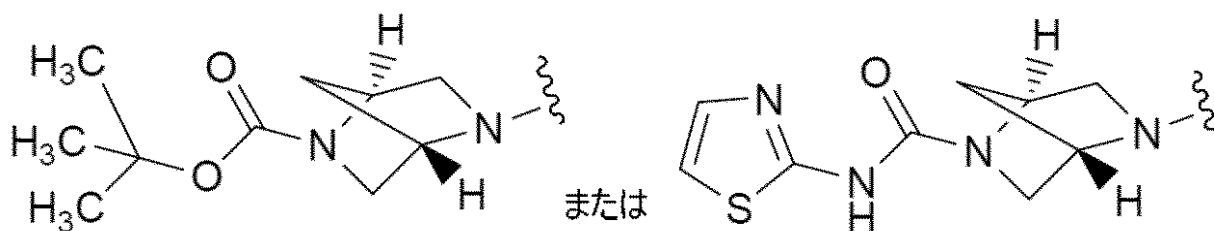


であるか；

vii) -OH、=O、-OC(O)(フェニル)、-NHC(O)(フェニル)、-NHCH(CH₃)(メトキシフェニル)、または-NHC(O)NH(チアゾリル)から独立して選択される0から1個の置換基で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルであるか；

viii)

【化41】



であり；

ここで、Q₁は：

10

20

30

40

50

a) H、-OH、-C(O)OH、-C(O)NR_b (フェニル)、-C(O)NR_b (C₁-4 アルキルフェニル)、-OC(O) (フェニル)、-O (フェニル)、-NR_b R_b、-NR_b (ピリミジニル)、-N (ピリミジニル)₂、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)O (ブチル)、-CH₂CH₂NHC(O)O (ブチル)、フェニル、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか；

b) -NHC(O)-B₁ (ここで、B₁ は C₁-4 アルキル；C₁-4 アルコキシ；C₁-4 アルキルまたは C₁-4 アルコキシで適宜置換されていてもよい C₃-6 シクロアルキル；フェノキシ；ベンゾフェノニル；C₁-4 アルキルまたは C₁-4 アルコキシで適宜置換されていてもよい 2 または 3 環式のアリールである) であるか；

10

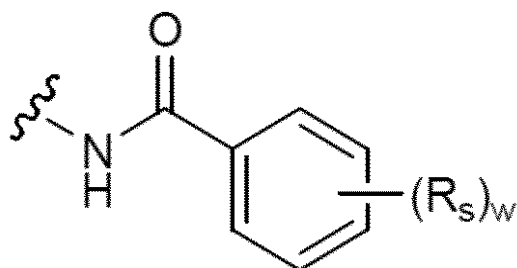
c) -NHC(O)-B₂ (ここで、B₂ は C₁-4 アルキル、-NR_bR_b、ハロ、C₁-2 フルオロアルキル、-CN、=O、C₁-4 アルコキシ、-C(O)O (C₁-4 アルキル) および / またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロシクリルまたはヘテロアリールである) であるか；

d) -NHC(O)CH₂-B₃ (ここで、B₃ は -N (C₁-4 アルキル)₂、フェニル、または C₁-4 アルキル、-OH、-CN、ハロおよび / または C₁-3 アルコキシから独立して選択される 1 から 2 環式のヘテロアリールである) であるか；

e)

【化 4 2】

20



(ここで、各 R_s は独立して C₁-4 アルキル、C₁-2 フルオロアルキル、ハロ、-OH、-C(O) (C₁-4 アルキル)、-NR_bC(O) (C₁-4 アルキル)、-C(O)O (C₁-4 アルキル)、C₁-4 アルコキシ、-O (C₁-4 フルオロアルキル)、-NH₂、-N (C₁-4 アルキル)₂、-S(O)₂ (C₁-2 アルキル)、-NR_bC(O)O (C₁-4 アルキル)、-CR_bR_bNR_bC(O) (C₁-4 アルキル)、フェノキシ、フェニル、1 から 3 環式のヘテロシクリル、または 1 から 3 環式のヘテロアリールであり、ここで、該フェニル、該ヘテロシクリル、および該ヘテロアリールは、C₁-4 アルキル、-OH、ハロ、C₁-2 ハロアルキル、-NR_bR_b、C₁-4 アルコキシ、=O および / または -CN から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される) であるか；

30

f) -NHS(O)₂-B₄ (ここで、B₄ は、C₁-4 アルキル、ハロ、-NR_bR_b、C₁-4 アルコキシおよび / または C₁-2 フルオロアルキルから独立して選択される およびから 3 個の置換基で置換されたフェニルまたは単環式ヘテロアリールである) であるか；

40

g) -NHC(O)NH-B₅ (ここで、B₅ は、ハロ、C₁-4 アルキル、-CN、-NR_bR_b、C₁-2 フルオロアルキル、C₁-4 アルコキシ、-C(O)O (C₁-4 アルキル)、-S (C₁-2 アルキル)、-C(O) (C₁-4 アルキル) および / または -O (C₃-6 シクロアルキル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたフェニルである) であるか；

h) -NHC(O)NH-B₆ (ここで、B₆ は、C₁-4 アルキル、ハロ、C₁-4 フルオロアルキル、C₃-6 シクロアルキル、-S (C₁-2 アルキル) および / または -C(O)O (C₁-4 アルキル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換された単環式ヘテロアリールである) であるか；

50

i) -NHC(O)NH-B₇ (ここで、B₇はC₁-4アルキル、C₁-4ハロアルキル、C₃-6シクロアルキル、ベンジル、-CR_bR_bCR_bR_b-(フェニル)、または-CH₂OHであり；

各R_cは独立してH、-CH₃および/または-CH₂OHであり；

各qは独立して1または2であり；

tは1または2であり；R_bおよびwは前記の第1の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される、好ましくは、R₃はHである。この実施態様の1つの例において、XはNであり、YはCR₂である。この実施態様の別の例の1つにおいて、XはCR₂であり、YはNである。

【0093】

10

実施態様の1つにおいて、式(I)

[式中：

R₆は-OCH₃であり、R₅はHであり、R₄はHであるか；

R₆はHであり、R₅はFであり、R₄はモルホリニルまたはN-メチルピペラジニルであるか；

R₆はHであり、R₅は-OCH₃であり、R₄はH、-OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂NH(シクロプロピル)、または-OCH₂CH₂(ピロリジニル)であるか；

R₆はHであり、R₅は-NH(CH₃)、-C(O)NHCH₃、-N(CH₃)C(O)(フェニル)、ピロリジン-2,5-ジオン、-N(CH₃)C(O)NH(フェニル)、-CH₂S(O)₂(ピロリジニル)、-S(O)₂CH₃、-NR_bS(O)₂CH₃、-NR_bS(O)₂CH₂CH₃、-NR_bS(O)₂(フェニル)、-N(CH₃)S(O)₂(フルオロフェニル)、-N(CH₃)S(O)₂(ピフェニル)、-N(CH₃)S(O)₂(ナフタレニル)、-N(CH₃)S(O)₂(イミダゾリル)、-N(CH₃)S(O)₂(クロロチオフェニル)、-N(CH₃)S(O)₂(ベンジル)、-N(CH₃)S(O)₂(ピリジニル)、-NH(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)、-N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂、または-N(CH₃)C(O)O(ブチル)であり、R₄はHまたは-C(O)(モルホリニル)であるか；

R₆はHであり、R₅はHであり、R₄はH、F、-CN、エチル、ブチル、ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、N,N-ジメチルエタミンオキシド、-OCH₃、-NHC(O)CH₃、-NH₂、-N(エチル)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)O(ブチル)、-C(O)NH(シクロプロピル)、-C(O)NH(ブチル)、-C(O)NH(フェニル)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(エチル)₂、-C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)NH(ヒドロキシエチル)、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂CH₂NH(ブチル)、-CH₂CH₂(アゼチジニル)、-CH₂CH₂(イミダゾリル)、-CH₂CH₂(ピロリジニル)、-C(CH₃)₂C(O)NH(オキセタニル)、-CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(ピロリジニル)、-CH₂CH(CH₂OH)NHC(O)(ピペリジニル)、-C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₂(ピロリジニル)、-C(CH₃)₂C(O)NH(シクロプロピル)、-C(CH₃)₂C(O)NHCH₂CH₂OH、-S(O)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂C(O)OH、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CF₃、-S(O)₂CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂、ピロリジニル、オキサゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、4-ヒドロキシモルホリニル、モルホリノニル、ピペリジニル、N-メチルピペリジニル、N-(ブチル-OC(O))ピペリジニル、1-(エチル-OC(O))-4-メチルピペリジニル、1,4-ジメチルピペリジニル、N-アセチルピペラジニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、N-プロピルピペラジニル、N-シクロプロピル-ピペラジニル、N-シクロブチルピペラジニル、N-(ベンジル-OC(O))ピペラジニル、-C(O)(アゼチジニル)、-C(O)(ピロリジニル)、-C(O)(モルホリニル)、-C(O)(ピペリジ

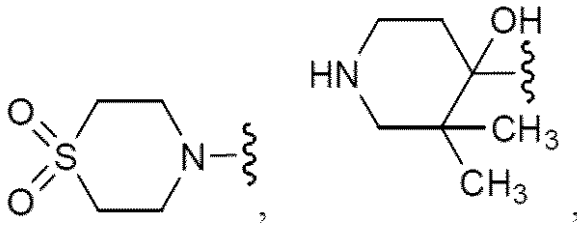
20

30

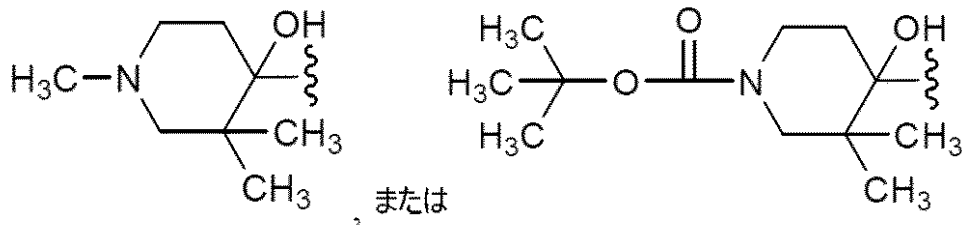
40

50

ニル)、 $-C(O)(N\text{-メチルピペラジニル})$ 、 $-C(O)(N\text{-ヒドロキシエチルピペラジニル})$ 、 $-CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2$ (オキサゾリジノニル)、
【化43】



10



であり；

Gは：

20

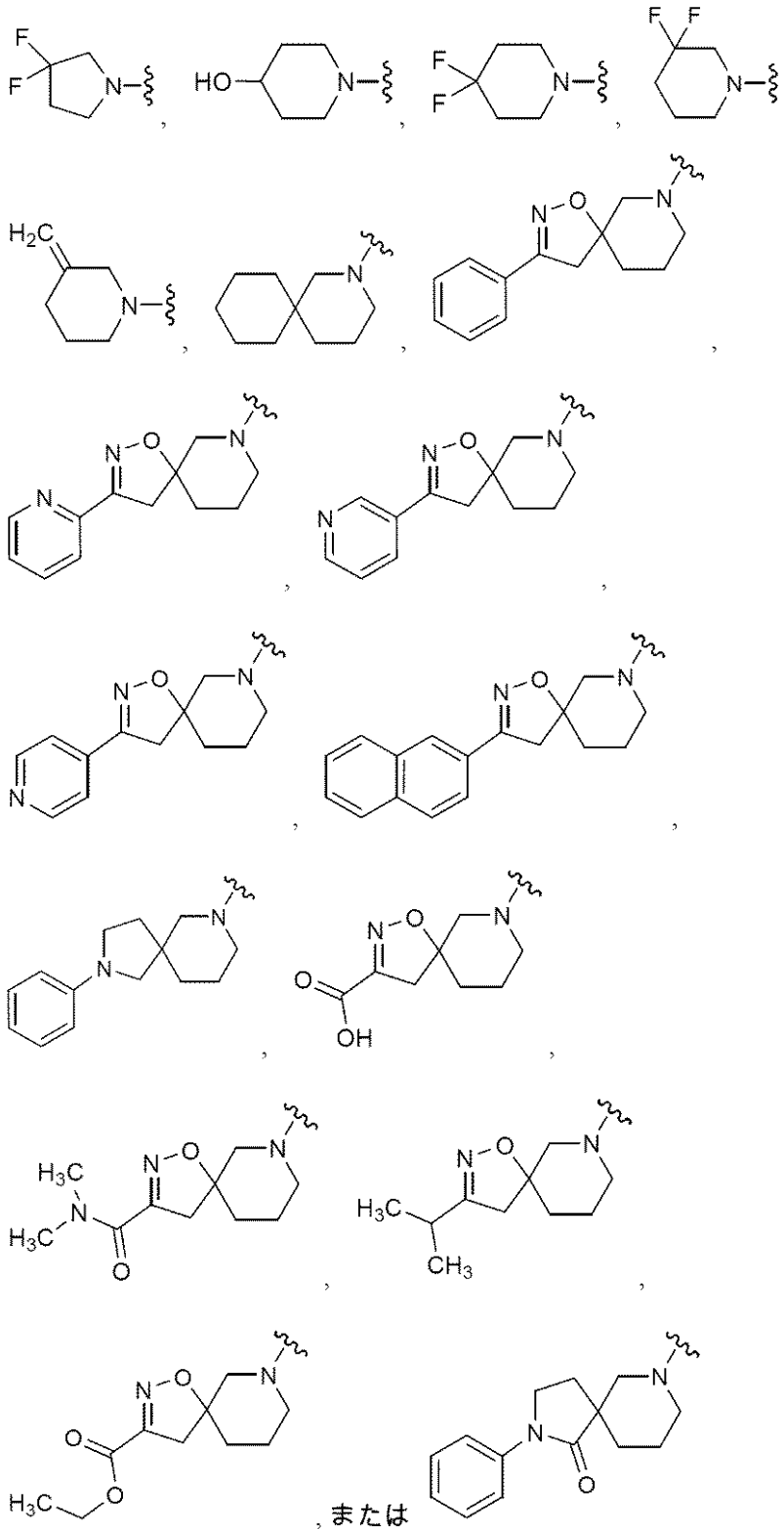
i) $-NR_bCH_2-$ (フェニル)または $-NR_bCH_2CH_2-$ (フェニル)であるか；

ii) チオフェニル；メチルピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、ピリジニル；インドリル；イソインドリニル；ベンゾフラニル；N-メチルピラゾリル；ジメチルモルホリニル；フェニル、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)NH$ (フェニル)、または $-CH_2S(O)_2$ (フェニル)で適宜置換されていてもよいモルホリニル； $=O$ 、 $-CH_2C(O)OCH_3$ 、または $-C(O)$ (ベンジル)で適宜置換されていてもよいピペリジニル； $-CH_2C(O)OCH_3$ で置換されたN-メチルピペラジニル； $-NH$ (プロピル)または $-N$ (プロピル)($C(O)(O\text{-ブチル})$)で置換されたチアゾリル；または $-C(O)$ (フェニル)、 $-C(O)CH_3$ 、もしくは $-C(O)$ ブチルから選択される0もしくは1個の置換基で置換された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルであるか；

30

iii)

【化 4 4】



10

20

30

40

50

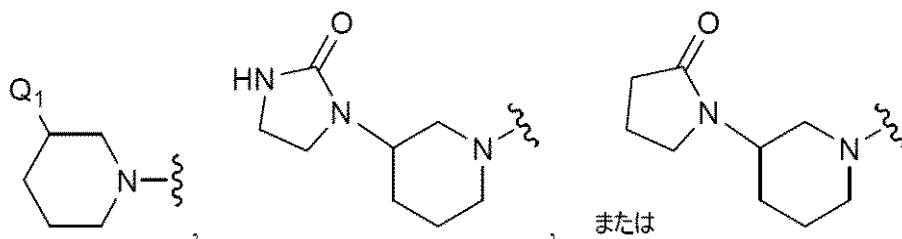
であるか；

vi) ナフタレニルであるか； - OH、- CH₃、プロピル、F、Cl、- CF₃、- C
 N、- NH₂、C₁-₃アルコキシ、- CH₂OCH₃、- CH₂NHC(O)CH₃、
 - CH₂NHC(O)(フェニル)、- C(O)CH₃、- C(O)-(ピロリジニル)
 、フェノキシ、- C(O)OH、- C(O)O-(t-ブチル)、- C(O)NHCH₃
 、- C(O)N(CH₃)₂、- C(O)NHCH₂(フラニル)、- NHS(O)₂(
 CH₃)、- NHS(O)₂(フェニル)、- NHC(O)(フェニル)、- NHC(O)

) (t-ブチルフェニル) および / または -NHC(O)NH(フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであるか ;

v)

【化 4 5】



10

(ここで、 Q_1 は :

a) H、-C(O)OH、-C(O)NH(t-ブチルフェニル)、-O(フェニル)、-NH₂、-NH(ピリミジニル)、-N(ピリミジニル)₂、-N(CH₃)C(O)(フェニル)、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)O(ブチル)、-CH₂CH₂NHC(O)O(ブチル)、またはインドリルであるか ;

b) -NHC(O)-B₁ (ここで、B₁ は -CH₃、プロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ブチルシクロヘキシル、t-ブトキシ、フェノキシ、ベンゾフェノニル、ナフタレニル、メトキシナフタレニル、またはアントラニルである) であるか ;

20

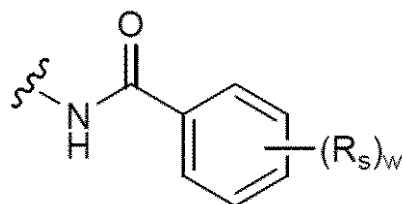
c) -NHC(O)-B₂ (ここで、B₂ はピペリジニル、フラニル、モルホリニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、キノリノニル、キノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾジオキシニル、フルオレノニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、またはピリミジニルであり、そのそれぞれが -CH₃、プロピル、ブチル、-NH₂、Cl、-CF₃、-C(O)O(ブチル) および / またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される) であるか ;

d) -NHC(O)CH₂-B₃ (ここで、B₃ は -N(CH₃)₂、フェニル、ピリジニル、またはメチルインドリルである) であるか ;

30

e)

【化 4 6】



(ここで、各 R_s は独立して -CH₃ ; ブチル ; -CF₃ ; ハロ ; -OH ; -C(O)CH₃ ; -NHC(O)CH₃ ; -C(O)OCH₃ ; -C(O)OCH₂CH₃ ; -OCCH₃ ; プロポキシ ; -OCF₂CHF₂ ; -N(CH₃)₂ ; -S(O)₂CH₃ ; -NHC(O)O(ブチル) ; -CH₂NHC(O)(t-ブチル) ; フェノキシ ; ピロリル ; チオフェニル ; ピラゾリル ; イミダゾリル ; メチルオキサジアゾリル ; トリアゾリル ; テトラゾリル ; メチルテトラゾリル ; ピリジニル ; ピリミジニル ; ピリジノニル ; -CH₃、-OH、F および / または Cl から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換された N-メチルピペリジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クロメノニル、またはフェニルである) であるか ;

40

f) -NHS(O)₂-B₄ (ここで、B₄ はフェニル、トリフルオロメチルフェニル、チオフェニル、ジメチルイソオキサゾリル、またはメチルイミダゾリルである) であるか ;

50

g) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{B}_5$ (ここで、 B_5 は、ハロ、 $-\text{CH}_3$ 、エチル、ブチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (エチル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (t-ブチル)、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ および / または $-\text{O}$ (シクロペンチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたフェニルである) であるか ;

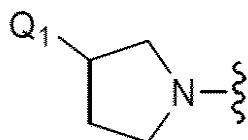
h) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{B}_6$ (ここで、 B_6 はピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、またはピリジニルであり、そのそれぞれが $-\text{CH}_3$ 、ブチル、 Br 、 $-\text{CF}_3$ 、シクロプロピル、 $-\text{S}$ (エチル) および / または $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (エチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換される) であるか ;

i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{B}_7$ (ここで、 B_7 はプロピル、クロロエチル、 C_5-6 シクロアルキル、ベンジル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (フェニル)、または $-\text{CH}_2-$ (フラニル) である) であるか ;

10

v i)

【化 47】

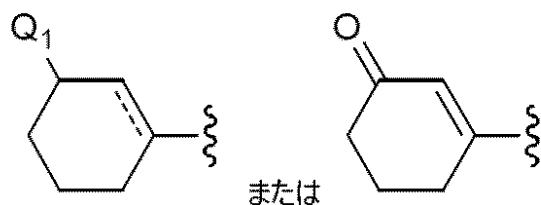


(ここで、 Q_1 は H 、 $-\text{NH}_2$ 、フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (t-ブチル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (トリフルオロメチルフェニル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ (t-ブチル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (t-ブチルフェニル)、または $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (メチルチアゾリル) である) であるか ;

20

v i i)

【化 48】

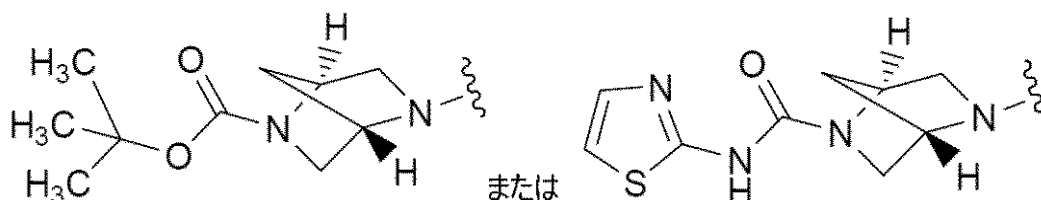


30

(ここで、 Q_1 は H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (フェニル)、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)$ (メトキシフェニル)、または $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (チアゾリル) である) であるか ;

v i i i)

【化 49】



40

であり ;

ここで、 R_b は H または CH_3 である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の 1 つの例において、 X は N であり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y は N である。

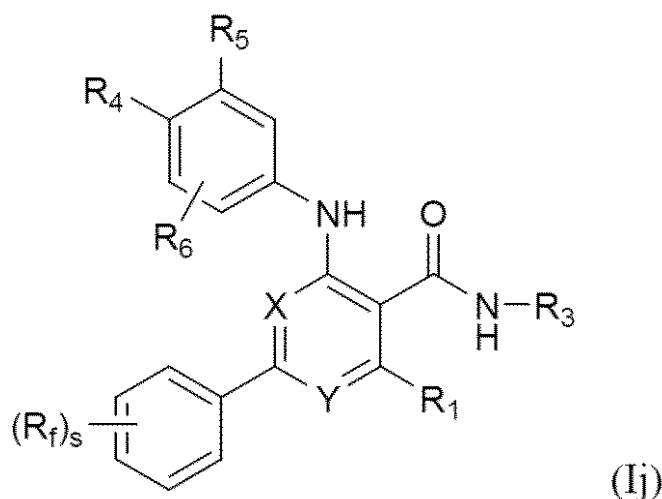
【0094】

実施態様の別の 1 つにおいて、 G が 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルである式 (I) の化合物を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が

50

提供される。この実施態様の化合物は、式 (Ij) :

【化 50】



10

[式中、

R_f は独立して -OH、アルキル、フルオロアルキル、ハロ、-CN、-NR_bR_b、
-C(O)OH、アルコキシ、-CR_bR_bO(アルキル)、-CH₂NR_bC(O)(
アルキル)、-CH₂NR_bC(O)(フェニル)、-C(O)(アルキル)、-C(O)
(ヘテロシクリル)、フェノキシ、-C(O)O(アルキル)、-C(O)NR_b(アルキル)、
-C(O)N(アルキル)₂、-C(O)NR_bCR_bR_b(ヘテロアリール)、
-NR_bS(O)₂(アルキル)、-NR_bS(O)₂(フェニル)、-NR_bC(O)
(フェニル)、-NR_bC(O)(アルキルフェニル)および/または -NR_bC(O)
NR_b(フェニル)から選択され；

20

各 R_b は独立して H および/または -CH₃ であり；

s は 0、1、2、または 3 であり；

X、Y、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_b は前記の第 1 の態様と同義である

]

を有するか、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩である。好ましくは、
各 R_f は独立して -OH、C₁-6 アルキル、C₁-4 フルオロアルキル、ハロ、-CN
、-NR_bR_b、C₁-4 アルコキシ、-C(O)OH、-CR_bR_bO(C₁-6 アル
キル)、-CH₂NR_bC(O)(C₁-6 アルキル)、-CH₂NR_bC(O)(フェ
ニル)、-C(O)(C₁-6 アルキル)、-C(O)(ヘテロシクリル)、フェノキシ
、-C(O)O(C₁-6 アルキル)、-C(O)NR_b(C₁-6 アルキル)、-C(O)
N(C₁-6 アルキル)₂、-C(O)NR_bCR_bR_b(ヘテロアリール)、-N
R_bS(O)₂(C₁-6 アルキル)、-NR_bS(O)₂(フェニル)、-NR_bC(O)
(フェニル)、-NR_bC(O)(C₁-6 アルキルフェニル)および/または -N
R_bC(O)NR_b(フェニル)から選択される。好ましくは、 R_3 は H である。この実
施態様の 1 つの例において、X は N であり、Y は CR₂ である。この実施態様の別の例の
1 つにおいて、X は CR₂ であり、Y は N である。

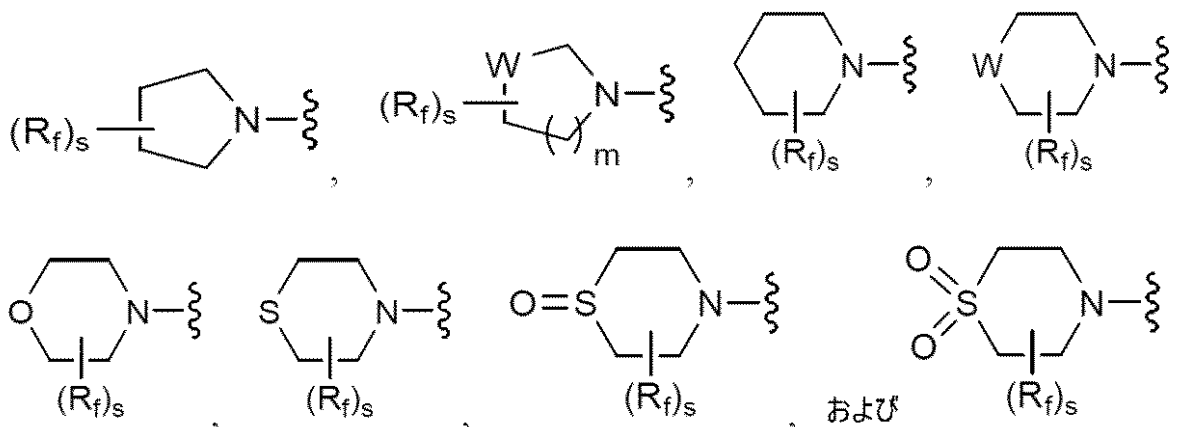
30

40

【0095】

実施態様の別の 1 つにおいて、G が 0 から 3 個の R_f で置換された 5 から 6 員の単環式
ヘテロシクリルである式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容さ
れる塩が提供される。適切な 5 から 6 員の単環式ヘテロシクリル基の例は：

【化 5 1】

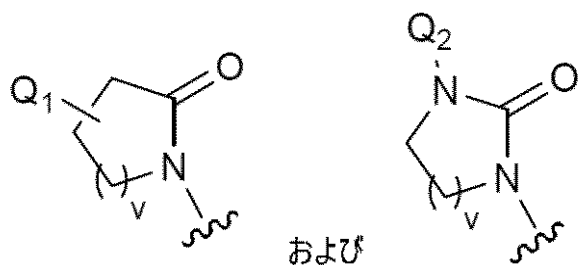


10

20

(ここで、WはCH(OH)、C=CR_bR_b、NH、N(アルキル)、NC(O)(フェニル)、NC(O)CR_bR_b(フェニル)であるか、WはCR_gR_gであり；各R_gはハロであるか；R_gおよびR_gはそれらが結合した炭素原子と共に、-OH、アルキル、シクロアルキル、ハロ、-CF₃、=O、1から2環式のアリールおよび/または1から2環式のヘテロアリールから独立して選択される0から2個の置換基で置換された5から7員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；mは1または2であり；sは0、1、2、または3であり、ただし、該5から6員の単環式ヘテロシクリルの置換基の総数は3またはそれ未満であり；X、Y、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、R_b、およびR_fは前記の第1の態様と同義である)である。好ましくは、R₃はHである。この実施態様の1つの例において、XはNであり、YはCR₂である。この実施態様の別の例の1つにおいて、XはCR₂であり、YはNである。適切なR_f基の例は、Q₁、C₁₋₆アルキル、フェニル、-NR_b(C₁₋₆アルキル)、-N(C₁₋₆アルキル)C(O)O(C₁₋₆アルキル)、-C(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)(フェニル)および/または-C(O)(ベンジル)、

【化 5 2】



30

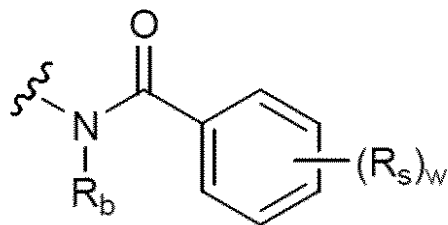
であり；ここで：

Q₁は：

- H、-OH、-C(O)OR_b、-C(O)NR_b(フェニル)、-C(O)NR_b(C₁₋₆アルキルフェニル)、-OC(O)(フェニル)、-O(フェニル)、フェニル、-NR_bR_b、-NR_b(ピリミジニル)、-N(ピリミジニル)₂、C₁₋₄ヒドロアルキル、C₁₋₄アミノアルキル、-(CR_bR_b)_qC(O)O(C₁₋₄アルキル)、-(CR_bR_b)_qNR_bC(O)O(C₁₋₄アルキル)、インドリル、イミダゾリジノニル、またはピロリジノニルであるか；
- NR_bC(O)-Q₂であるか；
- NR_bC(O)CR_bR_b-Q₂であるか；
- d)

40

【化 5 3】



(ここで、各 R_s は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} フルオロアルコキシ、 $-NR_b R_b$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-S(O)_2(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-NR_b C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、フェノキシ、 $-CR_b R_b NR_b C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、および / またはアリール、ヘテロアリールおよび / またはヘテロシクリルから独立して選択される環状基(ここで、該環状基は C_{1-6} アルキル、 $-OH$ 、ハロ、 C_{1-2} ハロアルキル、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $=O$ および / または $-CN$ から独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される)から選択される)であるか；

e) $-NR_b S(O)_2 - Q_2$ であるか；

f) $-NR_b C(O)NR_b - Q_2$ であり；

Q_2 は：

a) H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、またはベンゾフェニルであるか；

b) C_{3-7} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール(そのそれぞれが、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NR_b R_b$ 、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_{1-6} \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_{3-7} \text{ シクロアルキル})$ 、 C_{1-6} アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、ハロフェニル、(C_{1-6} フルオロアルキル)フェニルおよび / またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される)であるか；

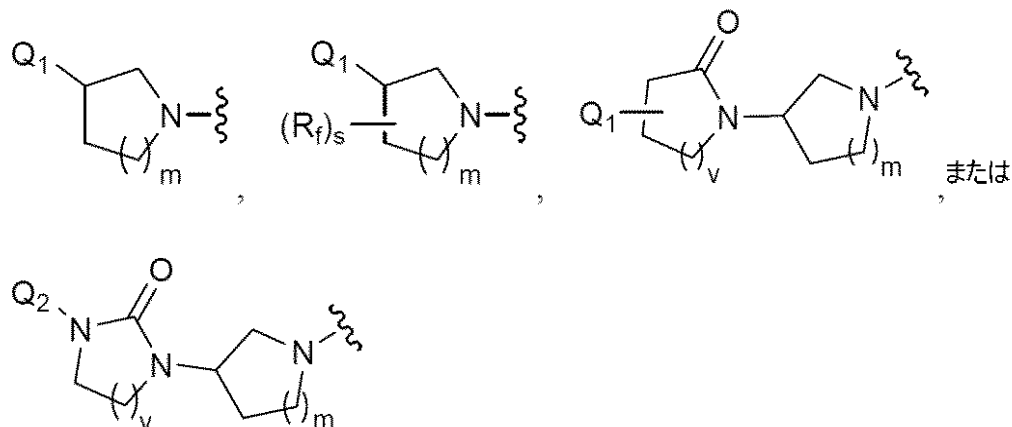
c) $-(CR_b R_b)_q N(C_{1-6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-(CR_b R_b)_q$ (フェニル)、または $-(CR_b R_b)_q$ (フラニル)であり；

各 q は独立して 1、2、および / または 3 であり；

v は 1 または 2 である)

である。 G が

【化 5 4】



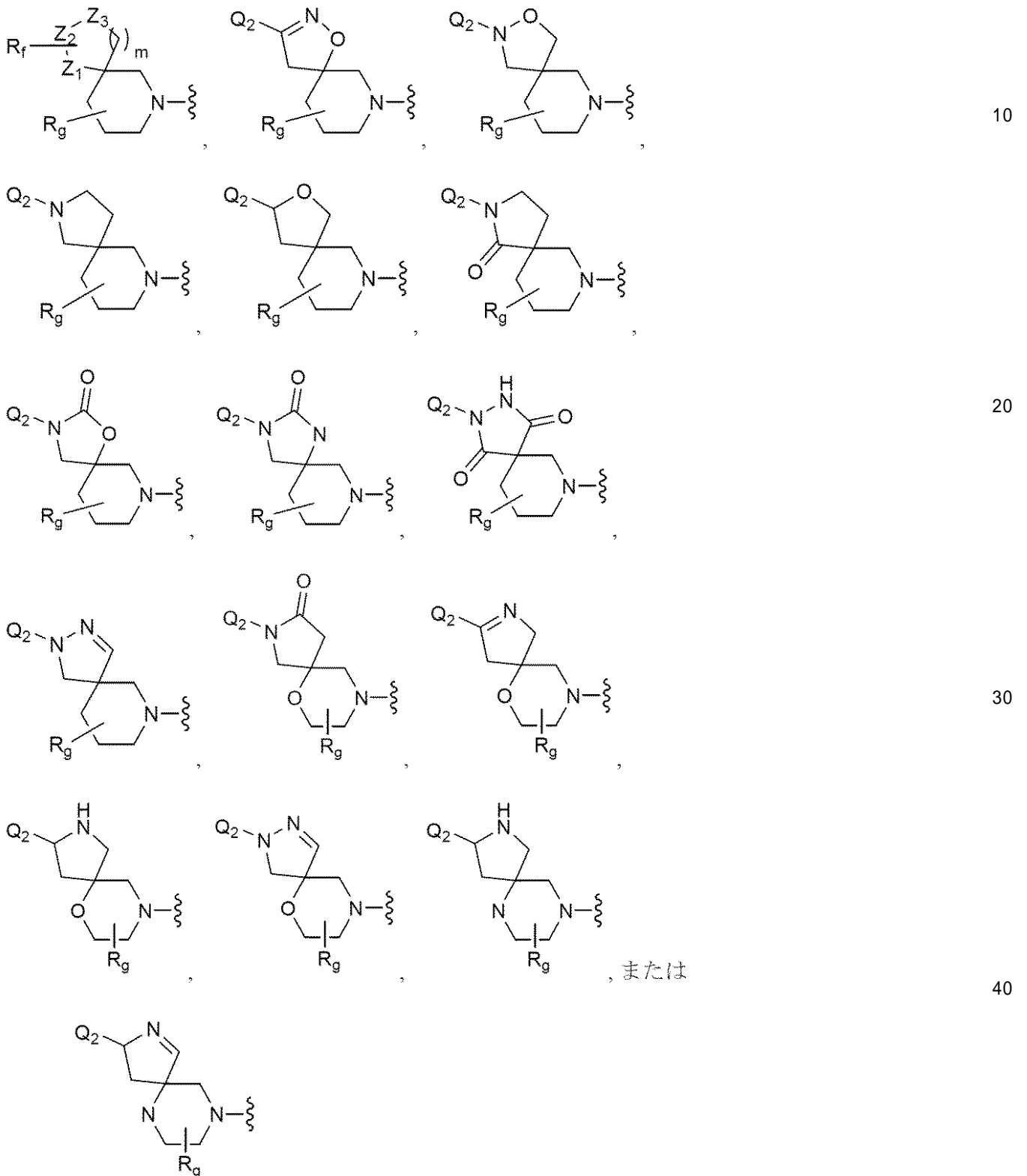
(ここで、 s は 0、1、2、または 3 であり、ただし、該 5 から 6 員の単環式ヘテロシク

リルの置換基の総数は3またはそれ未満である)の化合物がこの実施態様に含まれる。

【0096】

実施態様の別の1つにおいて、Gが：

【化55】



(ここで、mは1または2であり；

Z₁、Z₂、およびZ₃は独立してCH₂、CHR_f、NH、NR_f、O、および/またはSであり、安定なヘテロシクリル環を提供するよう選択され；

Q₂ は :

- a) H、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- N (C₁ - 6 アルキル)₂、C₁ - 6 アルコキシ、フェノキシ、またはベンゾフェノニルであるか ;
- b) C₃ - 7 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール (それぞれが、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、ハロ、- CN、- OH、= O、- NR_b R_b、C₁ - 6 フルオロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、- S (C₁ - 6 アルキル)、- C (O) (C₁ - 6 アルキル)、- C (O) O (C₁ - 6 アルキル)、- O (C₃ - 7 シクロアルキル)、C₁ - 6 アルキルフェニル、ヒドロキシフェニル、ハロフェニル、(C₁ - 6 フルオロアルキル) フェニルおよび / またはピリジニルから独立して選択される 0 個または 1 個以上の置換基で置換される) であるか ;
- c) - (C R_b R_b)_q N (C₁ - 6 アルキル)₂、- (C R_b R_b)_q (フェニル)、または - (C R_b R_b)_q (フラニル) であり ;

10

R_b、R_f、R_g、および q は前記の第 1 の態様と同義である)

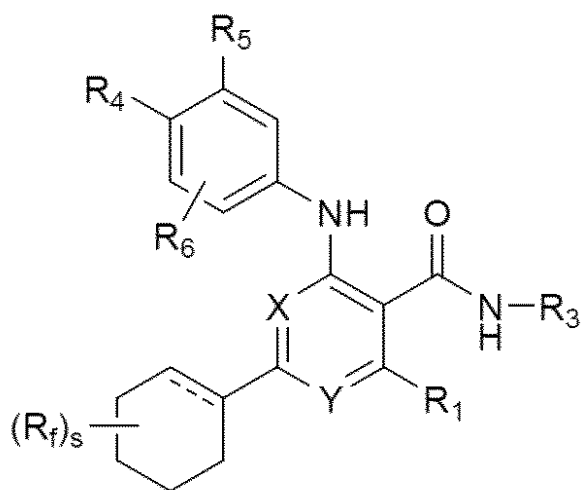
である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、R₃ は H である。この実施態様の 1 つの例において、X は N であり、Y は C R₂ である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、X は C R₂ であり、Y は N である。

【0097】

実施態様の別の 1 つにおいて、G が 0 から 3 個の R_f で置換されたシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルである式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。この実施態様の化合物は、式 (Ik) :

20

【化 56】

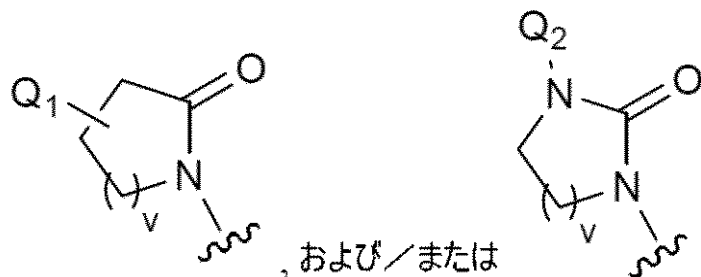


30

(ここで、s は 0、1、2、または 3 であり ; X、Y、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、および R_f は前記の第 1 の態様と同義である) で表される構造を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を含む。好ましくは、R₃ は H である。この実施態様の 1 つの例において、X は N であり、Y は C R₂ である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、X は C R₂ であり、Y は N である。適切な R_f 基は、例えば、Q₁、- OH、ハロ、- C F₃、= O、- O C (O) (フェニル)、- N R_b C (O) (フェニル)、- N R_b C R_b R_b (メトキシフェニル)、- N R_b C (O) N R_b (チアゾリル)、

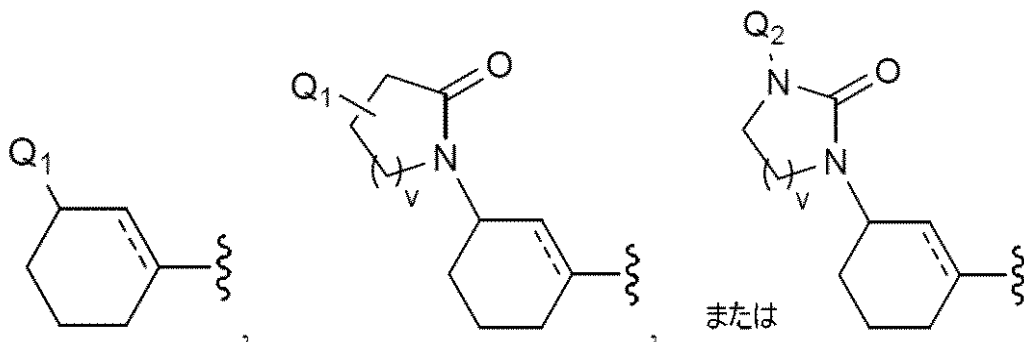
40

【化 5 7】



(ここで、 v は 1 または 2 であり、 Q_1 および Q_2 は前記の第 1 の態様と同義である) である。例えば、この実施態様は、 G が：

【化 5 8】



(ここで、 v は 1 または 2 であり、 Q_1 および Q_2 は前記の第 1 の態様と同義である) である化合物を含む。

【0098】

実施態様の 1 つにおいて、式 (I)

[式中 :

X は N であり、 Y は CR_2 であり ;

R_3 は H であり ;

R_6 は H であり ;

R_4 および R_5 の一方は H 、ハロ、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_b$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-C(O)NH$ (C_{1-2} アルキル)、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、ピロリジン - 2, 5 - ジオン、 $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル)、 $-CH_2S(O)_2$ (ピロリジニル)、 $-S(O)_2$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (C_{1-2} アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フルオロフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピフェニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ナフタレニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (イミダゾリル)、 $-NR_bS(O)_2$ (クロロチオフエニル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ベンジル)、 $-NR_bS(O)_2$ (ピリジニル)、 $-NR_b(S(O)_2(C_{1-4}$ クロロアルキル)) $_2$ 、または $-NR_bC(O)O(C_{1-4}$ アルキル) であり ;

R_4 および R_5 の他方は :

a) H 、ハロ、 $-CN$ 、または C_{1-2} アルコキシであるか ;

b) $-L-A$ であるか ;

c) $-L-C(O)-A$ であり ;

(ここで、 L は結合または $-(CR_cR_c)_t-$ であり ;

A は A_1 、 A_2 、および A_3 から選択され、ここで :

A_1 は C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキルであり、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)OR_b$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NR_b$ (C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_b$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-6}$ アルキル)₂ および / または $-NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基でそれぞれ独立して置換され;

A₂ は、N、O、および / または S から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 員のヘテロシクリルまたは 5 から 6 員のヘテロアリールであり、 $=O$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_b(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{3-4}$ シクロアルキル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b$ (フェニル)、 $-C(O)NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-NR_bC(O)(C_{1-4}$ アルキル) および / または $-C(O)O$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換され;

A₃ は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-NR_b(C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル)、 $-NR_b(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-NR_b(CR_bR_b)_qNH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NR_b(CR_bR_b)_qN(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $-NR_b$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-S(O)_2N(C_{1-6}$ アルキル)₂、 $-S(O)_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (アリール)、 $-NR_bS(O)_2$ (ヘテロアリール)、 $-NR_bC(O)NR_bA_2$ 、 $-NR_bC(O)A_2$ 、 $-NR_bA_2$ 、 $-NR_bC(O)(CR_bR_b)_qA_2$ 、または $-O(CR_cR_c)_qA_2$ であり;

G は:

i) C_{1-6} アルキル、フェニル、 $-NR_b(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)$ (フェニル) および / または $-C(O)$ (ベンジル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換された 1 から 2 環式のヘテロアリールまたは 1 から 2 環式のヘテロシクリルであるか;

ii) ナフタレニルであるか; $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NR_bR_b$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CR_bR_b(C_{1-6}$ アルコキシ)、 $-CH_2NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CH_2NR_bC(O)$ (フェニル)、 $-C(O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)$ (ヘテロシクリル)、フェノキシ、 $-C(O)O(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)NR_b(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル)₂、 $-C(O)NR_bCR_bR_b$ (ヘテロアリール)、 $-NR_bS(O)_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NR_bS(O)_2$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)$ (フェニル)、 $-NR_bC(O)(C_{1-6}$ アルキルフェニル) および / または $-NR_bC(O)NR_b$ (フェニル) から独立して選択される 0 から 3 個の置換基で置換されたフェニルであり;

ここで、 R_1 、 R_b 、 R_c 、 m 、 q 、 s 、 t 、 v 、および w は前記の第 1 の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

【0099】

実施態様の 1 つにおいて、式 (I)

[式中:

R_1 は H であり;

R_6 は H であり;

R_2 は H、F、Br、 $-CH_3$ 、または $-CN$ であり;

10

20

30

40

50

R₅ はハロゲンであり、R₄ はN、Oおよび/またはSから独立して選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員のヘテロシクリル(C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 ヒドロキシアルキル、および/または - C(O)(C₁ - 4 アルキル)から独立して選択される0から2個の置換基で置換される)であるか；

R₅ はH、- NH(CH₃)、- C(O)NHCH₃、- N(CH₃)C(O)(フェニル)、ピロリジン-2,5-ジオン、- N(CH₃)C(O)NH(フェニル)、- CH₂S(O)₂(ピロリジニル)、- S(O)₂CH₃、- NR_bS(O)₂CH₃、- NR_bS(O)₂CH₂CH₃、- NR_bS(O)₂(フェニル)、- NR_bS(O)₂(フルオロフェニル)、- NR_bS(O)₂(ピフェニル)、- NR_bS(O)₂(ナフタレニル)、- NR_bS(O)₂(クロロチオフェニル)、- NR_bS(O)₂(イミダゾリル)、- NR_bS(O)₂(ベンジル)、- NR_bS(O)₂(ピリジニル)、- NR_b(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)、- N(S(O)₂CH₂CH₂CH₂Cl)₂、または- NR_bC(O)O(ブチル)であり；R₄ はHであるか；

R₅ はHまたは- OCH₃であり、R₄ は：

a) H、ハロゲン、または- CNであるか；

b) - L - Aであるか；

c) - L - C(O) - Aであり；

ここで、Lは結合または- (CR_cR_c)_t - であり；AはA₁、A₂、およびA₃から選択され；ここで：

A₁ は、- OH、- NH₂、- OCH₃、- C(O)OH、- NH(C₁ - 2 アルキル)および/または- N(C₁ - 2 アルキル)₂から独立して選択される0から2個の置換基で置換されたC₁ - 4 アルキルであり；

A₂ はN、Oおよび/またはSから独立して選択される1から3個のヘテロ原子を有する4から6員のヘテロシクリルまたは5から6員のヘテロアリールであり、- OH、= O、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 2 ヒドロキシアルキル、C₃ - 4 シクロアルキル、- C(O)(C₁ - 2 アルキル)、- C(O)O(C₁ - 4 アルキル)および/または- C(O)O(ベンジル)から独立して選択される0から4個の置換基で置換され；

A₃ は- OH、- NH₂、C₁ - 4 アルコキシ、- OCH₂CH(OCH₂CH₃)₂、- OCH₂CH₂NH(シクロプロピル)、- OCH₂CH₂(ピロリジニル)、- OCH₂CH₂N(CH₃)₂、N,N-ジメチルエタミンオキシド、- NH(C₁ - 4 アルキル)、- N(C₁ - 2 アルキル)₂、- NH(C₁ - 2 ヒドロキシアルキル)、- NH(C₃ - 6 シクロアルキル)、- NH(CH₂)_qNH(C₁ - 4 アルキル)、- NH(CH₂)_qN(C₁ - 2 アルキル)₂、- NH(フェニル)、- NHC(O)(C₁ - 2 アルキル)、- S(C₁ - 4 アルキル)、- S(O)₂(C₁ - 4 アルキル)、- S(O)₂(C₁ - 2 フルオロアルキル)、- S(O)₂NR_dR_d、- S(O)₂(CH₂)_qN(C₁ - 2 アルキル)₂、- NHC(O)A₂、- NHA₂、- NHC(O)(CH₂)_qA₂、または- O(CH₂)_qA₂であり；

Gは：

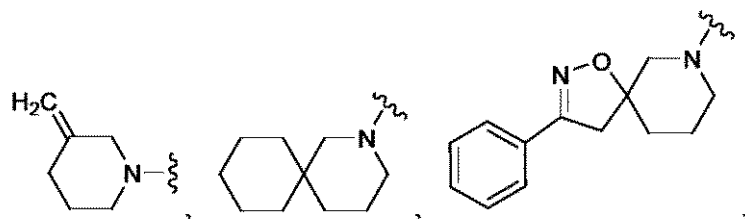
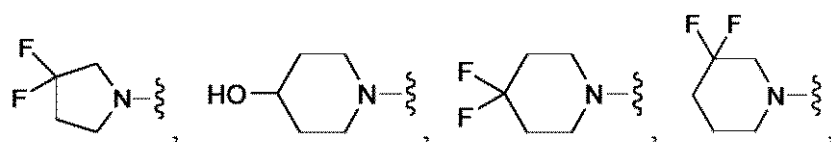
i)

10

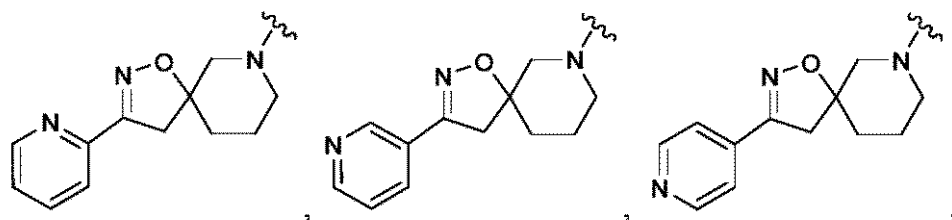
20

30

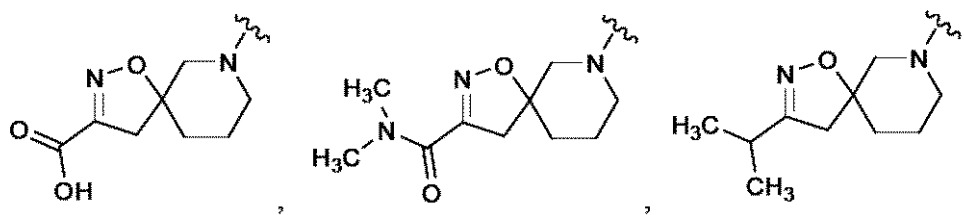
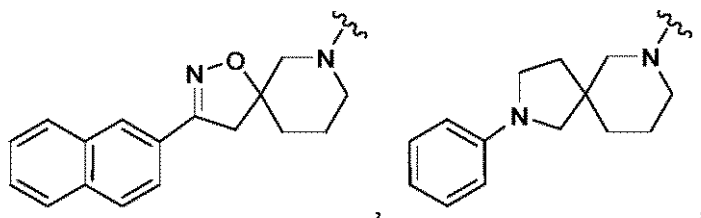
【化 5 9】



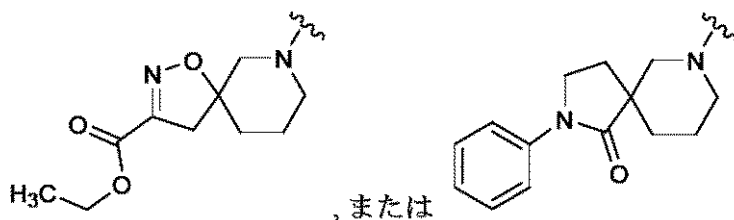
10



20



30



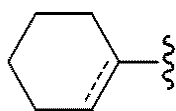
,または

40

であるか；

i i)

【化 6 0】

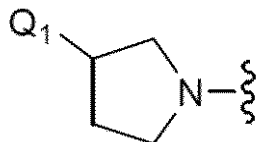


であるか；

i i i)

50

【化 6 1】



(ここで、 Q_1 は H、 $-NH_2$ 、フェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルコキシ)、 $-NHC(O)$ (フェニル)、 $-NHC(O)$ (トリフルオロメチルフェニル)、 $-C(O)NH$ (フェニル)、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキルフェニル)、または $-NHC(O)NH$ (メチルチアゾリル)である)であり；

10

各 R_c は独立して H、 $-CH_3$ および / または $-CH_2OH$ であり；

各 q は独立して 1 または 2 であり；

t は 1 または 2 であり； R_c 、 s 、および w は前記の第 1 の態様と同義である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_3 は H である。この実施態様の 1 つの例において、 X は N であり、 Y は CR_2 である。

【0100】

実施態様の 1 つにおいて、式 (I)

[式中：

X は N であり、 Y は CR_2 であり；

20

R_1 は H であり；

R_3 は H であり；

R_6 は H であり；

R_2 は H、F、Br、 $-CH_3$ 、または CN であり；

R_5 は F であり、 R_4 はモルホリニルまたは N - メチルピペラジニルであるか；

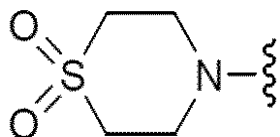
R_5 は $-OCH_3$ であり、 R_4 は H または $-OCH_2CH_2$ (ピロリジニル) であるか；

R_5 は H であり、 R_4 は H、F、 $-CN$ 、エチル、ヒドロキシエチル、ジメチルアミノエチル、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$ (エチル) $_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (ブチル)、 $-C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $-C(O)NH$ (ブチル)、 $-C(O)NH$ (フェニル)、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N$ (エチル) $_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH$ (ヒドロキシエチル)、 $-CH_2CH(CH_2OH)NHC(O)$ (ピロリジニル)、 $-CH_2CH(CH_2OH)NHC(O)$ (ピペリジニル)、 $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)NH$ (オキサゾニル)、 $-C(CH_3)_2C(O)NH$ (ピロリジニル)、 $-C(CH_3)_2C(O)NH$ (シクロプロピル)、 $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2C(O)OH$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH_5(O)_2CH_3$ 、 $-NCH_3S(O)_2CH_3$ - $NCH_3S(O)_2$ フェニル、ピロリジニル、オキサゾニル、モルホリニル、モルホリノニル、ピペリジニル、N - メチルピペリジニル、N - アセチルピペラジニル、ピペラジニル、N - メチルピペラジニル、N - エチルピペラジニル、N - プロピルピペラジニル、N - シクロプロピル - ピペラジニル、N - シクロブチルピペラジニル、N - (ベンジル - $OC(O)$) ピペラジニル、 $-C(O)$ (アゼチジニル)、 $-C(O)$ (ピロリジニル)、 $-C(O)$ (モルホリニル)、 $-C(O)$ (ピペリジニル)、 $-C(O)$ (N - メチルピペラジニル)、 $-C(O)$ (N - ヒドロキシエチルピペラジニル)、 $-CH_2$ (モルホリニル)、または

30

40

【化 6 2】



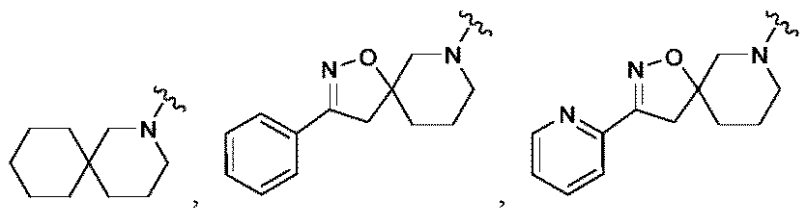
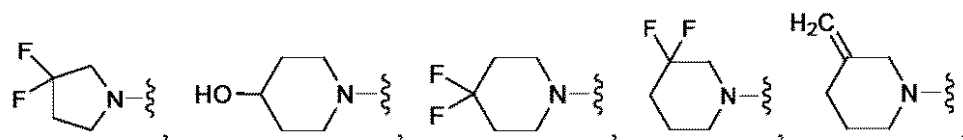
であり；

G は：

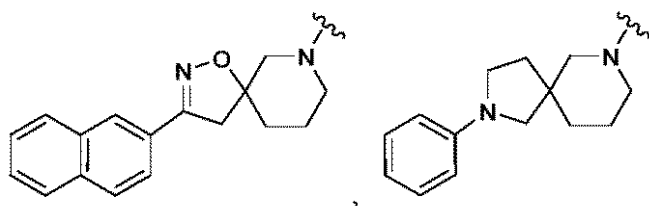
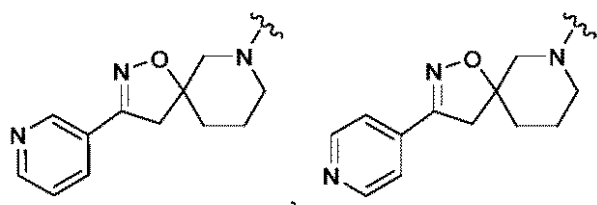
i) チオフェニル；ピリジニル；インドリル；イソインドリニル；ベンゾフラニル；N -
メチルピラゾリル；モルホリニル；ジメチルモルホリニル；フェニルモルホリニル；- C
(O) (ベンジル) で適宜置換されていてもよいピペリジニル；- NH (プロピル) また
は - N (プロピル) (C (O) O (ブチル) で適宜置換されていてもよいチアゾリル；N
R_b (ベンジル)；または - C (O) (フェニル)、- C (O) CH₃、もしくは - C (O)
ブチルから選択される 0 もしくは 1 個の置換基で置換された 1, 2, 3, 4 - テトラ

i i)

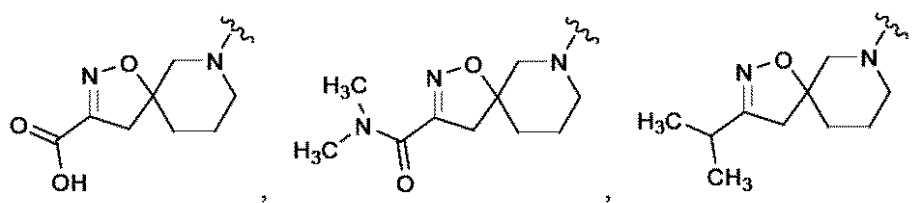
【化 6 3】



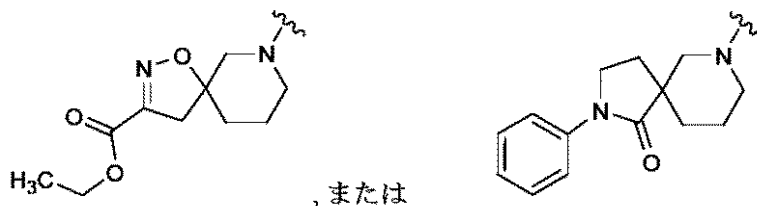
10



20



30



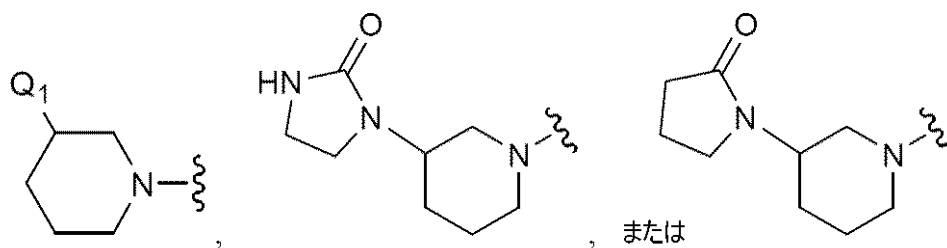
,または

であるか ;

i i i)

【化 6 4】

40



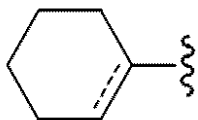
, または

であるか ;

i v)

50

【化 6 5】



であり；

ここで、 Q_1 は：

a) H 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH(t\text{-ブチルフェニル})$ 、 $-O(フェニル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(ピリミジニル)$ 、 $-N(ピリミジニル)_2$ 、 $-N(CH_3)C(O)(フェニル)$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)O(ブチル)$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)O(ブチル)$ 、またはインドリルであるか；

10

b) $-NHC(O)-B_1$ (ここで、 B_1 は、 $-CH_3$ 、プロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ブチルシクロヘキシル、 t -ブトキシ、フェノキシ、ベンゾフェノニル、ナフタレニル、メトキシナフタレニル、アントラセニル、または $-C(O)O(t\text{-ブチル})$ で適宜置換されていてもよいピペリジニルである)であるか；

c) $-NHC(O)-B_2$ (ここで、 B_2 は、ピペリジニル、フラニル、モルホリニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、キノリノニル、キノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾジオキシニル、フルオレノニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、またはピリミジニルであり、そのそれぞれが、 $-CH_3$ 、プロピル、ブチル、 $-NH_2$ 、 Cl 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)O(ブチル)$ および/またはピリジニルから独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換される)であるか；

20

d) $-NHC(O)CH_2-B_3$ (ここで、 B_3 は、 $-N(CH_3)_2$ 、フェニル、ピリジニル、またはメチルインドリルである)であるか；

e) $-NHS(O)_2-B_4$ (ここで、 B_4 は、フェニル、トリフルオロメチルフェニル、チオフェニル、ジメチルイソオキサゾリル、またはメチルイミダゾリルである)であるか；

f) $-NHC(O)NH-B_5$ (ここで、 B_5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、エチル、ブチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)O(エチル)$ 、 $-C(O)O(t\text{-ブチル})$ 、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ および/または $-O(シクロペンチル)$ から独立して選択される0から2個の置換基で置換されたフェニルである)であるか；

30

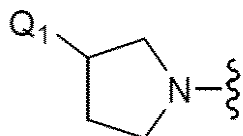
g) $-NHC(O)NH-B_6$ (ここで、 B_6 はピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、またはピリジニルであり、そのそれぞれが、 $-CH_3$ 、ブチル、 Br 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-S(エチル)$ および/または $-C(O)O(エチル)$ から独立して選択される0から2個の置換基で置換される)であるか；

h) $-NHC(O)NH-B_7$ (ここで、 B_7 はプロピル、クロロエチル、 C_{5-6} シクロアルキル、ベンジル、 $-CH_2CH_2-(フェニル)$ 、または $-CH_2-(フラニル)$ である)であるか；あるいは

40

v)

【化 6 6】



(ここで、 Q_1 は H 、 $-NH_2$ 、フェニル、 $-C(O)OH$ 、 $-NHC(O)(t\text{-ブチル})$ 、 $-NHC(O)(フェニル)$ 、 $-NHC(O)(トリフルオロメチルフェニル)$ 、 $-C(O)NH(フェニル)$ 、 $-C(O)NH(t\text{-ブチルフェニル})$ 、または $-NHC$

50

(O)NH(メチルチアゾリル)である]

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_3 はHである。

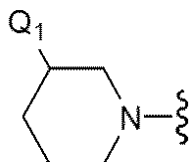
【0101】

実施態様の1つにおいて、式(I)

[式中:

Gは

【化67】



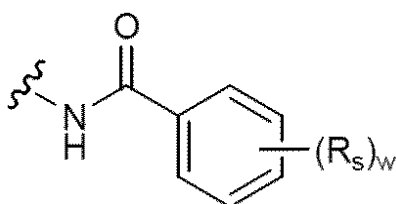
10

であり;

Q_1 は:

a)

【化68】



20

(ここで、各 R_s は独立して $-CH_3$;ブチル; $-CF_3$;ハロ; $-OH$; $-C(O)CH_3$; $-NHC(O)CH_3$; $-C(O)OCH_3$; $-C(O)OCH_2CH_3$; $-OCH_3$;プロポキシ; $-OCF_2CHF_2$; $-N(CH_3)_2$; $-S(O)_2CH_3$; $-NHC(O)O$ (ブチル); $-CH_2NHC(O)$ (*t*-ブチル);フェノキシ;ピロリル;チオフエニル;ピラゾリル;イミダゾリル;メチルオキサジアゾリル;トリアゾリル;テトラゾリル;メチルテトラゾリル;ピリジニル;ピリミジニル;ピリジノニル; $-CH_3$ 、 $-OH$ 、Fおよび/またはClから独立して選択される0個または1個以上の置換基で置換されたN-メチルピペリジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クロメノニル、またはフェニルであり;wは0、1、2、または3である)であるか;

30

b) $-NHC(O)NH-B_5$ (ここで、 B_5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、エチル、ブチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)O$ (エチル)、 $-C(O)O$ (*t*-ブチル)、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ および/または $-O$ (シクロペンチル)から独立して選択される0から2個の置換基で置換されたフェニルである)であるか;

c) $-NHC(O)NH-B_6$ (ここで、 B_6 は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、またはピリジニルであり、そのそれぞれが、 $-CH_3$ 、ブチル、Br、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-S$ (エチル)および/または $-C(O)O$ (エチル)から独立して選択される0から2個の置換基で置換される)である]

40

を有する化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_2 はH、F、Cl、 $-CH_3$ 、または $-CN$ である。好ましくは、 R_3 はHである。好ましくは、 R_5 はHである。好ましくは、 R_6 はHである。この実施態様の1つの例において、XはNであり、Yは CR_2 である。この実施態様の別の例の1つにおいて、Xは CR_2 であり、YはNである。

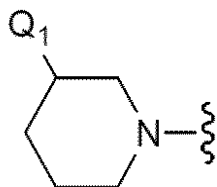
【0102】

実施態様の1つにおいて、式(I)

[式中:

Gは

【化 6 9】



であり；

Q_1 は：

a) $-NHCH(O)NH-B_5$ (ここで、 B_5 は、ハロ、 $-CH_3$ 、エチル、ブチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)O$ (エチル)、 $-C(O)O$ (t-ブチル)、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ および / または $-O$ (シクロペンチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換されたフェニルである) であるか；

10

b) $-NHCH(O)NH-B_6$ (ここで、 B_6 はピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、またはピリジニルであり、そのそれぞれが、 $-CH_3$ 、ブチル、 Br 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-S$ (エチル) および / または $-C(O)O$ (エチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換される) である]

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_2 は H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、または $-CN$ である。好ましくは、 R_3 は H である。好ましくは、 R_5 は H である。好ましくは、 R_6 は H である。この実施態様の 1 つの例において、 X は N であり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y は N である。

20

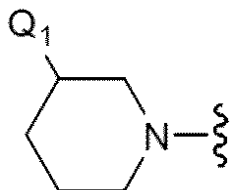
【0103】

実施態様の 1 つにおいて、式 (I)

[式中：

G は

【化 7 0】



30

であり；

Q_1 は $-NHCH(O)NH-B_6$ (ここで、 B_6 は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、またはピリジニルであり、そのそれぞれが、 $-CH_3$ 、ブチル、 Br 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、 $-S$ (エチル) および / または $-C(O)O$ (エチル) から独立して選択される 0 から 2 個の置換基で置換される) である]

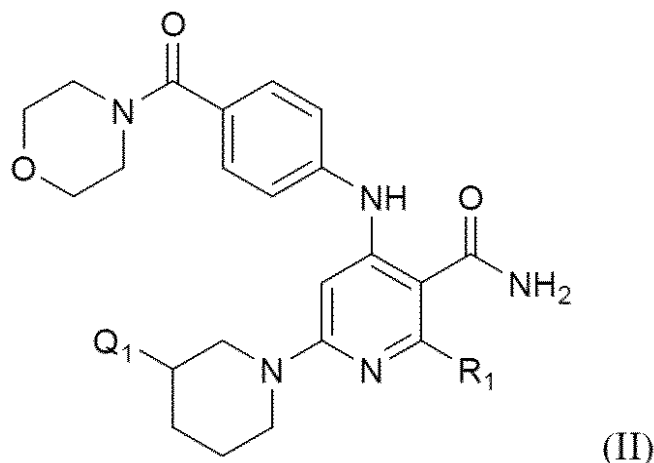
の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、 R_2 は H 、 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 、または $-CN$ である。好ましくは、 R_3 は H である。好ましくは、 R_5 は H である。好ましくは、 R_6 は H である。この実施態様の 1 つの例において、 X は N であり、 Y は CR_2 である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、 X は CR_2 であり、 Y は N である。

40

【0104】

実施態様の 1 つにおいて、式 (II)：

【化 7 1】



10

[式中、

R₁ は H または C₃ アルコキシであり；Q₁ は：H、-NH₂、-NHC(O)O-(t-ブチル)、-NHC(O)NH-B₈ であり；B₈ はフェニルまたはチアゾリルであり、そのそれぞれが 1 または 2 個のメチル基で適宜置換されていてもよい]

20

の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

【0105】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₁ が H である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

【0106】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₁ が -OR_a であり、R_a が H、アルキル、ヒドロキシアルキル、または -(CH₂)_n フェニル (ここで、該フェニルは 0 から 4 個の R_h で置換される) である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、R_a は C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 ヒドロキシアルキルである。適切なアルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルといった C₁ - 4 アルキル基である。

30

【0107】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₂ が H、F、Cl、Br、-CH₃、または -CN である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、R₂ は H、F、Cl、または Br である。より好ましくは、R₂ は H または F である。

【0108】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₃ が H である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

40

【0109】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₅ が H、ハロ、または -OCH₃ である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、R₅ は H、F、または -OCH₃ である。

【0110】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₅ が H である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

【0111】

実施態様の別の 1 つにおいて、R₆ が H である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

50

【0112】

実施態様の 1 つにおいて、X および Y の一方が N であり、X および Y の他方が C R₂ であり、R₂ がハロである式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。好ましくは、R₃ は H である。この実施態様の 1 つの例において、R₂ は F または Br である。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、X は N であり、Y は CF または CBr である。この実施態様のさらなる例において、Y は N であり、X は CF または CBr である。好ましくは、R₃ は H である。

【0113】

実施態様の 1 つにおいて、R₃ が H であり；X、Y、G、R₁、R₃、R₄、R₅、R₆、および s が前記の第 1 の態様と同義である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。

10

【0114】

実施態様の 1 つにおいて、R₁ が H または -OR_a であり；R_a が H、C₁-6 アルキル、C₁-6 ヒドロアルキル、または -(CH₂)_n フェニル（ここで、該フェニルは 0 から 4 個の R_h で置換され、各 R_h は -OH、-NH₂、C₁-6 アルキル、ハロ、C₁-6 ハロアルキル、C₁-6 アルコキシおよび / または C₁-6 ハロアルコキシから独立して選択される）である式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。この実施態様の 1 つの例において、R₁ は H、-OH、または C₁-4 アルコキシである。この実施態様の別の例の 1 つにおいて、R₁ は H である。好ましくは、R₃ は H である。

20

【0115】

合成方法

概して式 (I) の化合物は以下のスキームおよび当業者に周知の一般的な知識および / またはさらに続く実施例で記載される方法により製造することができる。溶媒、温度、圧力、および他の条件は当業者により容易に選択され得る。出発物質は市販のものであるか、当業者により容易に合成されるものである。例えば、中間体がコンビナトリアル技術に適した基を有する場合、化合物の製造にコンビナトリアル技術を用いてもよい。

【0116】

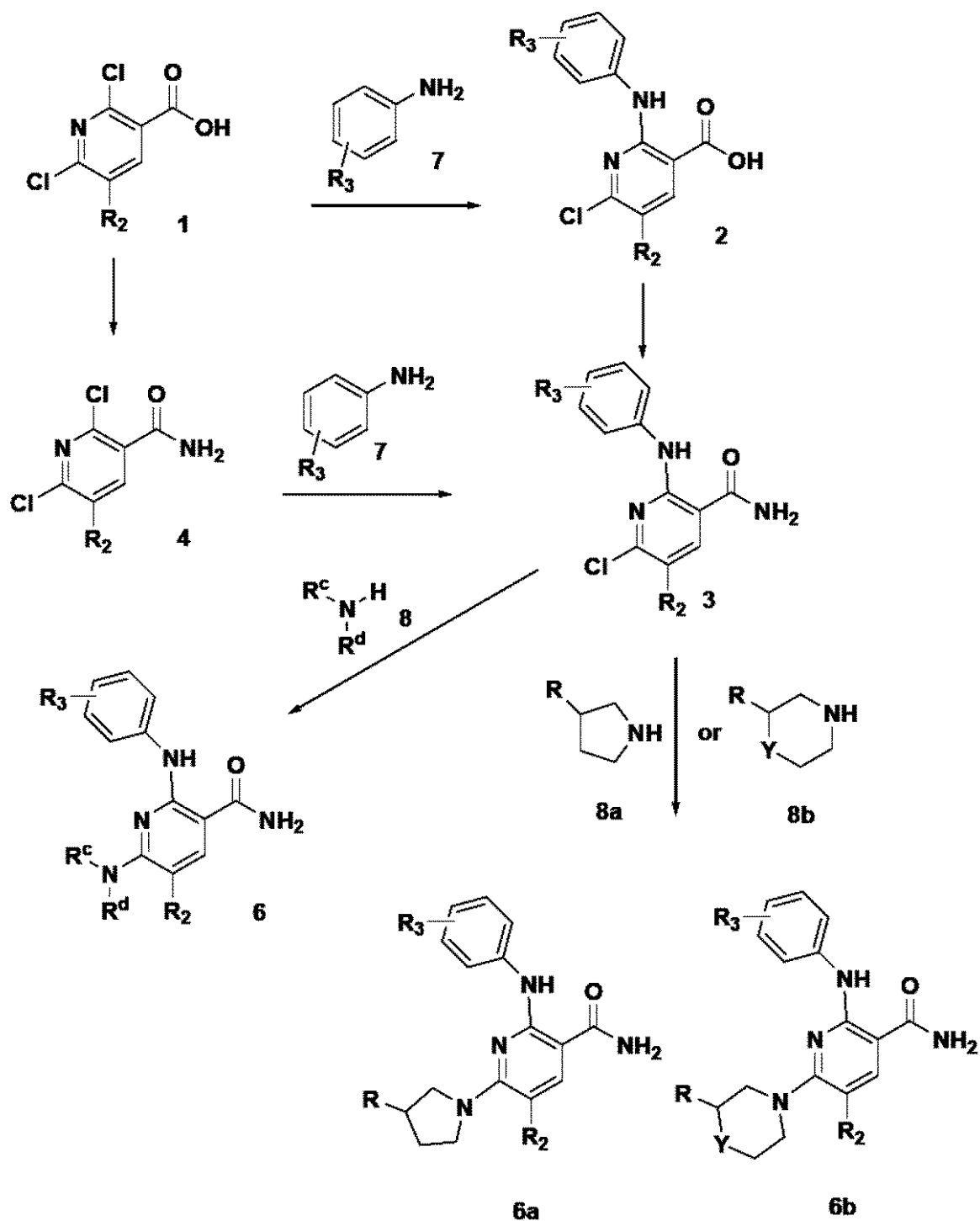
本発明の化合物の合成は、スキーム 1 から 3 に概説される方法を用いて行うことができる。

【0117】

30

【化 7 2】

スキーム 1



10

20

30

40

スキーム 1 に示されるように、市販の出発物質 2, 6 - ジクロロニコチン酸 1 を塩基の存在下、適切な置換アニリン 7 で処理することによりニコチン酸 2 が得られる。次いで、アンモニア、および市販の、または対応する酸塩化物の合成により得られる（オキサクロリドを用いる）様々なカップリング試薬を用い、該酸を 6 - クロロ - ニコチンアミド 3 に変換する。

【0118】

あるいは、反応の順序を逆転し、酸 1 をまずアミド 4 に変換し、次いで、塩基の存在下

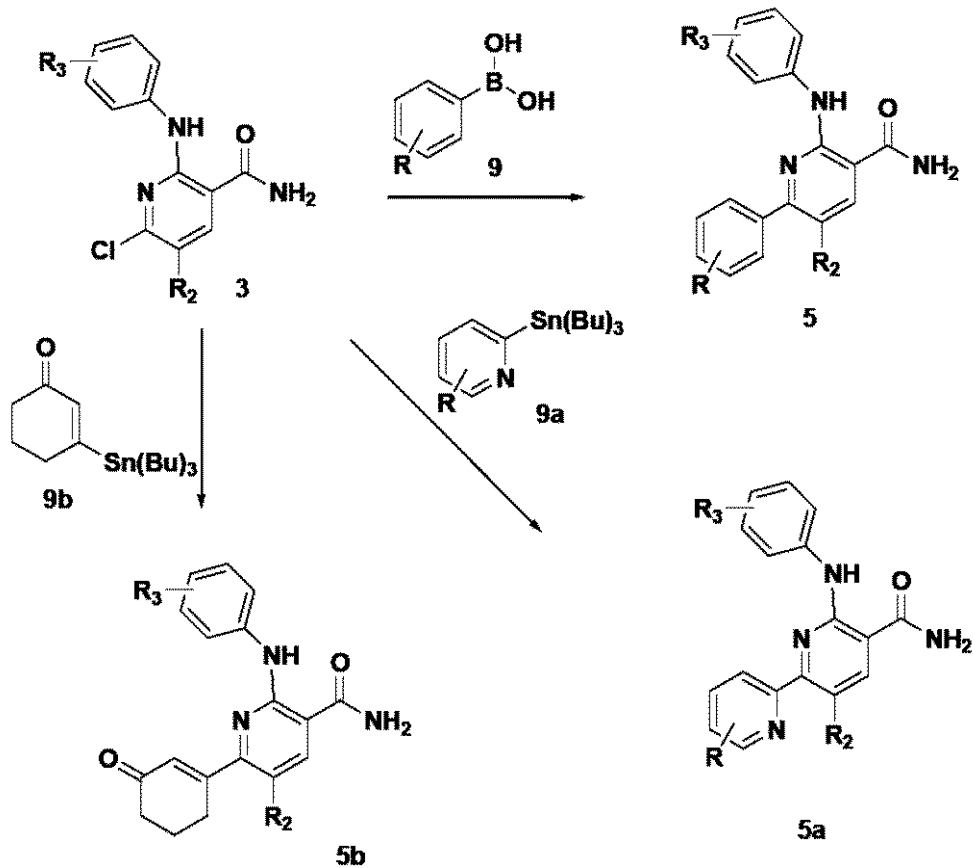
50

でアニリン 7 と反応させ、6 - クロロ - ニコチンアミド 3 を得てもよい。該 6 - クロロ - ニコチンアミド 3 を適切なアミン 8 と反応させると、目的の 6 - アミノ置換ニコチンアミド 6 が得られる。スキーム 1 に示されるように、該アミンは、環状アミンから置換環状アミンヘテロシクリル（ピロリジン 6 a、ピペリジン（Y が C である 6 b）、モルホリン（Y は O である 6 b）、またはピペラジン（Y が N である 6 b）など）の多岐に亘る。

【 0 1 1 9 】

【 化 7 3 】

スキーム 2



スキーム 2 に示されるように、6 - クロロ - ニコチンアミド 3 を、様々なアリールボロン酸 9（またはヘテロアリールボロン酸）を用いるような Pd 触媒鈴木カップリング反応条件下において置換し、対応する 6 - 置換ニコチンアミド 5 を得ることもできる。あるいは、9 a などのヘテロアリールスタンナン類によるスティルクロスカップリングを用いてもよい。既知のスタンナン類 9 b（Tet. Lett., 31 : 1837 - 1840（1990））を用いたカップリングにより 6 - 置換シクロヘキセン化合物 5 b が得られ、さらに製造することができる。

【 0 1 2 0 】

10

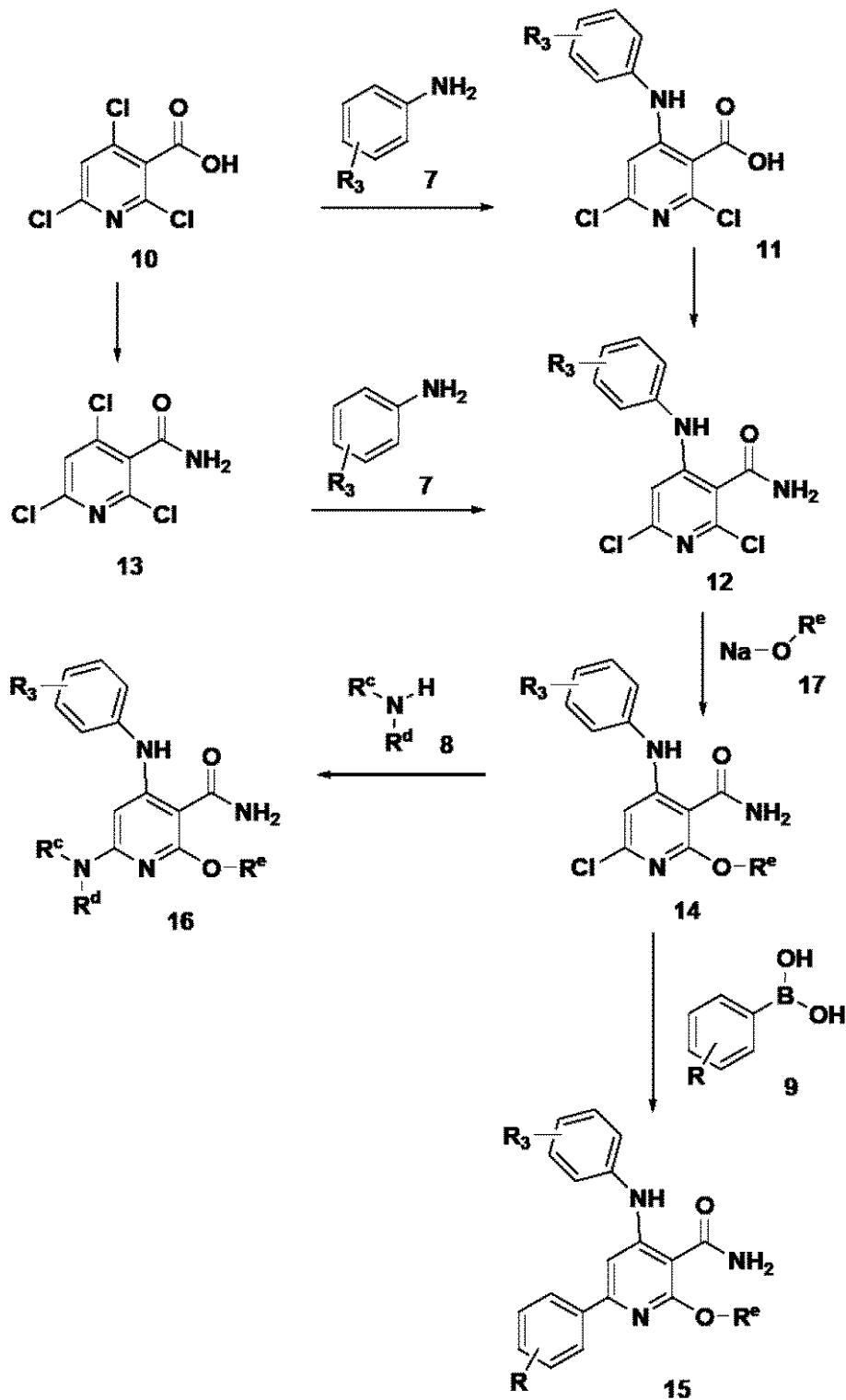
20

30

40

【化 7 4】

スキーム 3



異性体のニコチンアミド類はスキーム 3 に概説されるように、同様の方法を用いて合成される。かくして、ニコチン酸 10 を出発物質とし、文献的方法 (J. Med. Chem., 47: 2097 - 2109 (2004)) に従って合成し、塩基の存在下、適当なアニリン 7 で処理することにより、置換ニコチン酸 11 が得られる。該酸をアミド 12 に変換する。反応順序を逆転し、アミド 13 をまず合成し、次いでアニリン 7 と反応させ、同じ中間体 12 を得る。アミド 12 の 2 - クロロ置換体は、適当なアルコール 17 のナトリウム塩で置換することができ、対応するエーテル 14 が得られる。最後に、該 6 - クロロ - ニコチンアミド 14 を

適当なアミン 8 と反応させることにより、目的の 6 - アミノ置換ニコチンアミド 1 6 が得られる。該 6 - クロロ - ニコチンアミド 1 4 を環状アミンヘテロシクリル (8 a、および 8 b など) で処理することにより、スキーム 1 で述べたものに類似の対応する 6 - 置換ヘテロ環式化合物を得ることもできる。さらに、該 6 - クロロ - ニコチンアミド 1 4 は、ポロン酸 9 (またはスタンナン類 9 a / 9 b) を用いるような P d 触媒カップリング条件下で置換され、対応する 6 - 置換ニコチンアミド 1 5 が得られる。

【 0 1 2 1 】

有用性

本発明の化合物はキナーゼ (B t k を含む) の活性を調節する。本発明の化合物で調節され得るキナーゼ活性の別のタイプは、例えば、限定されないが、B M X、B t k、I T K、T X K および T e c などの T e c ファミリーのもの、ならびにそれらの変異体である。

10

【 0 1 2 2 】

かくして、式 (I) の化合物はキナーゼ活性の調節、特に B t k 活性の選択的な阻害に関連する病態の治療に有用である。かかる病態は、サイトカインのレベルが細胞内シグナリングの結果として調節される B 細胞介在疾患を含む。

【 0 1 2 3 】

本明細書中で用いられるように、用語「治療する」または「治療」は、例えば、疾患もしくは障害の発症を阻止もしくは遅延する、症状もしくは病状の完全もしくは部分的な減弱を達成する、および / または疾患もしくは障害および / またはその症状を緩和、改善、減弱もしくは治癒することを目的とした対策のような、応答性および予防的な対策のいずれかもしくはその両方を包含する。

20

【 0 1 2 4 】

B t k の選択的阻害剤としての活性の観点から、式 (I) の化合物は、サイトカインに関連する病態、例えば、限定されないが、クローン病および潰瘍性大腸炎といった炎症性疾患、喘息、移植片対宿主病、慢性閉塞性肺疾患；グレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬といった自己免疫疾患；骨吸収疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害といった骨破壊性障害；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病といった増殖性障害；固形腫瘍における新生血管障害、眼新生血管、および幼児性血管腫といった新生血管障害；敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷による神経変性疾患といった神経変性疾患、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、および H I V 感染およびサイトメガロウイルス性網膜炎、A I D S といった腫瘍およびウイルス性疾患の治療にそれぞれ有用である。

30

【 0 1 2 5 】

さらに具体的には、本発明の化合物で治療され得る特定の症状または障害は、限定されないが、例えば、肺炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植臓器対個体反応疾患、エンドトキシンによる炎症反応、結核、アテローム動脈硬化症、筋変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾細胞疾患；大量の好中球の浸潤を特徴とする疾患；リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎および別の関節炎の症状、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、移植片拒絶、感染による発熱および筋肉痛、感染による二次的な悪液質、骨髄形成、癒痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱 (pyresis)、インフルエンザ、骨粗鬆症、変形性関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷による神経変性疾患；新生血管障害、例えば固形腫瘍、眼新生血管、および幼児性血管腫；ウイルス性疾患、例えば急性肝炎ウイルス感染 (A 型肝炎、B 型肝炎

40

50

およびC型肝炎を含む)、HIV感染およびサイトメガロウイルス性網膜炎、AIDS、ARCまたは悪性腫瘍、およびヘルペス;脳卒中、心筋虚血、脳卒中、心臓発作による虚血、低酸素症(organ hypoxia)、血管過形成(vascular hyperplasia)、心臓および腎臓の再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンビン誘導性血小板凝集、内毒血症および/または毒素ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシダーゼシンターゼ-2に関連する症状、および尋常性天疱瘡である。好ましい治療方法は、症状がクローン病、および潰瘍性大腸炎、移植片拒絶、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡から選択されるものである。もしくは、好ましい治療方法は、症状が虚血再灌流障害、例えば脳卒中による脳虚血再灌流障害および心筋梗塞による心虚血再灌流障害から選択されるものである。別の好ましい治療方法は、症状が多発性骨髄腫であるものである。

10

【0126】

さらに、本発明のBtk阻害剤は、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2(PGHS-2、別名シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2))といった誘導型炎症性タンパク質の発現を抑制する。かくして、さらなるBtk-関連病態として、例えば、浮腫、痛覚消失、発熱および疼痛(例えば、神経筋疼痛、頭痛、癌性疼痛、歯痛および関節痛など)が挙げられる。本発明の化合物はまた、動物におけるウィルス感染(レンチウィルス感染、例えば、限定されないが、ウマ伝染性貧血ウィルス感染;またはレトロウィルス感染、例えば、ネコ免疫不全ウィルス、ウシ免疫不全ウィルス、ネコ免疫不全ウィルスおよびイヌ免疫不全ウィルス感染)の治療に用いられ得る。

20

【0127】

用語「Btk-関連病態」または「Btk-関連疾患または障害」が本明細書中で用いられる場合、それぞれは、上で同定された全ての病態を詳細な説明を繰り返すかのごとく包含し、ならびに、Btkキナーゼ活性により影響されるいずれの別の病態も包含するものとする。

【0128】

「治療上の有効量」は、単独または組み合わせでBtkを阻害するために投与された場合に効果的である本発明の化合物の量を含むと意図される。

【0129】

実施態様の1つにおいて、かかるBtkキナーゼ関連疾患の治療方法であって、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を治療が必要な対象に投与することを特徴とする方法が提供される。かかる病態の治療のために治療上の有効量が投与されてもよい。本発明の方法は、アレルギー性障害および/または自己免疫疾患および/または炎症性疾患、例えば、限定されないが、SLE、関節リウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症(MS)、移植片拒絶、1型糖尿病、膜性腎炎、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温暖凝集素症、エヴァンス症候群、溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病(HUS/TTP)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害(例えば、ギラン-バレー症候群)、尋常性天疱瘡、および喘息などの治療といったBtkキナーゼ関連病態の治療に用いられ得る。

30

40

【0130】

Btk関連病態の治療方法は、少なくとも1つの式(I)の化合物を単独またはそのそれぞれの組み合わせ、および/またはかかる病態の治療に有用な別の治療薬との組み合わせで投与することを特徴とする。治療上の有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物およびかかる病態の治療に適切な別の治療薬を投与してもよい。かくして、「治療上の有効量」は、Btkの阻害に有効な化合物の組み合わせの量も含むと意図される。化合物の組み合わせは、好ましくは相乗的組み合わせである。相乗的とは、例えば、Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22: 27-55 (1984)に記載されるように、化合物が組み合わせて投与された場合の効果(本願ではBtkの阻害)が、単独または単一の薬剤として投与された場合の相加的効果よりも大きい場合のことである。一般的に、相乗的効果は化合物の至

50

適濃度よりも下の濃度において最も明確に示される。相乗的組み合わせは、個々の成分に比べ、細胞毒性の軽減、抗 B t k 効果の増強、または他のいくつかの有益な効果をもたらし得る。

【 0 1 3 1 】

かかる別の治療薬の例は、例えば、コルチコステロイド、ロリブラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬 (C S A I D)、4 - 置換イミダゾ [1 , 2 - A] キノキサリン (米国特許番号第 4,200,750 号に開示) ; インターロイキン - 1 0、グルココルチコイド、サリチル酸塩、一酸化窒素、および他の免疫抑制剤 ; 核移行阻害剤 (デオキシスペルグアリン (D S G) など) ; 非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) (イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなど) ; ステロイド (プレドニゾンまたはデキサメタゾンなど) ; 抗ウイルス薬 (アパカビルなど) ; 抗増殖薬 (メトトレキセート、レフルノミド、F K 5 0 6 (タクロリムス、P R O G R A F (登録商標)) ; 細胞傷害性薬剤 (アザチオプリンおよびシクロホスファミドなど) ; T N F - 阻害剤 (テニダップ、抗 - T N F - 抗体または可溶性 T N F 受容体、およびラパマイシン (シロリムスまたは R A P A M U N E (登録商標)) またはその誘導体など) である。

10

【 0 1 3 2 】

前記の別の治療薬が本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、例えば、フィジシャンズ デスク リファレンス (Physicians ' Desk Reference (PDR)) で指示される量、または当業者により決定される量において用いられてもよい。本発明の方法において、かかる別の治療薬は本発明の化合物に先立って、同時に、または後に投与されてもよい。本発明はまた、B t k キナーゼ関連病態、例えば、前記のように、I L - 1、I L - 6、I L - 8、I F N および T N F - 介在性病態を治療することができる医薬組成物を提供する。

20

【 0 1 3 3 】

本発明の組成物は、前記の別の治療薬を含んでもよく、医薬製剤の分野で周知の技法により、例えば、一般的な固体もしくは液体の媒体もしくは希釈剤、ならびに目的の投与方法に適した種類の医薬的添加物 (例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、香料、など) を用いて製剤化してもよい。

【 0 1 3 4 】

実施態様の別の 1 つにおいて、治療における使用のための式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩が提供される。この実施態様において、治療における使用は、治療上の有効量の式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の投与を含んでもよい。

30

【 0 1 3 5 】

本発明はまた、アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療薬または予防薬の製造のための本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の使用を提供する。この実施態様では、薬剤の製造のための使用が、アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療または予防のための式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の投与を含んでもよい。

40

【 0 1 3 6 】

本発明はまた、癌の治療薬の製造のための本発明の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の使用を提供する。この実施態様では、薬剤の製造のための使用が、アレルギー性障害および / または自己免疫疾患および / または炎症性疾患の治療または予防のための式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩の投与を含んでもよい。

【 0 1 3 7 】

かくして、本発明は 1 つまたはそれ以上の式 (I) の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物をさらに包含する。

【 0 1 3 8 】

50

「医薬的に許容される担体」は、生物学的に活性な薬剤を動物、特に哺乳類に送達する分野において広く受け入れられている媒体を意味する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の種々の因子により製剤化される。これらは、例えば、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物を投与する対象；組成物の目的とする投与経路；および、目標の治療指標である。医薬的に許容される担体は水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに種々の固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性薬剤に加えて数多くの異なる賦形剤および添加剤を含むことができ、故にかかるさらなる賦形剤は当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤として、などのために製剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびその選択に関わる因子の記載は容易に入手可能な様々なソース、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (1985) などに見られ、引用によりその全体を本明細書中に取り込む。

10

【0139】

式(I)の化合物は治療の対象の病態に適したいずれの方法により投与されてもよく、それは標的特異的な治療の必要性または送達される薬剤の品質に依存する。一般的に、局所投与は皮膚関連疾患において好まれ、全身投与は癌性または前癌性の病態において好まれるが、別の送達方法も考慮される。例えば、化合物は、錠剤、カプセル剤、顆粒、粉剤、または液剤（例えばシロップ剤）により経口で；溶液、懸濁液、ジェル剤または軟膏により局所的に；舌下；口腔内；皮下、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射または点滴（例えば、滅菌された注射用水溶液もしくは非水性溶液もしくは懸濁液）により非経口で；吸入用スプレーなどにより経鼻的に；クリーム剤または軟膏などの剤形により局所的に；坐剤などの剤形により経直腸で；またはリポソーム製剤により投与されてもよい。無毒な、医薬的に許容される媒体または希釈剤を含んだ投与単位剤形を投与してもよい。該化合物は即放または持続放出に適した投与剤形で投与されてもよい。即放性または持続放出性は、適切な医薬製剤、または、特に持続放出性の場合、皮下プラントもしくは浸透圧ポンプなどの装置により達成可能である。

20

【0140】

局所投与のための組成物の例は、Plastibase（ポリエチレンでゲル化したミネラル油）などである。

【0141】

経口投与のための組成物の例は、例えば、増量のための結晶セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および当業者に周知のものといった甘味料もしくは香料を含んでもよい懸濁液；ならびに、例えば、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／または乳糖および／または当業者に周知のものなどの別の賦形剤、結合剤、エクステンダー、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤を含んでもよい即放性錠剤である。本発明の化合物はまた、例えば、成形、圧縮、もしくは凍結乾燥された錠剤を用いた舌下および／または口腔内投与により経口で送達されてもよい。組成物の例は、マンニトール、乳糖、ショ糖、および／またはシクロデキストリンといった速溶解性の希釈剤を含み得る。高分子賦形剤、例えば、セルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）；粘膜への接着を補助する賦形剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（SCMC）および／または無水マレイン酸共重合体（例えば、Gantrez）；ならびに放出制御のための試薬、例えばポリアクリル酸共重合体（例えば、Carbopol 934）もまた、かかる製剤に含まれ得る。製造および使用を簡便にするために、滑沢剤、滑剤、香料、着色料および安定化剤もまた、添加されてもよい。

30

40

【0142】

経鼻用エアロゾルまたは吸入投与のための組成物の例は、例えば、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、吸収および／または生物学的利用能を増強する吸収促進剤、および／または当業者に周知のものなどの別の溶解剤もしくは分散剤を含んでもよい。

50

【0143】

非経口投与のための組成物の例は注射用溶液または懸濁液であり、これらは、例えば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンガー液、等張塩化ナトリウム溶液、または別の適切な分散剤、湿潤剤もしくは懸濁剤（例えば、合成モノもしくはジグリセリド、および脂肪酸（オレイン酸など））を含んでいてもよい。

【0144】

直腸投与のための組成物の例は坐剤であり、これらは、例えば、適切な非刺激性の賦形剤（ココアバター、合成グリセリドエステル類もしくはポリエチレングリコールなど）を含んでいてもよく、通常の温度において固体であるが、直腸腔で液化および／または溶解し、薬剤を放出する。

10

【0145】

本発明の化合物の治療上の有効量は当業者により決定されてもよく、哺乳類の投与量の例は、例えば、1日当たり活性薬剤が約0.05から1000mg/kg体重；1-1000mg/kg体重；1-50mg/kg体重；5-250mg/kg体重；250-1000mg/kg体重であり、単回投与、または1日当たり1から4回の分割された個々の投与剤形において投与されてもよい。いずれの特定の対象における具体的な投与量および投与回数は様々な因子、例えば、用いられる特定の化合物の活性、該化合物の代謝的安定性および作用の持続時間、対象の種、年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食事、投与経路および投与時間、排出速度、薬剤の組み合わせ、特定の病態の重篤度などに依存する。好ましい治療対象は、例えば動物であり、最も好ましくはヒトならびにイヌ、ネコ、ウマなどの家畜といった哺乳類である。故に、用語「患者」が本明細書中で用いられる場合、該用語はBtk酵素量の仲介により冒された全ての対象、もっとも好ましくは哺乳類を含むと意図される。

20

【0146】

下記の「実施例」で具体的に述べられる式(I)の化合物の例を、以下の1つまたはそれ以上のアッセイにより評価した。

【0147】

好ましい式(I)の化合物は、ヒト組み換えBtk酵素アッセイにより測定されるように、10μM、例えば0.001から10μMのIC₅₀においてBtk酵素を阻害する。より好ましくは、2μM未満、例えば0.001から2μMのIC₅₀においてBtk酵素を阻害する。

30

【0148】

(生物学的アッセイ)

ヒト組み換えBtk酵素アッセイ

V字底384-ウェルプレートに試験化合物、ヒト組み換えBtk(1nM、Invitrogen Corporation)、蛍光標識ペプチド(1.5μM)、ATP(20μM)、およびアッセイバッファー(20mM HEPES pH7.4、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35および4mM DTT/1.6% DMSO)を加え、総体積を30μLとした。室温で60分間インキュベーション後、各サンプルに、45μLの35mM EDTAを加えることにより反応を完了した。蛍光基質とリン酸化生成物を電気泳動で分離することにより、該反応混合物をCaliper LABCHIP(登録商標)3000(Caliper, Hopkinton, MA)で分析した。酵素不含コントロール反応物(100%阻害)および阻害剤不含コントロール(0%阻害)と比較することにより、阻害データを算出した。キナーゼ活性の50%の阻害に必要な濃度(IC₅₀)を求めるために、用量反応曲線を作成した。化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し(濃度10mM)、11種類の濃度において評価した。

40

【0149】

このアッセイを用い、非曲線回帰分析による下記のIC₅₀を決定し、米国公開番号第2007/0078136号および米国公開番号第2008/0045536に開示されるいくつかの化合物のものと比較した。

50

【0150】

マウス脾臓B細胞増殖アッセイ

B a l b / c マウス (< 12 週 齢) の脾臓を篩過してすりつぶし、R B C 溶解バッファ (Sigma - Aldrich Chemical Co、St. Louis、MO) により脾細胞から赤血球を除去した。ナイロンウールカラム (Wako、Richmond、VA) でインキュベートすることにより、T 細胞を枯渇した。かくして得られた脾臓 B 細胞は、F A C S で分析した結果、通常 > 90 % C D 19⁺ であった。B 細胞 (ウェルあたり 1×10^5 細胞) を、10 % 熱非働化ウシ胎児血清 (F C S、Summit Biotechnology、Fort Collins、CO)、1 % L - グルタミン (Invitrogen)、50 μ g / m l ゲンタマイシン (Invitrogen) および 5×10^{-5} M - メルカプトエタノール (Sigma - Aldrich) / R P M I 1640 (Invitrogen、Grand Island、NY) で段階希釈した96 - ウェル平底プレート内の化合物 (トリプリケート) に加えた。細胞を10 μ g / m l の A f f i n i p u r e F (a b ')₂ フラグメント ヤギ抗 - マウス I g G I g M (Jackson ImmunoResearch、West Grove、PA) で刺激した。培養細胞を72時間インキュベートし、最後の6時間、1 μ C i / ウェルの³ [H] - チミジン (PerkinElmer) でパルス標識し、P a c k a r d セルハーベスター (PerkinElmer、Boston、MA) で細胞を回収し、液体シンチレーション (Packard TopCount NXT (PerkinElmer)) でカウントした。

【0151】

ヒト扁桃腺B細胞増殖アッセイ

通常の扁桃腺摘出を受けた患者から扁桃腺を切除した。扁桃腺組織を細かく刻み、篩過してつぶし、単核細胞をフィコール密度勾配法 (リンパ球分離メディウム ; Mediatech Inc.、Herndon、VA) により単離した。羊赤血球 (S R B C、Colorado Serum Company、Denver、CO) とロゼット形成させることにより、T 細胞を単核細胞から枯渇した。この方法により得られる扁桃腺 B 細胞は、F A C S で分析した結果、通常 > 95 % C D 19⁺ であった。B 細胞 (ウェルあたり 1×10^5 細胞) を、10 % 熱非働化ウシ胎児血清 (F C S、Summit Biotechnology、Fort Collins、CO)、抗生剤 / 抗真菌剤 (Invitrogen、1 : 100 希釈で使用) およびゲンタマイシン (Invitrogen、5 μ g / m l) / R P M I 1640 (Invitrogen、Grand Island、NY) で段階希釈した96 - ウェル平底プレート内の化合物 (トリプリケート) に加えた。細胞を40 μ g / m l A f f i n P u r e F (a b ')₂ フラグメント ヤギ抗 - ヒト I g G + I g M (Jackson ImmunoResearch、West Grove、PA) / 0 . 2 m L (総体積) で刺激した。培養細胞を72時間インキュベートし、最後の6時間、1 μ C i / ウェルの³ [H] - チミジン (PerkinElmer) でパルス標識し、P a c k a r d セルハーベスター (PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ) で細胞を回収し、液体シンチレーション (Packard TopCount NXT (PerkinElmer)) でカウントした。代表的な化合物の I C₅₀ 値を表3に示す。

【0152】

B t k リン酸化アッセイ

R a m o s 細胞 ($\sim 6 \times 10^6$ 細胞 / m l) を、B t k 阻害剤の存在下、1時間37 でインキュベートし、50 μ g / m L の抗 - ヒト I g M + I g G (F (a b ')₂ フラグメント (Jackson ImmunoResearch、カタログ#109 - 006 - 127) により正確に2分間37 で刺激した。細胞懸濁液に等量の予め暖めておいた B D P h o s F l o w F i x b u f f e r I (BD Biosciences、カタログ番号557870) を加えることにより、細胞を直ちに固定した。37 で10分間インキュベート後、細胞を1回3 m L の F A C S 洗浄バッファ (1 % F B S / P B S) で洗浄し、0 . 5 m L の冷 B D (登録商標) P h o s f l o w P e r m B u f f e r I I I (BD Biosciences、カタログ番号558050) を加え、氷上で30分間インキュベートすることにより膜透過処理を行った。細胞をさらに2回3 m L の B D F A C S w a s h i n g b u f f e r で洗浄し、100 μ L の F A C S 洗浄バッファに再懸濁し、20 μ L A l e x a 647 抗 - B t k (p Y 5 5 1) (BD Biosciences、カタログ番号558134) で染色し、遮光し、室温で30分間インキュベートし、3 m l の F A C S 洗浄バッファで1回洗浄した。細胞を400 μ l の F A C S 洗浄

バッファーで洗浄し、FACS Calibur (BD Biosciences) により分析した。Alexa 647 (FL-4) 蛍光強度の中央値 (MFI) データを収集し、阻害の算出に用いた。

【0153】

Ramos FLIPR (登録商標) アッセイ

Ramos RA1 B細胞 (ATCC CRL-1596、密度 2×10^6 細胞/ml / 50 mM HEPES (Invitrogen 15630-130)、0.1% BSA (Sigma A8577) / フェノールレッド不含 RPMI (Invitrogen 11835-030) に、半分量のカルシウム負荷バッファー (プロベネシド感受性アッセイ用 BD パルクキット、#640177) を加え、遮光し、室温で1時間インキュベートした。色素負荷細胞を沈殿させ (Beckmann GS-CKR、1200 rpm、室温、5分間)、室温で50 mM HEPES、10% FBS / フェノールレッド不含 RPMI に密度が 1×10^6 細胞/ml となるよう懸濁した。この一部 (150 μ l、150,000 / ウェル) を96ウェルポリ-D-リジンコートアッセイプレート (BD 354640) に播種し、簡単に遠心した (Beckmann GS-CKR、800 rpm、5分間、中断なし)。50 μ l の化合物希釈液 / 0.4% DMSO / フェノールレッド不含 RPMI + 50 mM HEPES + 10% FBS をウェルに加え、プレートを遮光して1時間室温でインキュベートした。カルシウムレベルの測定前に、アッセイプレートを上記のように簡単に遠心した。

【0154】

FLIPR (登録商標) 1 (Molecular devices) を用い、1x HBSS (Invitrogen 14025-076)、50 mM HEPES、0.1% BSA で希釈した50 μ l の200 μ g/ml F(ab')₂ 抗IgM / IgG (Jackson ImmunoResearch 109-006-127) を加えることにより細胞を刺激した。細胞内カルシウム濃度の変化を180秒間測定し、%阻害をF(ab')₂ 抗IgM / IgG のみの存在下におけるカルシウムのピークレベルと比較して決定した。

【0155】

NFAT-bla RA1 レポーターアッセイ

NFAT 応答エレメント (NFAT-bla RA1、Invitrogen、K1434) の制御下において、ラクタマーゼレポーター遺伝子を安定的に組み込んだRamos B細胞 (密度 100×10^3 細胞/ウェル) を試験化合物と共に37℃で30分間インキュベートし、2.5 μ g/ml のF(ab')₂ 抗ヒトIgM (Jackson ImmunoResearch、109-006-129) で4.5時間、37℃で刺激した。刺激後、Live BLazer (登録商標) - FRET B/G substrate (CCF2/AM、またはCCF4/AM、Invitrogen) を各ウェルに加え、遮光し、室温で90分間インキュベートした。アッセイプレートをLJL Analystで分析し、基質を含む培地のみからのブランク (細胞なし) から差し引かれた生発光値を得た。460 nm / 530 nm 発光比 (励起405 nm) を刺激量の算出に用いた。

【0156】

(実施例)

以下の実施例により本発明はさらに詳細に定義される。実施例は説明する目的にのみ提供されると理解されるべきである。前記の議論および実施例により当業者は本発明の本質的な特徴を確認し、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本発明を様々な使用および条件に適用するために様々な改変および変更を加えることができる。その結果として、本発明は以下の実施例で限定されることはなく、付属の請求項により定義される。

略語

CH₂Cl₂ : ジクロロメタン

DEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMF : ジメチルホルムアミド

EDC : 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩

EtOH : エタノール

h . : 時間

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメ
チルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H C l : 塩酸

H O B T : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

M e O H : メタノール

m i n . : 分

N a H : 水素化ナトリウム

N a O H : 水酸化ナトリウム

N B S : N - ブロモスクシンイミド

10

P d (P h ₃) ₄ : パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン

r t . : 室温

t - ブチル : 3 級ブチル

T F A : トリフルオロ酢酸

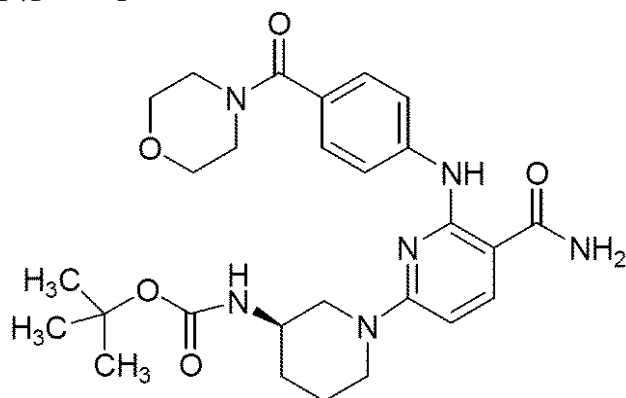
T H F : テトラヒドロフラン

【 0 1 5 7 】

実施例 1

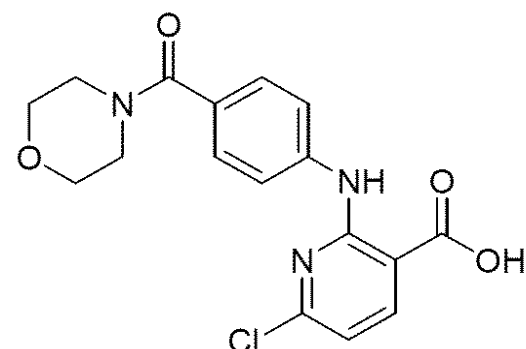
(R) - t e r t - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カル
ボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート
【 化 7 5 】

20



30

A . 6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン
酸
【 化 7 6 】



40

(4 - アミノフェニル) (モルホリン) メタノン (9 . 0 2 g 、 4 3 . 8 m m o l) の
T H F (2 0 m L) 懸濁液にリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (6 6 . 7 m L 、
6 6 . 7 m m o l 、 1 M の T H F 溶液) を窒素下、 - 7 8 ° C で 1 5 分間かけて滴下して加
えた。反応混合物を - 7 8 ° C で 1 時間攪拌した。得られた茶色の溶液に 2 , 6 - ジクロロ
ニコチン酸 (4 g 、 2 0 . 8 3 m m o l) の T H F (1 2 m L) 溶液を - 7 8 ° C で滴下し
て加えた。反応混合物をドライアイス浴から取り出し、室温で終夜攪拌した。生じた暗色

50

の固形物を少量の T H F で洗浄して表面の (4 - アミノフェニル) (モルホリノ) メタノンを除去し、次いで、水および 1 8 m l の 6 N H C l (p H 2) を加えた。該固形物を濾取し、得られたピンク色の濾過ケーキが白色の粉末となり、濾液が無色になるまで水 (~ 1 L) で洗浄した。M e O H および C H ₂ C l ₂ を用いて該濾過ケーキをフラスコに移し、M e O H を用いてロータリーエバポレーターで乾燥し、6 . 6 0 g の 6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン酸を白色の固形物として得た。

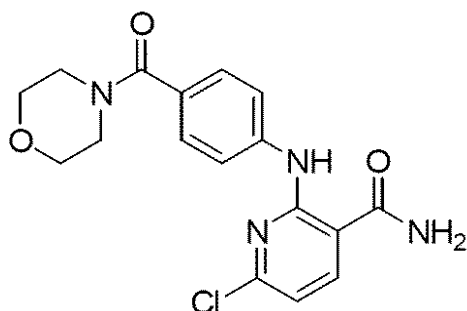
LCMS: (M+H)⁺ = 362.02, 364.03 (Cl pattern).

【 0 1 5 8 】

B . 6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン
アミド

10

【化 7 7 】



20

6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン酸 (6 . 6 0 g 、 1 8 . 2 4 m m o l) 、 N H ₄ O H (4 0 . 1 m L 、 2 0 . 0 7 m m o l) 、 および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (3 . 5 4 g 、 2 7 . 4 m m o l) の D M F (4 0 m L) 溶液に H A T U (1 3 . 8 7 g 、 3 6 . 5 m m o l) を室温で加えた。溶液は濁ったが、H A T U を加えると最終的には透明となった。反応は 1 時間で完了した。反応混合物を 1 0 % L i C l で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機抽出物を 1 0 % L i C l 、水で 2 回洗浄し、濃縮した。淡黄色の固形物を C H ₂ C l ₂ でトリチュレートし、3 . 8 g を得た。2 回目のトリチュレートで 1 . 9 5 g 、3 回目のトリチュレートで 4 6 2 m g を得た。合わせて 6 . 2 g の 6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドが得られた。

30

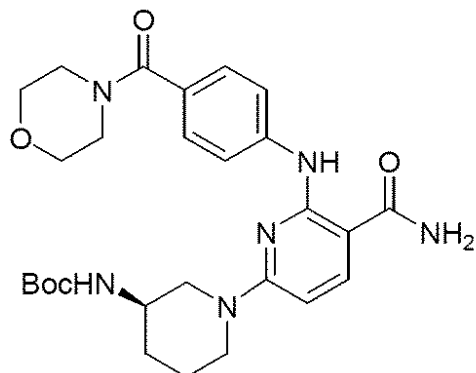
LCMS: (M+H)⁺ = 361.03, 362.95 (Cl pattern).

【 0 1 5 9 】

C . (R) - t e r t - ブチル - 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

ト

【化 7 8 】



40

(R) - t e r t - ブチルピペリジン - 3 - イルカルバメート (4 1 6 m g 、 2 . 0 7 9 m m o l) 、 6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (5 0 0 m g 、 1 . 3 8 6 m m o l) 、 および N , N - ジイソプロピル

50

エチルアミン (0.484 mL、2.77 mmol) の N - メチル - 2 - ピロリジノン (3 mL) 溶液を 120 で終夜加熱した。該反応混合物を水で希釈した。灰色の沈殿を濾取し、該固形物をクロマトグラフィ (ISCO、5% NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂、40 g + 12 g のスタックシリカゲルカラム) で精製し、485 mg の (R) - tert - ブチル - 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを黄色の固形物として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 525.20. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.19 (1 H, s), 7.70 (2 H, d, J=8.81 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.39 (2 H, d, J=8.56 Hz), 6.14 (1 H, d, J=9.06 Hz), 5.50 (2 H, s), 4.59-4.67 (1 H, m), 3.93-4.02 (1 H, m), 3.83-3.92 (1 H, m), 3.70 (8 H, br s), 3.39-3.51 (1 H, m), 3.25-3.37 (1 H, m), 1.92-2.04 (1 H, m), 1.72-1.84 (1 H, m), 1.45 (9 H, s).

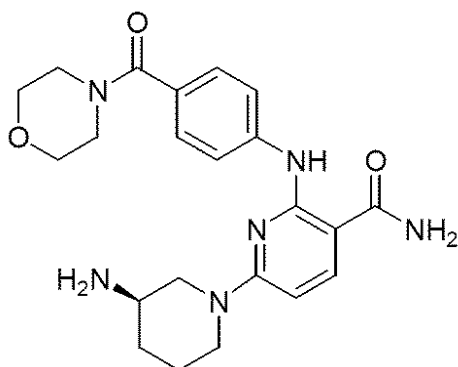
10

【0160】

実施例 2

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 79】



20

(R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (1.7 g) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液を 3 mL の TFA で処理し、室温で 2 時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、1 N NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。得られた有機層を濃縮し、1.367 g の (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを淡黄色の固形物として得た。

30

LCMS: (M+H)⁺ = 425.08. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.21 (1 H, s), 7.71 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.56 Hz), 6.06 (1 H, d, J=8.80 Hz), 5.62 (2 H, s), 4.19 (1 H, d, J=9.57 Hz), 4.06-4.14 (1 H, m, J=13.35 Hz), 3.59-3.79 (8 H, m), 3.03-3.13 (1 H, m), 2.78-2.92 (2 H, m), 1.95-2.06 (1 H, m), 1.73-1.86 (1 H, m), 1.51-1.64 (1 H, m), 1.30-1.46 (1 H, m).

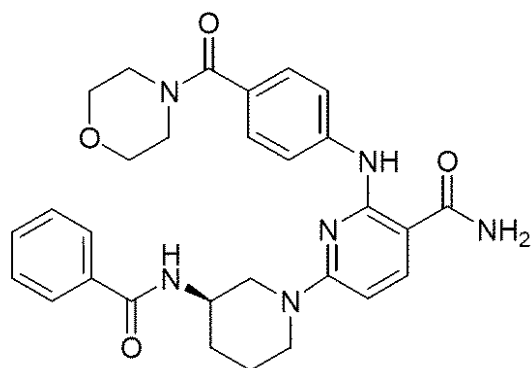
【0161】

40

実施例 3

(R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 8 0】



10

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (27.5 mg、0.065 mmol) および Et₃N (0.014 mL、0.097 mmol) の THF (2 mL) 溶液に塩化ベンゾイル (10.93 mg、0.078 mmol) を加えた。該反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、CH₂Cl₂ で 2 回抽出し、分離し、濃縮した。残渣を ISCO (100 % 酢酸エチル、12 g カラム) で精製し、24 mg の (R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを白色の固形物として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 529.38. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.22 (1 H, s), 7.66 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.59-7.64 (2 H, m), 7.53 (1 H, d, J=9.06 Hz), 7.42-7.49 (1 H, m), 7.37 (1 H, d, J=7.81 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.56 Hz), 6.55 (1 H, d, J=6.80 Hz), 6.11-6.18 (1 H, m), 5.60 (2 H, s), 4.17-4.28 (1 H, m), 3.86-3.94 (1 H, m), 3.53-3.83 (11 H, m), 1.96-2.06 (1 H, m), 1.88-1.95 (1 H, m), 1.74-1.85 (1 H, m), 1.67-1.73 (1 H, m).

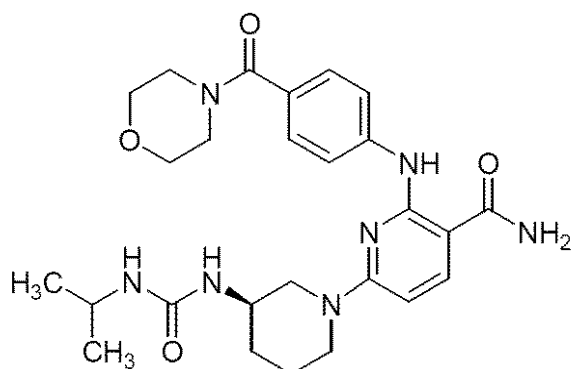
20

【 0 1 6 2】

実施例 4

(R) - 6 - (3 - (3 - イソプロピルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 8 1】



40

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (35 mg、0.082 mmol) の THF (2 mL) 溶液に 2 - イソシアネートプロパン (14.03 mg、0.165 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、分離し、濃縮した。残渣を精製し (ISCO、5 % NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂、40 g シリカゲルカラム)、30.2 mg の (R) - 6 - (3 - (3 - イソプロピルウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを薄黄色の固形物として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 510.34. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.20 (1 H, s), 7.68 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.37 (2 H, d, J=8.56 Hz), 6.08 (1 H,

50

d, J=8.81 Hz), 5.61 (2 H, s), 4.58 (1 H, d, J=7.05 Hz), 4.37 (1 H, d, J=7.81 Hz), 3.58-3.93 (12 H, m), 3.31-3.43 (1 H, m), 3.20 (1 H, dd, J=12.97, 7.68 Hz), 1.85-1.98 (1 H, m), 1.66-1.76 (1 H, m), 1.46-1.60 (2 H, m), 1.11 (6 H, d, J=6.55 Hz).

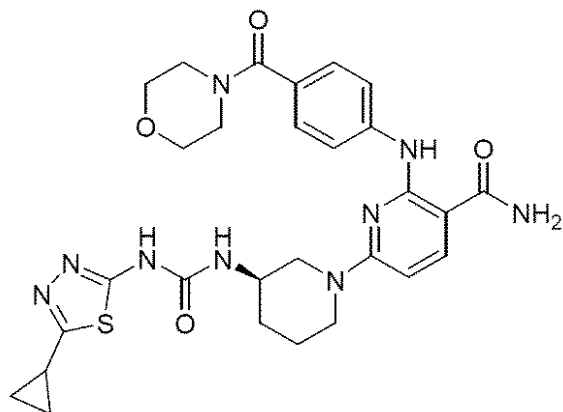
【0163】

実施例 5

(R)-6-(3-(3-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド

【化82】

10



20

(R)-6-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド(40 mg、0.094 mmol)、フェニル5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルカルバメート(29.5 mg、0.113 mmol)、およびEt₃N(0.016 mL、0.113 mmol)のCH₂Cl₂(2 mL)溶液を室温で終夜撹拌した。該反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、水で洗浄し、濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した。生成物を含むフラクションを回収し、飽和NaHCO₃で中和し、CH₂Cl₂で抽出し、分離し、濃縮し、28 mgの(R)-6-(3-(3-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ウレイド)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミドを薄ピンク色の固形物として得た。

30

LCMS: (M+H)⁺ = 592.18. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-MIX) ppm 11.09 (1 H, s), 7.59 (2 H, d, J=8.79 Hz), 7.55 (1 H, d, J=9.23 Hz), 7.24-7.28 (2 H, m), 6.04 (1 H, d, J=8.79 Hz), 3.93 (1 H, dd, J=13.18, 3.08 Hz), 3.73-3.86 (2 H, m), 3.53 (7 H, d, J=6.15 Hz), 3.31-3.41 (1 H, m), 3.22-3.31 (2 H, m), 2.11-2.21 (1 H, m), 1.90-2.00 (1 H, m), 1.67-1.79 (1 H, m), 1.51-1.65 (2 H, m), 1.03-1.12 (2 H, m), 0.89-0.96 (2 H, m).

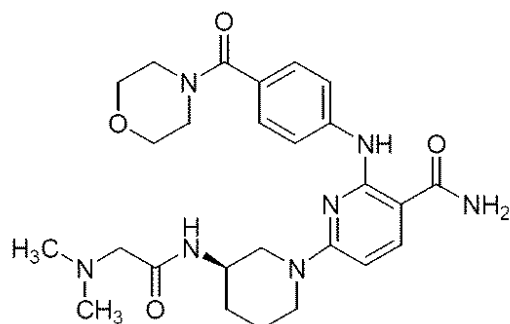
【0164】

実施例 6

(R)-6-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)ピペリジン-1-イル)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド

40

【化 8 3】



10

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (40 mg、0.094 mmol)、2 - (ジメチルアミノ) 酢酸 (19.43 mg、0.188 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.033 mL、0.188 mmol)、および HATU (71.7 mg、0.188 mmol) の DMF 溶液を室温で 1 時間撹拌した。該反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、分離し、濃縮した。残渣を精製し (ISCO、5% NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2 、40 g シリカゲルカラム)、20 mg の (R) - 6 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを薄黄色の固形物として得た。

20

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 510.40$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 11.21 (1 H, s), 7.69 (2 H, d, $J=8.56$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=9.06$ Hz), 7.37 (2 H, d, $J=8.56$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J=7.81$ Hz), 6.12 (1 H, d, $J=8.81$ Hz), 5.60 (1 H, s), 3.96 (1 H, dd, $J=13.22, 3.15$ Hz), 3.78 - 3.88 (1 H, m), 3.60 - 3.78 (8 H, m), 3.41 - 3.56 (2 H, m), 2.92 (2 H, s), 2.22 (6 H, s), 1.65 - 2.03 (4 H, m).

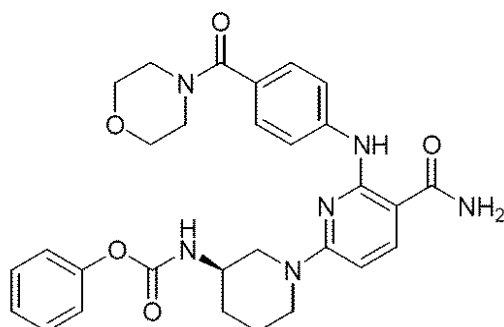
【0165】

実施例 7

(R) - フェニル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

【化 8 4】

30



(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (140 mg、0.330 mmol) および Et_3N (0.069 mL、0.495 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 懸濁液にフェニルカルボノクロリデート (51.6 mg、0.330 mmol) を 0 で加え、10 分間撹拌した。該反応混合物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出し、分離し、濃縮した。残渣を精製し (ISCO、100% 酢酸エチル、12 g シリカゲルカラム)、93 mg の (R) - フェニル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを白色の固形物として得た。

40

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 545.31$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 11.20 (1 H, s), 7.69 (2 H, d, $J=8.79$ Hz), 7.50 (1 H, d, $J=8.79$ Hz), 7.31 - 7.39 (4 H, m, $J=7.9$

50

1、7.91 Hz), 7.19 (1 H, t, J=7.47 Hz), 7.08 (2 H, d, J=7.47 Hz), 6.10 (1 H, d, J=8.79 Hz), 5.64 (1 H, s), 5.35 (1 H, d, J=7.47 Hz), 5.30 (1 H, s), 4.03 (1 H, dd, J=12.96、2.86 Hz), 3.78 - 3.91 (1 H, m), 3.64 (7 H, s), 3.38 - 3.53 (2 H, m), 1.98 - 2.12 (1 H, m), 1.76 - 1.87 (1 H, m), 1.63 - 1.76 (1 H, m), 1.19 - 1.34 (1 H, m).

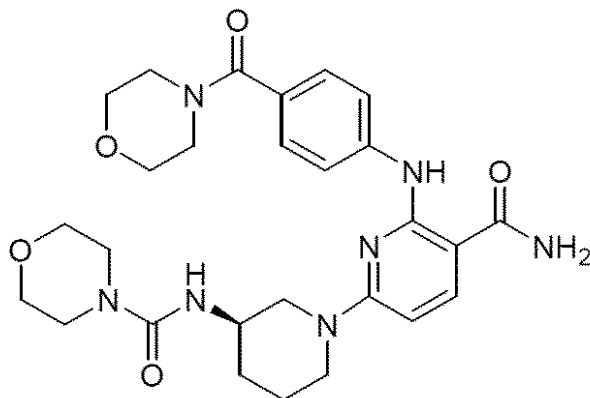
【0166】

実施例 8

(R) - N - (1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシアミド

10

【化 8 5】



20

(R) - フェニル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (30 mg、0.055 mmol)、モルホリン (7.20 mg、0.083 mmol)、および Et₃N (0.012 ml、0.083 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) を 50 で終夜加熱した。該反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃ および水で洗浄し、濃縮した。残渣を prep-HPLC で精製し、生成物を含むフラクションを回収し、飽和 NaHCO₃ で中和し、CH₂Cl₂ で抽出し、分離し、濃縮し、13.5 mg の (R) - N - (1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシアミドを薄黄色の固形物である遊離塩基として得た。

30

LCMS: (M+H)⁺ = 538.26. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.25 (1 H, s), 7.69 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.79 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.35 Hz), 6.15 (1 H, d, J=9.23 Hz), 5.58 (1 H, s), 4.76 (1 H, d, J=6.15 Hz), 3.88 - 3.97 (1 H, m), 3.79 - 3.85 (1 H, m), 3.50 - 3.78 (15 H, m), 3.14 - 3.29 (4 H, m), 1.88 - 1.97 (1 H, m), 1.70 - 1.81 (2 H, m), 1.61 - 1.69 (1 H, m).

【0167】

実施例 9

(R) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (フェニルスルホンアミド) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

40

NC(=O)c1cc(N2CCN(C2)C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)N4CCOCC4=N5C(=O)c6ccc(NC7=CC=CC=C7)cc65)nc1

20

LCMS : (M+H)⁺ = 465.40. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.13 (1 H, s), 7.84 - 7.90 (2 H, m), 7.58 - 7.63 (2 H, m), 7.54 - 7.57 (1 H, m), 7.44 - 7.52 (3 H, m), 7.33 (2 H, d, J=8.56 Hz), 5.99 (1 H, d, J=8.81 Hz), 5.71 - 5.87 (2 H, m), 3.85 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.38 - 3.79 (12 H, m), 1.67 - 1.79 (2 H, m), 1.44 - 1.57 (2 H, m).

2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチンアミド

NC(=O)c1ccc(NC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCOCC3)cc1

40

LCMS : (M+H)⁺ = 411.35. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.20 (1 H, s), 7.70 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.54 (1 H, d, J=9.06 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.56 Hz), 6.04 (1 H, d, J=8.81 Hz), 5.58 (2 H, s), 3.58 - 3.78 (12 H, m), 2.92 - 3.0

50

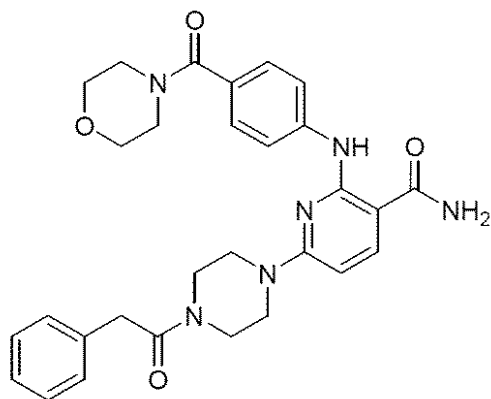
1 (4 H, m) .

【 0 1 6 9 】

実施例 1 1

2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (4 - (2 - フェニルアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチンアミド

【 化 8 8 】



10

2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ニコチンアミド (28 mg、0.068 mmol) および Et₃N (0.019 mL、0.136 mmol) の THF (2 mL) および CH₂Cl₂ (2.000 mL) 懸濁液に 2 - フェニルアセチルクロリド (10.55 mg、0.068 mmol) を加えた。該反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、分離し、濃縮した。残渣を prep-HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、1 N NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で抽出し、分離し、濃縮し、14 mg の 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (4 - (2 - フェニルアセチル) ピペラジン - 1 - イル) ニコチンアミドを白色の固形物として得た。

20

LCMS : (M+H)⁺ = 529.40. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.17 (1 H, s), 7.63 (2 H, d, J=8.56 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8.81 Hz), 7.35 - 7.40 (2 H, m), 7.31 - 7.35 (2 H, m), 7.23 - 7.31 (3 H, m), 5.99 (1 H, d, J=8.81 Hz), 5.59 (2 H, s), 3.50 - 3.81 (18 H, m) .

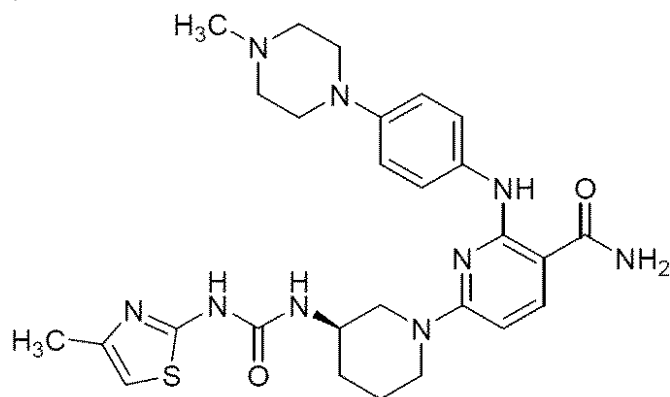
30

【 0 1 7 0 】

実施例 1 2

(R) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

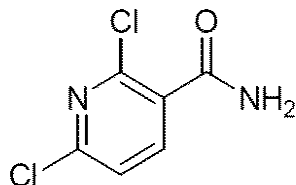
【 化 8 9 】



40

A . 2 , 6 - ジクロロニコチンアミド

【化 9 0】



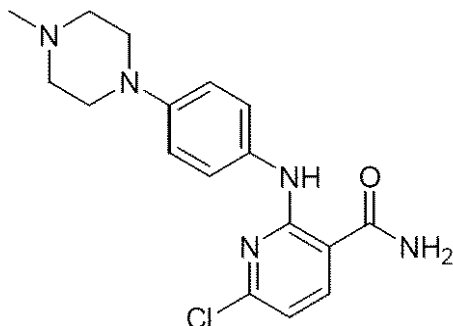
2, 6 - ジクロロニコチン酸 (5 g、26.0 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 懸濁液をオキサリルジクロリド (3.97 g、31.3 mmol) および数滴の DMF で処理し、室温で撹拌した。気泡の発生が観察され、反応物は徐々に透明になった。得られた透明な溶液をロータリーエバポレーターで濃縮して微量のオキサリルクロリドを除去し、 CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解し、 NH_4OH 水溶液 (3.47 mL、52.1 mmol) を滴下して処理し、室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を CH_2Cl_2 で希釈し (白色の沈殿物の全てが溶解したわけではない)、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、濃縮し、2.97 g の 2, 6 - ジクロロニコチンアミドを白色の固形物として得た。

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 190.96$ (100%) 192.93 (70%) 194.93 (20%) .

【 0 1 7 1】

B. 6 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 9 1】



2, 6 - ジクロロニコチンアミド (100 mg、0.524 mmol) および 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (300 mg、1.571 mmol) の THF (5 mL) 溶液を - 78 に冷却し、1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (3.14 mL、3.14 mmol) の THF 溶液で処理した。該反応混合物を - 78 で 1 時間撹拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、濃縮した。残渣を MPLC クロマトグラフィ (ISCO、5% NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2 、40 g シリカゲルカラム) で精製し、131 mg の 6 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを黄色の固形物として得た。

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 346.09$, 348.05 (Cl pattern) . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - MIX) ppm 10.56 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 7.56 (2 H, d, $J=8.79$ Hz), 6.93 (2 H, d, $J=9.23$ Hz), 6.61 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 5.76 (2 H, br. s.), 3.16 - 3.21 (4 H, m), 2.57 - 2.62 (4 H, m), 2.36 (3 H, s) .

【 0 1 7 2】

C. (R) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

6 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (60 mg、0.173 mmol)、(R) - 1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 3 - イル) 尿素塩酸塩 (96 mg、0.347 mmol)、および DIEA (0.182 mL、1.041 mmol) の N - メチル - 2 - ピロリジノン (2 mL) 混合物を 120 で終夜加熱した。該反応混合物を水でクエンチすると、

薄茶色の沈殿物が形成された。その固形物を濾取し、水で洗浄し、減圧乾燥した。残渣を M P L C クロマトグラフィ (I S C O、7 % N H ₄ O H / M e O H / C H ₂ C l ₂、4 0 g シリカゲルカラム) で精製し、2 2 m g の (R) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを黄色の固形物として得た。

LCMS : (M + H) ⁺ = 550.08 ; ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 10.62 (1 H, s), 7.47 (2 H, d, J=9.23 Hz), 7.33 (1 H, d, J=8.79 Hz), 6.85 (2 H, d, J=9.23 Hz), 6.28 (1 H, s), 5.91 (1 H, d, J=8.79 Hz), 5.69 (2 H, br. s.), 4.00 (1 H, d, J=7.47 Hz), 3.65 - 3.79 (2 H, m), 3.55 - 3.64 (1 H, m), 3.40 - 3.50 (1 H, m), 3.07 - 3.14 (4 H, m), 2.52 - 2.58 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.19 (3 H, s), 1.87 - 1.98 (1 H, m), 1.55 - 1.82 (3 H, m).

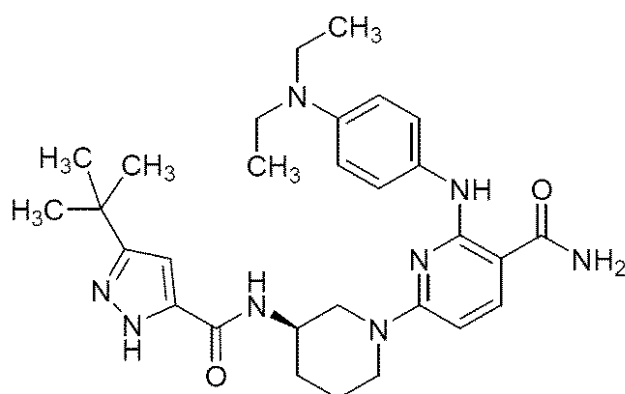
10

【 0 1 7 3 】

実施例 1 3

(R) - 6 - (3 - (3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミド

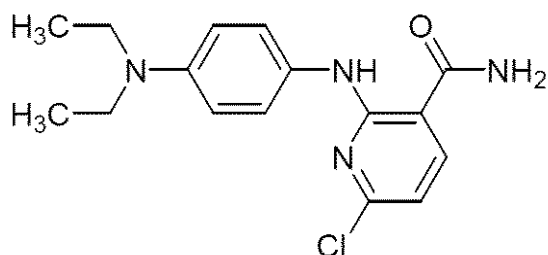
【 化 9 2 】



20

A . 6 - クロロ - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【 化 9 3 】



30

2 , 6 - ジクロロニコチンアミド (1 g、5 . 2 4 m m o l) および N 1 , N 1 - ジエチルベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (2 . 1 5 0 g、1 3 . 0 9 m m o l) の T H F (5 0 m L) 混合物にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (2 6 . 2 m L、2 6 . 2 m m o l) をまず滴下して、次いで何回かに分けて - 7 8 で加えた。該反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、濃縮した。残渣を M P L C (I S C O、ヘキサン / 酢酸エチル、1 2 0 g シリカゲルカラム) で精製し、6 - クロロ - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミドを得た。

40

LCMS : (M + H) ⁺ = 319.10. ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 10.44 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, J=7.91 Hz), 7.47 (2 H, d, J=9.23 Hz), 6.69 (2 H, d, J=9.23 Hz), 6.55 (1 H, d, J=7.91 Hz), 5.73 (2 H, br. s.), 3.33 (4 H, q, J=7.03 Hz), 1.15 (6 H, t, J=7.03 Hz).

50

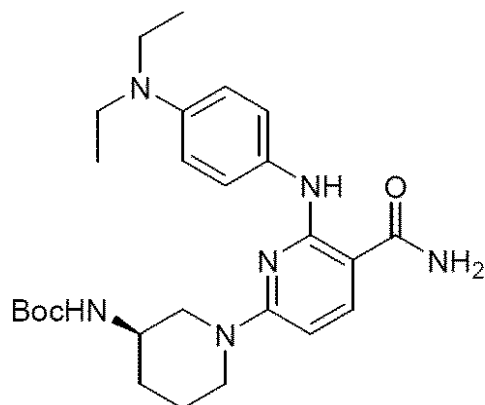
【 0 1 7 4 】

N 1 , N 1 - ジエチルベンゼン - 1 , 4 - ジアミンが混合した生成物を、さらに精製することなく次工程に用いた。

【 0 1 7 5 】

B . (R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

【 化 9 4 】



10

6 - クロロ - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミド (1 . 6 6 9 g 、 5 . 2 4 m m o l) 、 (R) - tert - ブチルピペリジン - 3 - イルカルバメート (1 . 5 7 3 g 、 7 . 8 5 m m o l) 、 および D I E A (1 . 8 2 9 m L 、 1 0 . 4 7 m m o l) の N - メチル - 2 - ピロリジノン (1 0 m L) 混合物を 1 0 0 で終夜加熱した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 Na H C O ₃ 、水で洗浄し、濃縮した。得られた残渣を M P L C (I S C O 、 ヘキサン / 酢酸エチル、 8 0 g シリカゲルカラム) で精製し、 1 . 4 1 g の (R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを黄色の固形物として得た。

20

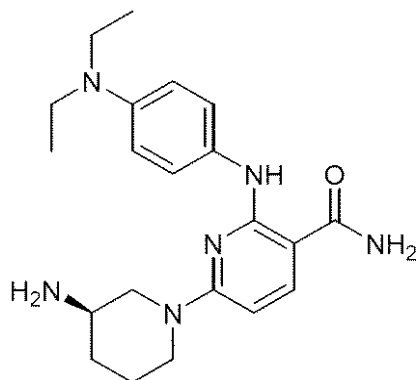
LCMS : (M + H) + = 483.3.

【 0 1 7 6 】

C . (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミド

30

【 化 9 5 】



40

(R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 6 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (1 . 4 1 g 、 2 . 9 2 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 m L) 溶液を T F A (4 m l) で処理し、室温で 4 時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解し、 1 N N a O H で洗浄し、濃縮し、 1 . 0 7 g の (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミドを黄色の固形物として得た。

50

LCMS : $(M+H)^+ = 383.25$.

【 0 1 7 7 】

D . (R) - 6 - (3 - (3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミド

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミド (4 0 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l) 、 3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (2 1 . 1 1 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l) 、 E D C (3 0 . 1 m g 、 0 . 1 5 7 m m o l) 、 H O B T (2 4 . 0 2 m g 、 0 . 1 5 7 m m o l) 、 E t ₃ N (0 . 0 2 2 m L 、 0 . 1 5 7 m m o l) の T H F (1 m L) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。該反応混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、飽和 N a H C O ₃ で洗浄し、濃縮した。残渣を p r e p - H P L C で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、飽和 N a ₂ C O ₃ で塩基性化し、分液し、濃縮し、3 3 m g の (R) - 6 - (3 - (3 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ジエチルアミノ) フェニルアミノ) ニコチンアミドを黄色の固形物として得た。

10

LCMS : $(M+H)^+ = 533.30$. ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 10.96 (1 H, br. s.), 10.52 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, J=8.79 Hz), 7.36 (2 H, d, J=8.79 Hz), 7.06 (1 H, br. s.), 6.59 (2 H, d, J=9.23 Hz), 6.00 (1 H, d, J=8.79 Hz), 5.75 (1 H, br. s.), 4.16 - 4.27 (1 H, m), 3.82 (1 H, br. s.), 3.58 - 3.72 (3 H, m), 3.27 (4 H, q, J=7.18 Hz), 1.86 - 1.96 (2 H, m), 1.78 (1 H, d, J=5.71 Hz), 1.62 - 1.70 (1 H, m), 1.60 (2 H, s), 1.33 (9 H, s), 1.10 (6 H, t, J=7.03 Hz) .

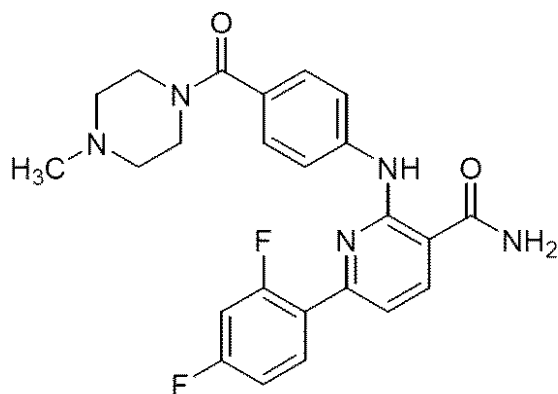
20

【 0 1 7 8 】

実施例 1 4

6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

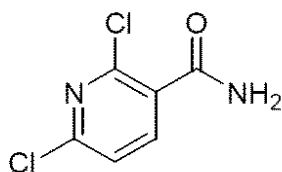
【 化 9 6 】



30

A . 2 , 6 - ジクロロニコチンアミド

【 化 9 7 】



40

2 , 6 - ジクロロニコチン酸 (1 0 g 、 5 2 . 1 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 0 m L) 懸濁液にオキサリルクロリド (5 . 0 2 m L 、 5 7 . 3 m m o l) および 3 滴の D M F を加え、室温で 2 時間攪拌した。該懸濁液は徐々に透明になった。得られた透明な溶液

50

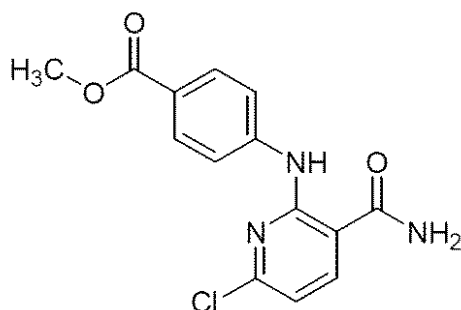
を濃縮し、酸塩化物を黄色の固形物として得た。該酸塩化物を CH_2Cl_2 に溶解し、 NH_4OH 水溶液 (5.64 mL、260 mmol) で処理し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応混合物を水で 2 回洗浄し、濃縮し、6.5 g の 2,6-ジクロロニコチンアミドを薄黄色の固形物として得た。

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 191.06, 193.03$ (Cl pattern).

【0179】

B. メチル 4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) ベンゾエート

【化 9 8】



10

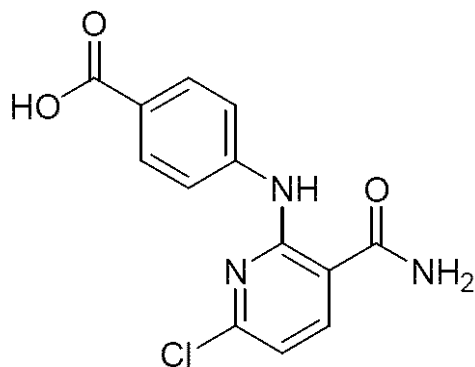
2,6-ジクロロニコチンアミド (1 g、5.24 mmol) およびメチル 4 - アミノベンゾエート (0.950 g、6.28 mmol) の THF (30 mL) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (18.32 mL、18.32 mmol) を -78 で加えた。該反応混合物を 10 分間撹拌した。ドライアイス浴を取り外し、該反応混合物を室温で 3.5 時間撹拌した。該反応混合物を水で希釈し、生じた黄色の沈殿物を濾取し、1.7 g のメチル 4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) ベンゾエートを黄色の固形物として得た。

20

【0180】

C. 4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸

【化 9 9】



30

メチル 4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) ベンゾエートを 20 mL の MeOH に溶解し、10 mL の 30% NaOH で処理し、室温で 3 時間撹拌した。該反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、得られた固形物を濾取し、風乾し、1.43 g の 4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸を黄色の固形物として得た。

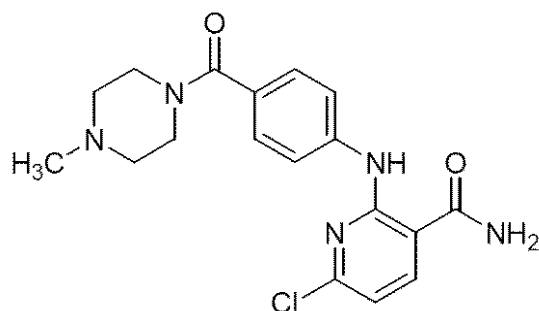
40

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 292.06, 294.00$ (Cl pattern).

【0181】

D. 6 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 1 0 0】



10

4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) 安息香酸 (7 0 0 m g 、 2 . 4 0 0 m m o l) 、 1 - メチルピペラジン (2 8 8 m g 、 2 . 8 8 m m o l) 、 H O B T (4 4 1 m g 、 2 . 8 8 m m o l) 、 および E D C (5 5 2 m g 、 2 . 8 8 m m o l) の D M F (4 m L) 懸濁液を室温で 2 時間撹拌した。該反応混合物を水で希釈し、生じた沈殿物を濾取し、M P L C クロマトグラフィ (I S C O 、 固形物を C E L I T E (登録商標) にロード、 1 0 % N H ₄ O H / M e O H / C H ₂ C l ₂ 、 4 0 g シリカゲルカラム) で精製し、 1 7 5 m g の 6 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを得た。

LCMS : (M + H) ⁺ = 374.05, 376.07 (Cl pattern) ; ¹ H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 10.74 (1 H, s) , 7.64 (3 H, dd, J=8.13、5.49 Hz) , 7.21 (2 H, d, J=8.79 Hz) , 6.67 (1 H, d, J=7.91 Hz) , 3.38 - 3.97 (4 H, m) , 2.34 - 2.59 (4 H, m) , 2.33 (3 H, s) , 1.70 (2 H, s) .

20

【 0 1 8 2】

E . 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

マイクロ波バイアル内の 6 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (4 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l) 、 2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (1 6 . 9 0 m g 、 0 . 1 0 7 m m o l) 、 K ₂ C O ₃ (2 9 . 6 m g 、 0 . 2 1 4 m m o l) 、 および P d (P h ₃ P) ₄ (1 2 . 3 6 m g 、 1 0 . 7 0 μ m o l) の T H F (2 m L) 混合物を、窒素を短時間通すことにより脱気した。該バイアルを密閉し、 9 0 ° で終夜加熱した。該反応混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 、 水で希釈し、濃縮した。残渣を p r e p - H P L C で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、 1 N N a O H で塩基性化し、 C H ₂ C l ₂ で抽出し、水で洗浄し、濃縮し、 1 7 m g の 6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを黄色の固形物として得た。

30

LCMS : (M + H) ⁺ = 452.08 ¹ H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 10.80 (1 H, s) , 8.08 (1 H, td, J=8.79、6.59 Hz) , 7.79 - 7.83 (1 H, m) , 7.77 (2 H, d, J=8.35 Hz) , 7.35 (2 H, d, J=8.79 Hz) , 7.23 - 7.27 (1 H, m) , 6.98 - 7.06 (1 H, m) , 6.93 (1 H, ddd, J=11.42、8.79、2.64 Hz) , 3.67 (4 H, br. s.) , 2.36 - 2.61 (4 H, m) , 2.33 (3 H, s) .

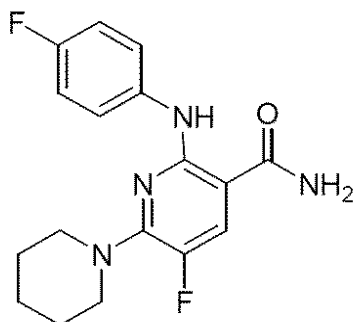
40

【 0 1 8 3】

実施例 1 5

5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

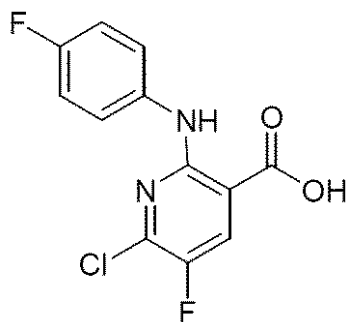
【化 1 0 1】



10

A . 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ニコチン 酸

【化 1 0 2】



20

2 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチン酸 (5 0 0 m g 、 2 . 3 8 1 m m o l) およ
び 4 - フルオロアニリン (2 6 5 m g 、 2 . 3 8 1 m m o l) の T H F (3 0 m L) 溶液
を 1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド / T H F (7 . 1 4 m L 、 7 . 1 4 m
m o l) でゆっくりと処理し、室温で撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去
した。残渣を 1 N H C l で酸性化し、酢酸エチルに抽出し、濃縮し、暗色の固形物を得
た。

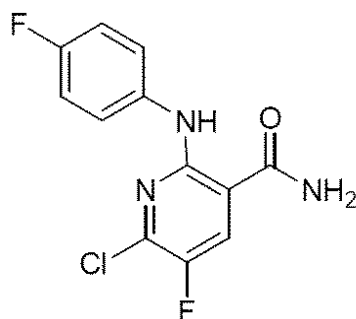
LCMS : (M + H) ⁺ = 285.12.

【 0 1 8 4】

B . 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ニコチンアミド

30

【化 1 0 3】



40

クルードな 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ニコチン
酸 (6 8 7 m g 、 2 . 4 1 4 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) 懸濁液を過剰量のオ
キサリルクロリド (0 . 4 2 3 m L 、 4 . 8 3 m m o l) で処理し、室温で撹拌した。次
に 3 滴の D M F を加えると、該反応混合物で気泡の発生が始まった。該反応混合物を室温
で撹拌した。該反応混合物は徐々に透明になった。1 時間後、溶媒をロータリーエバポレ
ーターで除去し、暗黄色の酸塩化物を得た。該酸塩化物を C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) に溶
解し、水酸化アンモニウム水溶液 (1 m L 、 1 4 . 8 0 m m o l) で処理し、室温で数分
間撹拌した。該混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、得られた固形物を C H ₂ C
l ₂ および M e O H の混合物に溶解し、水で洗浄し、濃縮し、6 3 0 m g の茶色の固形物
を得た。

50

LCMS: $(M+H)^+ = 284.11, 286.12$ (Cl pattern). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.46 (1 H, br. s.), 7.51 - 7.66 (3 H, m), 7.03 (2 H, t, $J=8.79$ Hz), 5.84 (2 H, br. s.).

【0185】

C. 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) ニコチンアミド (50 mg、0.176 mmol) およびピペリジン (1 mL、10.12 mmol) の溶液を小さなマイクロ波バイアルに密閉し、ヒートブロックにより 100 で 2 時間加熱した。該反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、重曹および水で洗浄した。該反応混合物を濃縮し、クルードな暗色の物質をクロマトグラフィ (ISCO Companion 40 g シリカゲルカラム、(90 : 9 : 1 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH) / CH_2Cl_2 、20 - 100 % グラジエントで溶出) で分離し、50 mg の 5 - フルオロ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを茶色の固形物として得た。

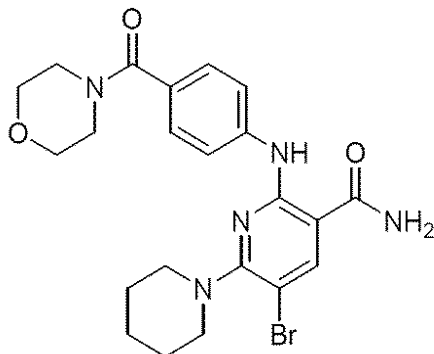
LCMS: $(M+H)^+ = 333.21$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 10.68 (1 H, s), 7.52 - 7.57 (2 H, m), 7.22 (1 H, d, $J=14.06$ Hz), 6.94 - 7.00 (2 H, m), 5.47 (2 H, br. s.), 3.64 (4 H, d, $J=6.15$ Hz), 1.62 - 1.72 (6 H, m).

【0186】

実施例 16

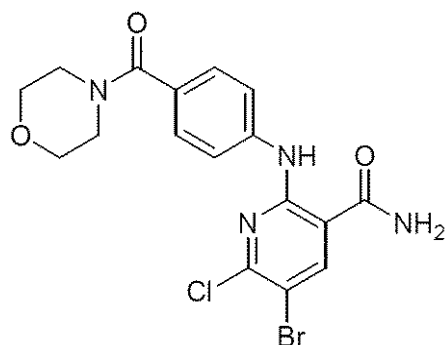
5 - ブロモ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

【化104】



A. 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化105】



6 - クロロ - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (500 mg、1.385 mmol) および NBS (250 mg、1.4 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液を終夜撹拌した。該反応混合物を 1 M $NaHSO_3$ で処理し、室温で 2 時間撹拌した。次に該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物を

濾取して固形物を得た。濾液の有機層を分離し、濃縮し、さらに固形物を得た。上記の固形物を合わせ、250 mLのMeOH/CH₂Cl₂(~1:1)でトリチュレートし、235 mgの5-ブロモ-6-クロロ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミドを灰色の固形物として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 338.80, 440.83, 442.87 (Br, Cl pattern). ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₃-MIX) ppm 8.38 (1 H, s), 7.77 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.42 (2 H, d, J=8.79 Hz), 3.69 (8 H, br. s.).

【0187】

B. 5-ブロモ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド

10

5-ブロモ-6-クロロ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド(200 mg、0.454 mmol)のピペリジン(1 mL)を室温で2時間攪拌し、70℃で1時間加熱した。混合物をCH₂Cl₂で希釈し、水で3回洗浄し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィ(ISCO、ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント、40 gシリカゲルカラム)で精製し、210 mgの5-ブロモ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)ニコチンアミドを白色の固形物として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 488.02, 489.96 (Br pattern). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-MIX) ppm 11.11 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 7.76 (2 H, d, J=8.79 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.79 Hz), 3.72 (8 H, br. s.), 3.46-3.52 (4 H, m), 1.73 (6 H, m).

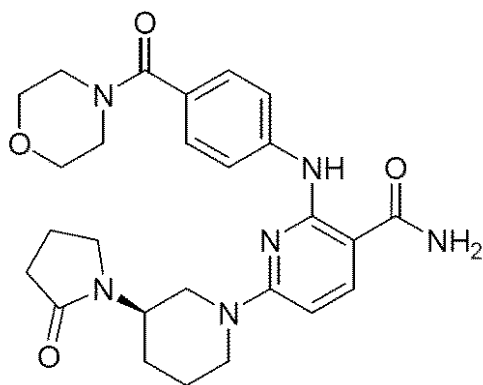
20

【0188】

実施例 17

(R)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-6-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド

【化106】



30

(R)-6-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド(80 mg)およびエチル4-プロモブタノエート(37 mg、1 eq.)のDMF(1 mL)溶液をCs₂CO₃(184 mg、3 eq)で処理し、100℃で2日間加熱した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、10%LiClで洗浄し、濃縮した。残渣をMPLCクロマトグラフィ(ISCO、7%NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂、40 gシリカゲルカラム)で精製し、26 mgの(R)-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-6-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミドを薄黄色の固形物として得た。

40

LCMS: (M+H)⁺ = 493.27. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 11.18 (1 H, s), 7.67 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.80 Hz), 7.36 (2 H, d, J=8.80 Hz), 6.06 (1 H, d, J=8.80 Hz), 5.68 (2 H, br. s.), 4.20-4.45 (2 H, m), 3.98-4.19 (1 H, m), 3.71 (8 H, br. s.), 3.42-3.49 (1 H, m), 3.33-3.41 (1 H, m), 2.92-3.00 (1 H, m), 2.83-2.91 (1 H, m), 2.44 (2 H, t, J=8.25 Hz).

50

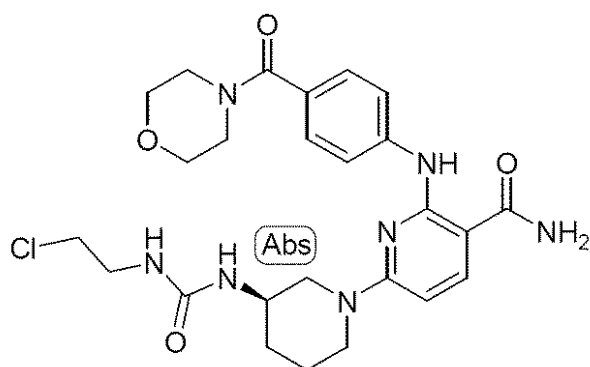
), 2.05 (2 H, qd, J=7.61, 7.42 Hz), 1.94 (1 H, dd, J=11.82, 3.57 Hz), 1.81 - 1.89 (1 H, m), 1.59 - 1.80 (2 H, m).

【0189】

実施例 18

(R) - 6 - (3 - (3 - (2 - クロロエチル)ウレイド)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド

【化107】



10

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド (80 mg, 0.188 mmol) および 1 - クロロ - 2 - イソシアネートエタン (24 mg, 0.226 mmol) の THF (1 ml) 溶液に DIEA (36 mg, 0.282 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。該反応混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂ で 2 回抽出し、合わせた有機抽出物を水で洗浄し、濃縮し、92 mg の白色の固形物を粗生成物として得た。これを MPLC クロマトグラフィ (ISCO, 7% NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂, 40 g シリカゲルカラム) で精製し、82 mg の (R) - 6 - (3 - (3 - (2 - クロロエチル)ウレイド)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミドを白色の固形物として得た。

20

LCMS: (M+H)⁺ = 530.22, 532.20 (Cl pattern). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 11.17 (1 H, s), 7.65 (2 H, d, J=8.80 Hz), 7.42 (1 H, d, J=9.35 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.80 Hz), 5.94 (1 H, d, J=8.80 Hz), 5.42 (1 H, t, J=5.77 Hz), 5.15 (1 H, d, J=7.15 Hz), 3.79 - 3.85 (1 H, m), 3.62 - 3.78 (10 H, m), 3.56 - 3.60 (2 H, m), 3.47 - 3.51 (2 H, m), 3.18 (1 H, s), 2.88 - 2.96 (1 H, m), 1.81 - 1.90 (1 H, m), 1.47 - 1.57 (1 H, m), 1.32 - 1.42 (1 H, m), 1.21 - 1.30 (1 H, m).

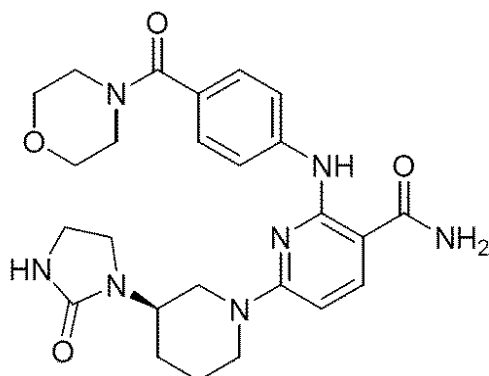
30

【0190】

実施例 19

(R) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル)フェニルアミノ) - 6 - (3 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)ニコチンアミド

【化108】



40

(R) - 6 - (3 - (3 - (2 - クロロエチル)ウレイド)ピペリジン - 1 - イル) -

50

2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (86 mg、0.162 mmol) の DMF (1 ml) 溶液に NaH (32.4 mg、0.811 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。該反応混合物を水でクエンチし、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を 10% LiCl で洗浄し、濃縮した。残渣を MPLC クロマトグラフィ (ISCO、6% NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂、40 g シリカゲルカラム) で精製し、さらに HPLC で抽出した。生成物を含むフラクションを回収し、1N NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で 2 回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、13 mg の (R) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを薄黄色の固形物として得た。

10

LCMS : (M+H)⁺ = 494.23. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.17 (1 H, s), 7.66 - 7.71 (2 H, m), 7.52 (1 H, d, J=8.79 Hz), 7.34 - 7.39 (2 H, m), 6.07 (1 H, d, J=8.79 Hz), 5.62 - 5.84 (2 H, m), 4.54 (1 H, s), 4.26 - 4.38 (2 H, m), 3.76 - 3.88 (2 H, m), 3.57 - 3.75 (8 H, m), 3.43 (4 H, d, J=4.39 Hz), 2.94 - 3.03 (1 H, m), 1.92 - 2.02 (1 H, m), 1.80 - 1.89 (1 H, m), 1.68 (2 H, m).

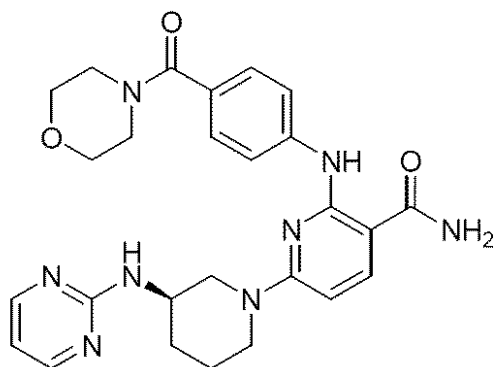
【 0 1 9 1 】

実施例 20

(R) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

20

【 化 1 0 9 】



30

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (50 mg、0.118 mmol)、2 - プロモピリミジン (22.47 mg、0.141 mmol)、および DIEA (0.041 mL、0.236 mmol) の THF (1 mL) 混合物を 100 で終夜撹拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、10% LiCl で洗浄し、濃縮した。残渣を prep-HPLC で精製し、生成物を含むフラクションを回収し、1N NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で抽出し、水で洗浄し、濃縮し、18 mg の (R) - 2 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - (3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを薄黄色の固形物として得た。

40

LCMS : (M+H)⁺ = 503.23. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 11.19 (1 H, s), 8.27 (2 H, d, J=4.58 Hz), 7.68 (2 H, d, J=8.71 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.71 Hz), 7.27 (2 H, d, J=8.71 Hz), 6.56 (1 H, t, J=4.81 Hz), 6.12 (1 H, d, J=9.16 Hz), 5.57 (2 H, br. s.), 5.26 (1 H, d, J=7.79 Hz), 4.20 (1 H, dd, J=12.83, 3.21 Hz), 4.09 (1 H, dt, J=7.79, 3.89 Hz), 3.89 - 3.98 (1 H, m), 3.49 - 3.83 (8 H, m), 3.42 - 3.48 (1 H, m), 3.39 (1 H, dd, J=12.83, 7.79 Hz), 2.04 - 2.13 (2 H, m), 1.69 - 1.92 (2 H, m).

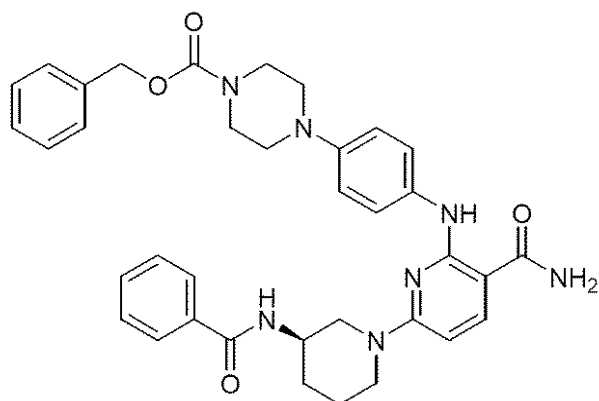
【 0 1 9 2 】

実施例 21

(R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 3 - カ

50

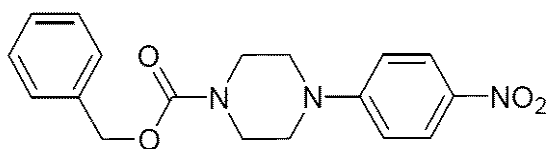
ルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート
【化 1 1 0】



10

A . ベンジル 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 1 1】



1 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン (5 g 、 24 . 13 mmol) および Et_3N (5 . 04 mL 、 36 . 2 mmol) の THF (20 mL) 混合物にクロロギ酸ベンジル (3 . 79 mL 、 26 . 5 mmol) を何回かに分けて 0 で加えた。該反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。該反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 および水で洗浄し、濃縮し、8 . 06 g のベンジル 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを黄色の固形物として得た。

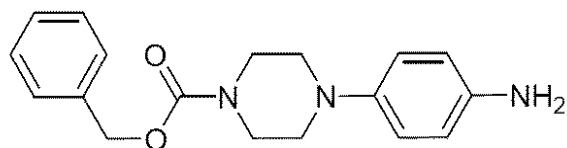
20

LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 342.15$.

【 0 1 9 3 】

B . ベンジル 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 1 2】



30

ベンジル 4 - (4 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (8 . 0 g 、 23 . 5 mmol) および CoCl_2 (11 g 、 47 mmol) の MeOH (100 mL) 混合物に 8 . 6 g (225 mmol) の NaBH_4 を何回かに分けて加え、室温で 1 時間攪拌した。該反応混合物に黒色の沈殿物が溶解するまで 3 N HCl を加えた。該反応混合物を濃縮して MeOH を除去し、残渣をエーテルで 2 回抽出した。水層を 1 N NaOH で塩基性化し、次いで、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた抽出物を濃縮して油状物を得、それを MPLC クロマトグラフィ (ISCO 、 50 % ヘキサン / 酢酸エチル 、 40 g + 12 g スタックカラム) で精製し、5 . 8 g のベンジル 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを得た。

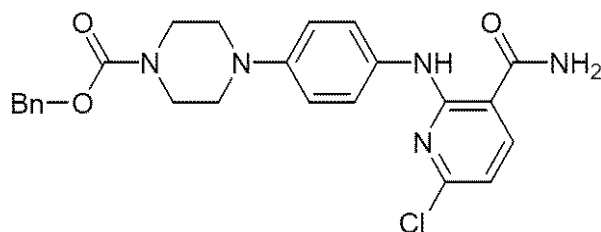
40

LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 312.25$.

【 0 1 9 4 】

C . ベンジル 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 1 3】



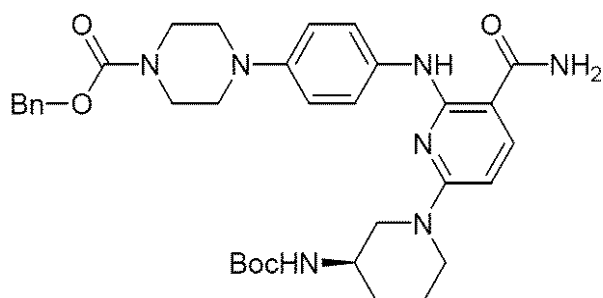
2, 6 - ジクロロニコチンアミド (3 g、15.71 mmol) およびベンジル 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (5.38 g、17.28 mmol) の THF (100 mL) 混合物にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (55.0 mL、55.0 mmol) を -78 で加えた。該反応混合物を -78 で 20 分間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。該反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、濃縮した。残渣を MPLC クロマトグラフィ (ISCO、6% NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂、40 g + 12 g スタックカラム) で精製し、6.8 g のベンジル 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを茶色の固形物として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 466.2, 468.2 (Cl pattern).

【0 1 9 5】

D. ((R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)

【化 1 1 4】

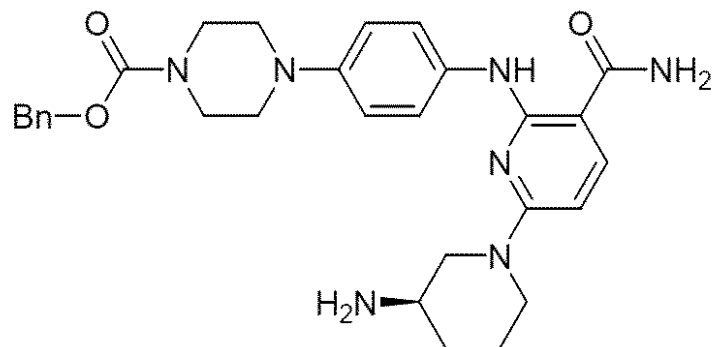


ベンジル 4 - (4 - (3 - カルバモイル - 6 - クロロピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 g、8.58 mmol)、(R) - tert - ブチルピペリジン - 3 - イルカルバメート (2.58 g、12.88 mmol)、DIEA (3.00 mL、17.17 mmol) の N - メチル - 2 - ピロリジノン (6 mL) 混合物を密閉したツーキャップシンチレーションバイアルに入れ、100 で終夜加熱した。該反応混合物を水でクエンチし、濾過した。固形物を MPLC クロマトグラフィ (ISCO、6% NH₄OH / MeOH / CH₂Cl₂、スタックした 2 つの 40 g シリカゲルカラム) で精製し、4.71 g の ((R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート) を得た。

【0 1 9 6】

E. ((R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)

【化 1 1 5】



10

((R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ)
 ピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペ
 ラジン - 1 - カルボキシレート) (4 . 7 1 g 、 7 . 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (5 m
 l) 溶液を 5 m L の T F A で処理し、室温で 5 時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、残
 渣を 1 N NaOH および CH_2Cl_2 で分液処理した。水相を CH_2Cl_2 で抽出し、
 有機層を合わせて濃縮した。茶色の残渣を M P L C (I S C O 、 8 % NH_4OH / MeOH
 CH_2Cl_2 、 1 2 0 g シリカゲルカラム) で精製し、生成物を含むフラクションを
 合わせ、濃縮した。得られた固形物を CH_2Cl_2 でトリチュレートし、 1 . 9 g の (R)
 - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバモイル
 ピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを白色の固形
 物として得た。 2 回目のトリチュレートにより、さらに 3 2 0 m g の生成物を薄茶色の固
 形物として得た。

20

LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530.3$.

【 0 1 9 7 】

F . (R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 3
- カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレ
ート

(R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバ
 モイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 .
 1 g 、 2 . 0 7 7 m m o l) および Et_3N (0 . 5 7 9 m L 、 4 . 1 5 m m o l) の T
 H F (1 0 m L) 混合物に塩化ベンゾイル (0 . 3 5 0 g 、 2 . 4 9 2 m m o l) を加え
 た。該反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌し、飽和 NaHCO_3 でクエンチし、 CH_2Cl_2
 で 2 回抽出した。有機層を合わせて濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 でトリチュレートし、
 1 . 1 5 g の (R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イ
 ル) - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボ
 キシレートを灰白色の固形物として得た。

30

LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 634.40$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11.08 (1 H , s) ,
 8.30 (1 H , d , $J=8.06$ Hz) , 7.67 - 7.96 (3 H , m) , 7.30 - 7.37 (3 H , m) , 7.19
 - 7.30 (7 H , m) , 6.59 (2 H , d , $J=9.15$ Hz) , 6.06 (1 H , d , $J=9.15$ Hz) , 4.98
 (2 H , s) , 4.34 - 4.58 (1 H , m) , 3.93 - 4.10 (1 H , m) , 3.75 - 3.91 (1 H , m) ,
 3.08 - 3.36 (8 H , m) , 2.52 - 2.90 (1 H , m) , 1.86 (1 H , s) , 1.59 - 1.75 (1 H
 , m) , 1.47 - 1.58 (1 H , m) , 1.40 (1 H , d , $J=2.93$ Hz) .

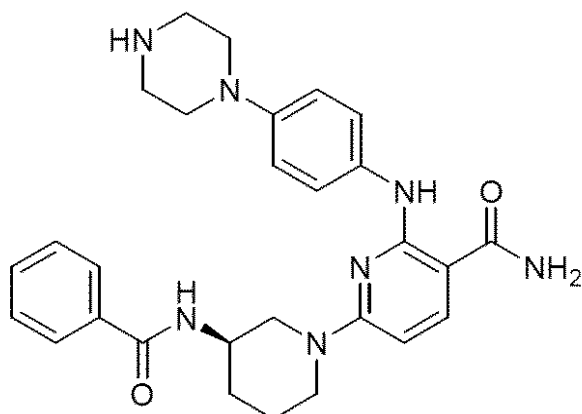
40

【 0 1 9 8 】

実施例 2 2

(R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ピペラジン - 1
- イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 1 1 6】



10

(R) - ベンジル 4 - (4 - (6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 3 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 1 2 g、1 . 7 6 7 m m o l) の E t O A c (1 0 m L) および E t O H (1 0 . 0 0 m L) 懸濁液に P d / C (0 . 1 8 8 g、0 . 1 7 7 m m o l) を窒素下で加えた。該反応混合物をパールシェーカー内において 5 0 p s i で終夜水素化した。該反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、8 7 0 m g の (R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを得た。

20

LCMS : (M + H) ⁺ = 500.14. ¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃ - M I X) ppm 10.64 (1 H, s), 7.51 - 7.59 (3 H, m), 7.35 - 7.44 (3 H, m), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 6.96 (1 H, d, J=7.03 Hz), 6.75 (2 H, d, J=9.23 Hz), 6.01 (1 H, d, J=8.79 Hz), 4.1 0 (1 H, br. s.), 3.75 - 3.83 (1 H, m), 3.66 - 3.73 (1 H, m), 3.58 - 3.66 (1 H, m), 3.47 - 3.57 (1 H, m), 3.15 - 3.20 (4 H, m), 2.88 - 2.95 (4 H, m), 1.82 - 1.96 (2 H, m), 1.65 - 1.76 (1 H, m), 1.54 - 1.65 (1 H, m).

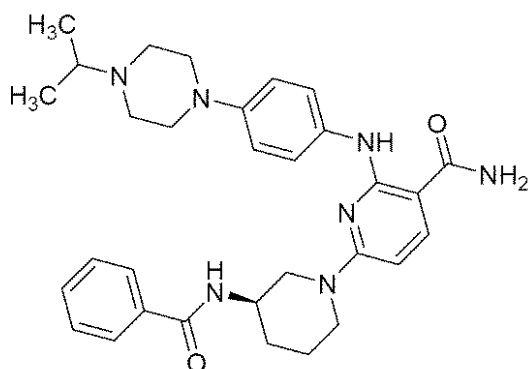
【 0 1 9 9 】

実施例 2 3

(R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

30

【化 1 1 7】



40

(R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (5 0 m g、0 . 1 0 0 m m o l) および プロパン - 2 - オン (5 8 . 1 m g、1 . 0 0 1 m m o l) の M e O H (1 m l) 混合物に シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 2 . 5 8 m g、0 . 2 0 0 m m o l) を加えた。該反応混合物を飽和 N a H C O ₃ でクエンチし、C H ₂ C l ₂ で 2 回抽出し、濃縮した。残渣を p r e p - H P L C で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、1 N N a O H で塩基性化し、C H ₂ C l ₂ で抽出し、濃縮し、3 0 m g の (R) - 6 - (3 - ベンズアミドピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを黄色の固形物として得た。

50

LCMS : $(M+H)^+ = 542.21$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$ -MIX) ppm 7.57 (2 H, d, $J=7.15$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=8.80$ Hz), 7.35 - 7.43 (3 H, m), 7.31 (2 H, t, $J=7.70$ Hz), 6.77 (2 H, d, $J=9.35$ Hz), 6.01 (1 H, d, $J=8.80$ Hz), 4.07 - 4.13 (1 H, m), 3.75 - 3.81 (1 H, m), 3.66 - 3.73 (1 H, m), 3.58 - 3.66 (1 H, m), 3.49 - 3.56 (1 H, m), 2.98 - 3.03 (4 H, m), 2.60 - 2.66 (1 H, m), 2.56 - 2.60 (4 H, m), 1.82 - 1.95 (2 H, m), 1.66 - 1.76 (1 H, m), 1.60 (1 H, td, $J=6.74, 3.57$ Hz), 1.03 (6 H, d, $J=6.05$ Hz).

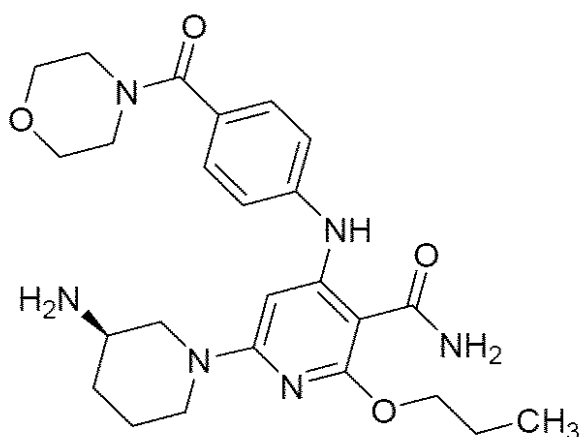
【0200】

実施例 24

(R)-6-(3-アミノピペリジン-1-イル)-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)-2-プロポキシニコチンアミド

10

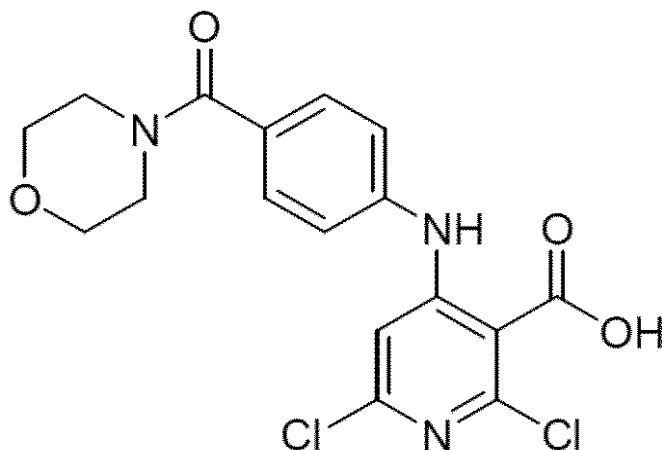
【化118】



20

A. 2, 6-ジクロロ-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチン酸

【化119】



30

40

J. Med. Chem., 47: 2097 - 2109 (2004)に記載の方法を2, 4, 6-トリクロロニコチン酸の製造に用いた。

【0201】

2, 4, 6-トリクロロニコチン酸 (1.0 g、4.42 mmol) および (4-アミノフェニル)(モルホリノ)メタノン (1.91 g、9.27 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液にナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (14.13 mL、14.13 mmol) を -78℃ で滴下して加えた。該反応混合物を -78℃ から室温で2時間以上撹拌した。黄色の該反応混合物に 1 N HCl (pH = 1) を加え、 CH_2Cl_2 で2回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、濃縮し、1.93 g の 2, 6-ジクロロ-4-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチン酸を薄黄色の固形物

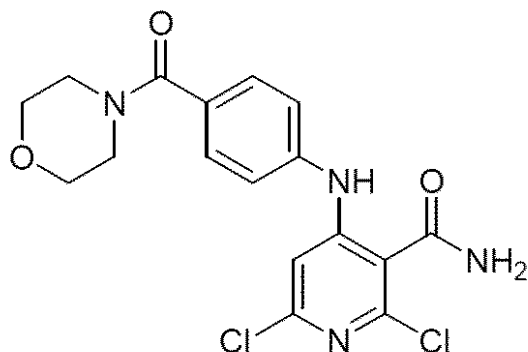
50

として得た。

LCMS: $(M+H)^+ = 395.94, 397.88, 399.96$ (Cl pattern).

【0202】

B. 2, 6 - ジクロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニ
コチンアミド
【化120】



10

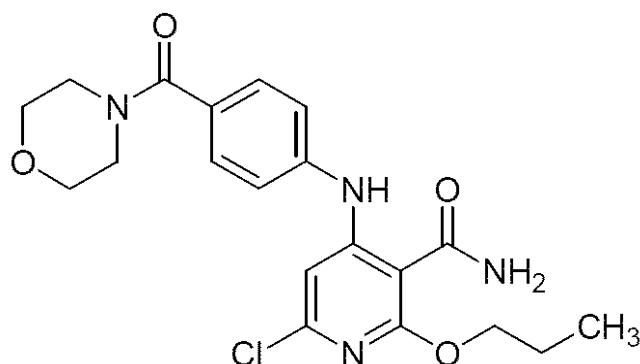
2, 6 - ジクロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン酸 (1.926 g、4.86 mmol)、 NH_4OH (0.94 mL、24.23 mmol)、EDC (1.1 g、5.8 mmol)、および HOBt (0.9 g、4.9 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液を室温で 2.5 時間撹拌した。該反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、水で洗浄し、濃縮し、1.6 g の固形物を得た。該固形物をクロマトグラフィ (ISCO、8% NH_4OH / MeOH / CH_2Cl_2 、40 g シリカゲルカラム) で精製し、1.36 g の 2, 6 - ジクロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを得た。

20

LCMS: $(M+H)^+ = 394.97, 396.91, 398.91$ (Cl pattern). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.43 (1 H, s), 7.50 (2 H, d, $J=8.79$ Hz), 7.25 (2 H, d, $J=8.35$ Hz), 6.97 (1 H, s), 6.72 (1 H, br. s.), 6.10 (1 H, br. s.), 3.73 (8 H, br. s.).

【0203】

C. 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プ
ロパキシニコチンアミド
【化121】



40

粉末の水酸化ナトリウム (121 mg、3.04 mmol) の 1 - プロパノール (10 mL) 混合物を室温で固形物が溶解するまで撹拌した。次いで、2, 6 - ジクロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (600 mg、1.518 mmol) を加え、混合物を撹拌した。得られた懸濁液を 60 のヒートブロックに 2 時間静置した。次に、該反応混合物を室温に冷却し、HCl (4 mL、1 N) で酸性化し、水で希釈した。濁った沈殿物を CH_2Cl_2 に抽出し、濃縮し、600 mg の薄黄色の固形物を得た。

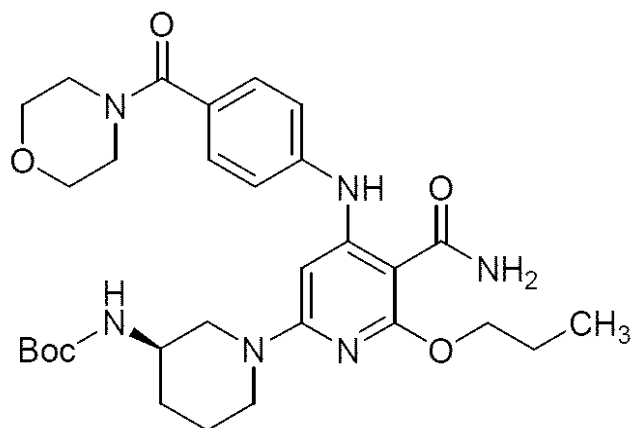
LCMS: $(M+H)^+ = 419.20, 421.19$ (Cl pattern).

50

【 0 2 0 4 】

D . (R) - t e r t - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - プロボキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

【 化 1 2 2 】



10

6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プロボキシニコチンアミド (5 0 0 m g 、 1 . 1 9 4 m m o l) および (R) - t e r t - ブチルピペリジン - 3 - イルカルバメート (9 5 6 m g 、 4 . 7 7 m m o l) の T H F (3 m L) 混合物をバイアル内に密閉し、100 で24時間加熱した。該反応混合物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、濃縮した。固形物質を I S C O C o m p a n i o n 4 0 g シリカゲルカラムのクロマトグラフィ ((9 0 : 9 : 1 C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H) / C H ₂ C l ₂ グラジエント (1 0 - 1 0 0 %) で溶出で精製し、530 m g の (R) - t e r t - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - プロボキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメートを白色の固形物として得た。

20

LCMS : (M + H) ⁺ = 583.46.

【 0 2 0 5 】

E . (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プロボキシニコチンアミド

30

(R) - t e r t - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 6 - プロボキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (5 3 0 m g 、 0 . 9 1 0 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 m L) 溶液を T F A (5 m L 、 6 4 . 9 m m o l) で処理し、室温で1時間撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解し、N a H C O ₃ で洗浄し、濃縮し、380 m g の (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プロボキシニコチンアミドを白色の固形物として得た。

40

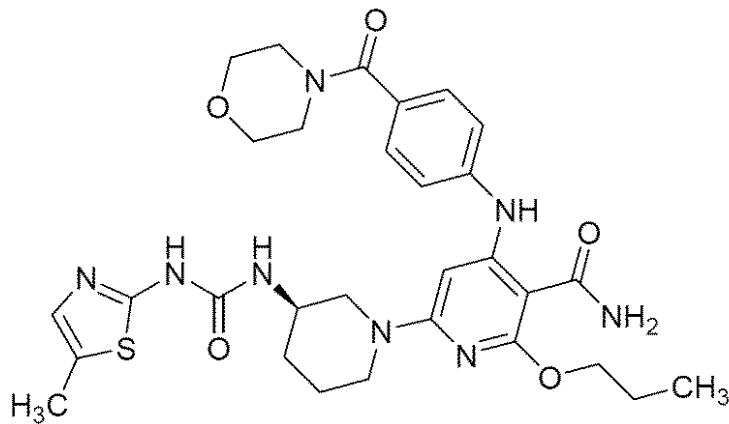
LCMS : (M + H) ⁺ = 483.36. ¹H NMR (400 M H z , C D C l ₃) ppm 11.60 (1 H , s) , 7.94 (1 H , br. s.) , 7.41 (2 H , d , J=8.35 H z) , 7.27 (2 H , d , J=8.35 H z) , 6.03 (1 H , s) , 5.69 (1 H , br. s.) , 4.36 (2 H , t , J=6.48 H z) , 4.06 (1 H , d , J=10.77 H z) , 3.86 (1 H , d , J=12.96 H z) , 3.71 (8 H , br. s.) , 2.81 - 2.97 (2 H , m) , 2.75 (1 H , dd , J=12.30、9.23 H z) , 1.89 - 2.05 (1 H , m) , 1.80 - 1.88 (2 H , m) , 1.70 - 1.80 (1 H , m) , 1.53 (1 H , ddd , J=10.44、3.41、3.30 H z) , 1.25 - 1.38 (1 H , m) , 1.05 (3 H , t , J=7.36 H z) .

【 0 2 0 6 】

実施例 2 5

(R) - 6 - (3 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プロボ

50

キシニコチンアミド【化 1 2 3】

10

シンチレーションバイアル内の (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プロボキシニコチンアミド (50 mg、0.104 mmol)、フェニル 5 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバメート (29.1 mg、0.124 mmol) および Et₃N (0.014 mL、0.104 mmol) の THF (3 mL) 混合物を 60 で 2 時間攪拌し、その間に白色の沈殿物が形成された。それを室温で終夜静置した。該固形物を CH₂Cl₂ および MeOH の混合物に溶解し、粗混合物をクロマトグラフィ (ISCO Companion 40 g シリカゲルカラムにロード、(90 : 9 : 1 CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH) / CH₂Cl₂ グラジエント (20 - 100 %) で溶出) で分離し、40 mg の (R) - 6 - (3 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) - 2 - プロボキシニコチンアミドを白色の固形物として得た。

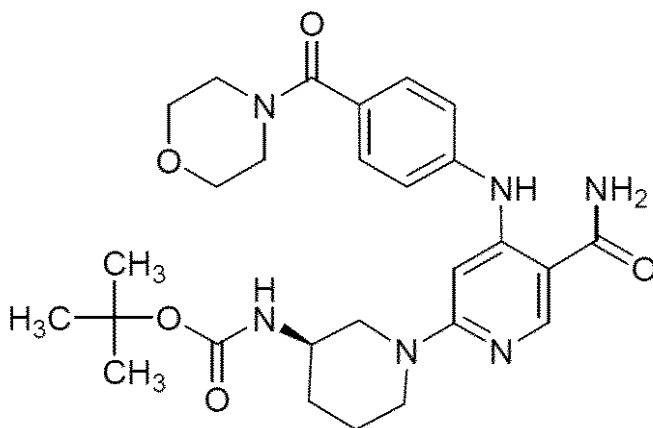
20

LCMS : (M+H)⁺ = 623.37. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 11.51 (1 H, s), 7.93 (1 H, br. s), 7.38 (2 H, d, J=8.57 Hz), 7.24 (2 H, d, J=8.57 Hz), 6.80 (1 H, s), 6.03 (1 H, s), 5.94 (1 H, br. s), 4.23 - 4.37 (2 H, m), 3.85 - 4.05 (2 H, m), 3.55 - 3.82 (8 H, m), 3.25 - 3.53 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 1.65 - 1.90 (5 H, m), 0.97 (3 H, t, J=7.47 Hz).

30

【 0 2 0 7 】実施例 2 6

(R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

【化 1 2 4】

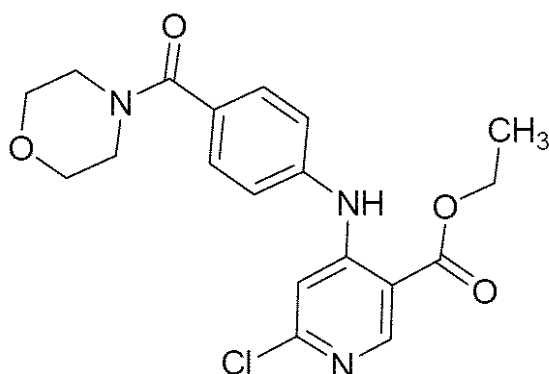
40

A . エチル 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニ

50

ニコチン酸

【化 1 2 5】



10

エチル 4, 6 - ジクロロニコチネート (500 mg、2.272 mmol) および (4 - アミノフェニル) (モルホリン) メタノン (469 mg、2.272 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 混合物を DIEA (0.794 mL、4.54 mmol) で処理し、大きなマイクロ波バイアル内に密閉し、ヒートブロックを用いて 120

で終夜加熱した。該反応混合物をヒートブロックから取り出し、室温に冷却し、水で希釈し、CH₂Cl₂ に抽出した。水で洗浄し、濃縮し、暗色の油状物を得、それをクロマトグラフィ (ISCO Companion 40 g シリカゲルカラム、EtOAc / ヘキサングラジエント (0 - 100 %)) で溶出) で分離し、300 mg のエチル 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチネートを薄黄色の固形物として得た。

20

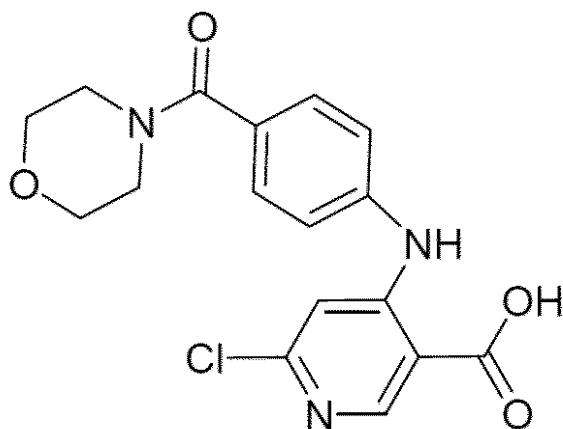
LCMS: (M+H)⁺ = 390.02, 392.02 (Cl pattern). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.43 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 3.74 (br. s, 8 H) 4.41 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 8.80 (s, 1 H) 9.99 (s, 1 H).

【0 2 0 8】

B. 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン酸

30

【化 1 2 6】



40

エチル 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチネート (300 mg、0.770 mmol) の EtOH (6 mL) および THF (6.00 mL) 溶液を 30 % 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL、26.0 mmol) で処理し、室温で 3 時間撹拌した。溶媒の殆どをロータリーエバポレーターで除去し、1 N HCl で酸性化し (沈殿物は形成されなかった)、CH₂Cl₂ に数回抽出し、抽出物を合わせて濃縮し、240 mg の 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン酸を得た。

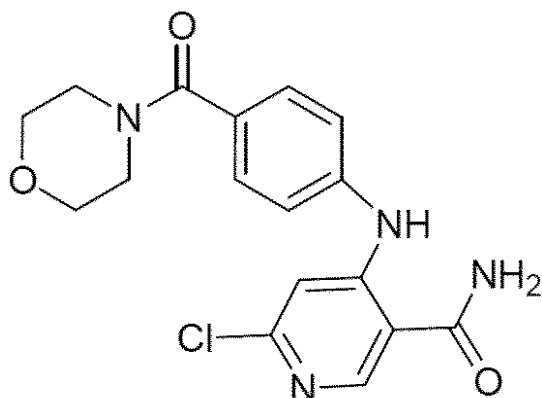
50

LCMS : (M+H)⁺ = 362.02, 363.93 (CI pattern) .

【 0 2 0 9 】

C . 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン
アミド

【 化 1 2 7 】



10

6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチン酸
(280 mg、0.774 mmol) の DMF (10 mL) 混合物を 0.5 M NH₄O
H / ジオキサン溶液 (7.74 mL、3.87 mmol) および DIEA (0.676 mL、
3.87 mmol) で処理し、濁った懸濁液を得た。次いで、HATU (589 mg、
1.548 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽
出し、10% LiCl で洗浄し、濃縮し、230 mg の 6 - クロロ - 4 - (4 - (モル
ホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを白色の固形物として得た。

20

LCMS : (M+H)⁺ = 361.03, 363.02 (CI pattern) .

【 0 2 1 0 】

D . (R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 -
カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート

バイアル内の 6 - クロロ - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ)
ニコチンアミド (230 mg、0.637 mmol) および (R) - tert - ブチル
ピペリジン - 3 - イルカルバメート (166 mg、0.829 mmol) の N - メチル -
2 - ピロリジノン (2 mL) 溶液を N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン
(107 mg、0.829 mmol) で処理し、密閉し、ヒートブロックを用いて 120
で 2 日間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。これを濃縮し、暗色
の残渣をクロマトグラフィ (ISCO Companion 12 g シリカゲルカラム、酢
酸エチルで溶出) で分離し、140 mg の (R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモ
イル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
ピペリジン - 3 - イルカルバメートを白色の固形物として得た。

30

LCMS : (M+H)⁺ = 525.21. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.43 (s, 9 H) 1.50
- 1.65 (m, 2 H) 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 1.91 (d, J=10.77 Hz, 1 H) 3.16 - 3.36
(m, 2 H) 3.55 - 3.80 (m, 10 H) 3.88 (dd, J=12.85、3.41 Hz, 1 H) 4.68 (d, J
=6.81 Hz, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.57 Hz, 2 H) 7.44
(d, J=8.57 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 10.33 (s, 1 H) .

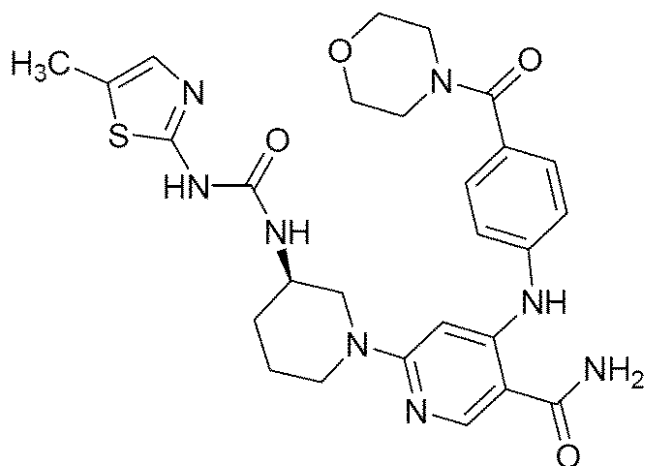
40

【 0 2 1 1 】

実施例 27

(R) - 6 - (3 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン -
1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミ
ド

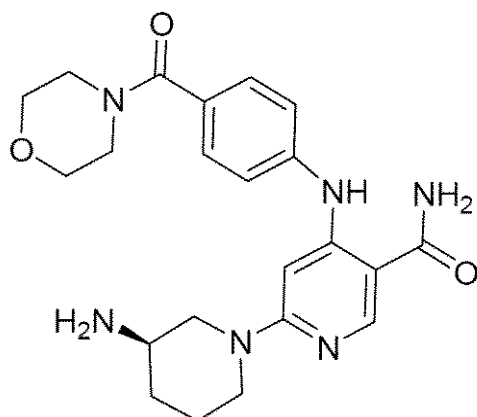
【化 1 2 8】



10

A . (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 1 2 9】



20

(R) - tert - ブチル 1 - (5 - カルバモイル - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (110 mg、0.210 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液を TFA (4 mL、51.9 mmol) で処理し、室温で 4 時間撹拌した。混合物をエバポレートして乾燥し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、重曹、水、およびブラインで洗浄した。これを濃縮し、72 mg の (R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを得た。

30

LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 425.15$.

【 0 2 1 2】

B . (R) - 6 - (3 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

40

(R) - 6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (34 mg、0.080 mmol) およびフェニル 5 - メチルチアゾール - 2 - イルカルバメート (24.39 mg、0.104 mmol) の THF (2 mL) 混合物に Et_3N (0.015 mL、0.104 mmol) を加え、バイアル内に密閉し、室温で終夜撹拌した。該反応混合物をクロマトグラフィ (ISCO Companion 40 g シリカゲルカラム、 $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ グラジエント (4 - 10 %) で溶出) で分離し、20 mg の (R) - 6 - (3 - (3 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ウレイド) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを白色の固形物として

50

得た。

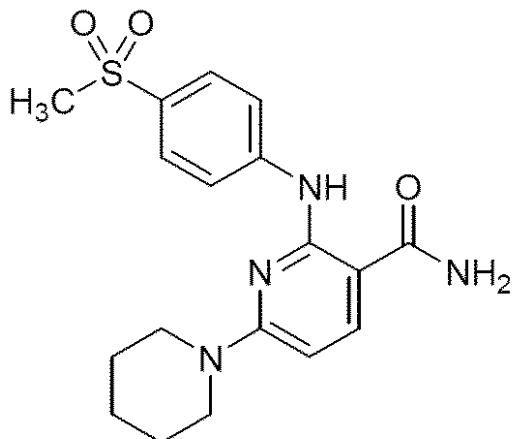
LCMS: (M+H)⁺ = 565.19. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 10.35 (1 H, s), 8.36 (1 H, br. s.), 7.40 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.24 (2 H, d, J=8.57 Hz), 6.83 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 3.31 - 4.02 (13 H, m), 2.30 (3 H, s), 1.94 (1 H, br. s.), 1.53 - 1.80 (3 H, m).

【0213】

実施例 28

2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 6 - (1 - ピペリジニル) ニコチンアミド

【化130】

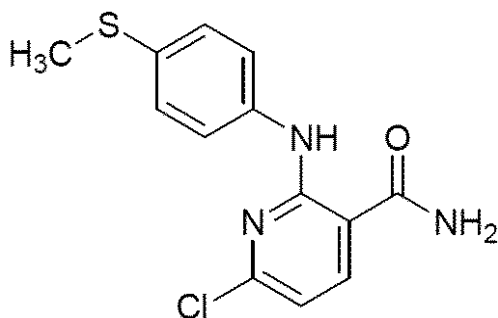


10

20

A . 6 - クロロ - 2 - (4 - (メチルチオ) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化131】



30

1 M LiHMDS / THF 溶液 (6 . 0 6 m L 、 6 . 0 6 m m o l) を 2 , 6 - ジクロロニコチンアミド (3 3 1 m g 、 1 . 7 3 3 m m o l) および 4 - (メチルチオ) アニリン (2 8 9 m g 、 2 . 0 7 9 m m o l) の THF (2 0 m L) 混合物に 0 で滴下して加えた。得られた茶色の溶液を 0 で 5 分間、室温で 3 0 分間攪拌し、飽和 NH₄Cl (5 0 m L) でクエンチし、EtOAc (3 x 2 5 m L) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (5 m L) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (3 0 - 7 0 % EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製し、目的生成物を黄褐色の固形物として得た (3 7 6 m g 、 収率 7 4 %) 。

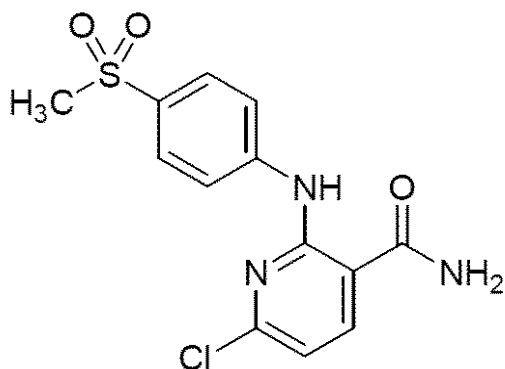
40

LCMS: (M+H)⁺ = 293.9. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 10.74 (1 H, s), 7.54 - 7.73 (3 H, m), 7.20 - 7.36 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, J=8.03 Hz), 5.84 (2 H, br. s.), 2.48 (3 H, s).

【0214】

B . 6 - クロロ - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 1 3 2】



10

6 - クロロ - 2 - (4 - (メチルチオ) フェニルアミノ) ニコチンアミド (3 5 6 m g 、 1 . 2 1 2 m m o l) 、 7 7 % m C P B A (8 1 5 m g 、 3 . 6 4 m m o l) および酢酸 (1 5 m L) の混合物を室温で 5 時間攪拌し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (1 5 0 m L) で希釈し、1 N Na_2SO_3 (2 x 2 5 m L) 、1 N NaOH (2 x 2 5 m L) 、水 (2 5 m L) 、ブライン (2 5 m L) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮し、白色の固形物を得た (3 7 1 m g 、収率 9 4 %) 。

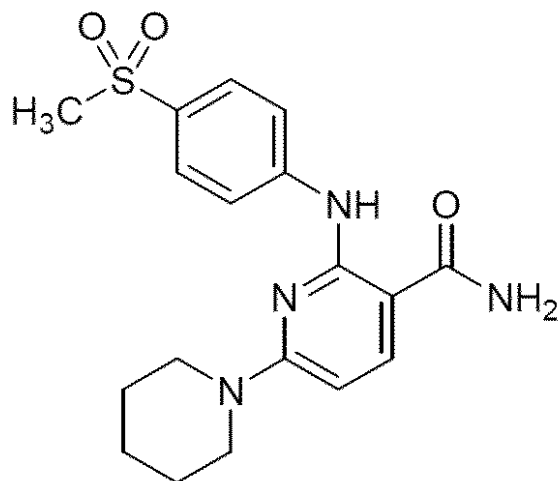
LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 325.9$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11.82 (1 H, s) , 8.43 (1 H, br. s.) , 8.25 (1 H, d, $J=8.28$ Hz) , 7.76 - 8.01 (5 H, m) , 7.08 (1 H, d, $J=8.03$ Hz) , 3.17 (3 H, s) .

20

【 0 2 1 5 】

C . 2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 6 - (1 - ピペリジニル) ニコチンアミド

【化 1 3 3】



30

密閉チューブ内の 6 - クロロ - 2 - (4 - (メチルスルホニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (1 9 . 4 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) およびピペリジン (2 m L) の混合物を 9 0 の油浴中で 5 時間攪拌した。混合物を EtOAc (2 5 m L) で希釈し、飽和 NH_4Cl (2 x 5 m L) 、ブライン (5 m L) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮した。 CH_2Cl_2 (2 m L) 添加後、静置して溶液から白色の固形物を沈殿させた。該固形物を濾取して回収した (1 4 . 1 m g 、 6 0 %) 。

40

LCMS : $(\text{M}+\text{H})^+ = 375.1$. ^1H NMR (400 MHz, acetone - d_6) ppm 12.20 (1 H, s) , 7.90 - 8.09 (3 H, m) , 7.78 - 7.89 (2 H, m) , 6.33 (1 H, d, $J=8.78$ Hz) , 3.58 - 3.89 (4 H, m) , 3.07 (3 H, s) , 1.52 - 1.85 (6 H, m) .

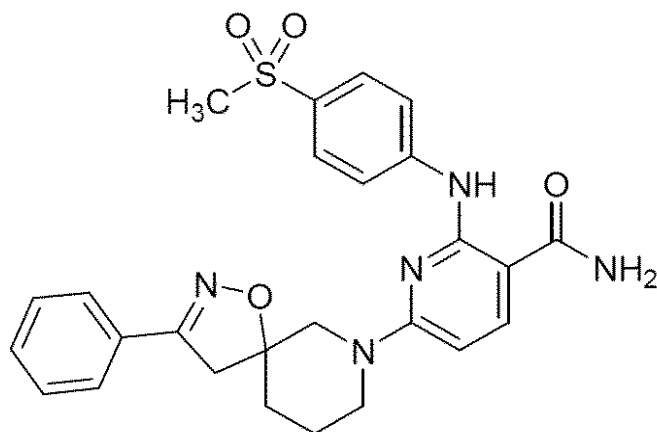
【 0 2 1 6 】

実施例 2 9

2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 6 - (3 - フェニル - 1 - オキ

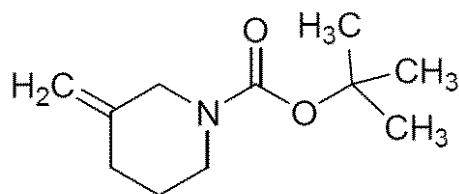
50

サ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 7 - イル) ニコチンアミド
【化 1 3 4】



10

A . tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート
【化 1 3 5】



20

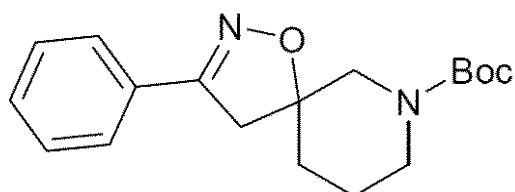
2 . 5 M n - BuLi / ヘキサン溶液 (4 . 8 6 mL 、 1 2 . 1 5 mmol) をメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4 . 3 4 g 、 1 2 . 1 5 mmol) の Et₂O (1 0 0 mL) 懸濁液に 0 で加えた。該混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。tert - ブチル 3 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 2 g 、 1 1 . 0 4 mmol) のエーテル (1 0 mL) 溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 1 時間、還流状態で 3 0 分間攪拌し、室温に冷却した。水 (3 0 mL) 添加後、2 相に分離した。水相をエーテル (3 x 6 0 mL) で抽出した。エーテル抽出物を合わせ、ブライン (2 0 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (0 から 1 5 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) により、無色の液体 (1 . 0 g 、 4 6 %) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, chloroform - d) ppm 4.61 - 4.96 (2 H, m) , 3.87 (2 H, s) , 3.25 - 3.55 (2 H, m) , 2.09 - 2.39 (2 H, m) , 1.54 - 1.73 (2 H, m) , 1.46 (9 H, s) .

【 0 2 1 7】

B . tert - ブチル 3 - フェニル - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 7 - カルボキシレート
【化 1 3 6】



40

1 0 % 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (2 . 8 8 mL 、 4 . 6 6 mmol) を tert - ブチル 3 - メチレンピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 3 0 mg 、 1 . 1 6 6 mmol) およびベンズアルデヒドオキシム (2 8 2 mg 、 2 . 3 3 2 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に 0 で滴下して加えた。0 、 2 時間後、該混合物を CH₂Cl₂ (5 0 mL) で希釈し、水 (1 0 mL) で洗浄した。水相を CH₂Cl₂ (3 x 2 0 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (1 0 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)

50

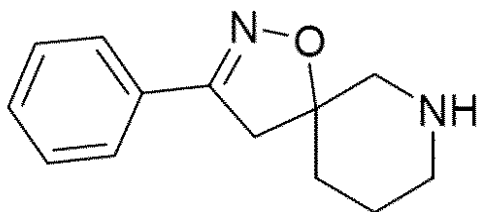
)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(0から15%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により、目的生成物を無色の油状物として得た(270mg、収率73%)。

LCMS: $(M+Na)^+ = 339.12$. 1H NMR (400 MHz, chloroform- d) ppm 7.55 - 7.79 (2 H, m), 7.31 - 7.47 (3 H, m), 3.57 - 3.93 (2 H, m), 2.90 - 3.29 (4 H, m), 1.78 - 2.04 (2 H, m), 1.51 - 1.65 (2 H, m), 1.46 (9 H, s).

【0218】

C. 3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン

【化137】



10

トリフルオロ酢酸(2mL、26.0mmol)をtert-ブチル3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-7-カルボキシレート(270mg、0.853mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)溶液に室温で滴下して加えた。室温で1時間後、該混合物を濃縮し、目的生成物をTFA塩として得た(280mg、収率99%)。

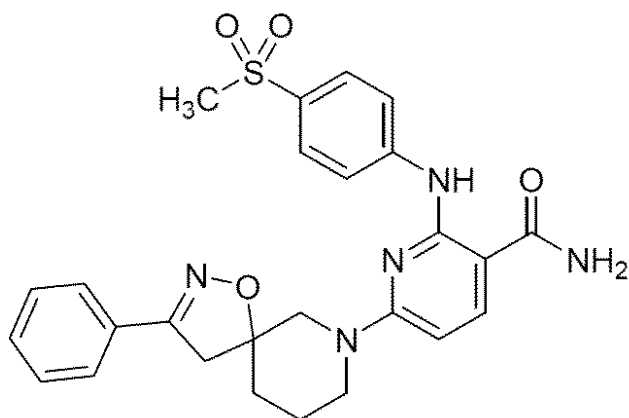
LCMS: $(M+H)^+ = 217.15$. 1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) ppm 7.62 - 7.78 (2 H, m), 7.36 - 7.51 (3 H, m), 3.35 - 3.49 (4 H, m), 3.00 - 3.24 (2 H, m), 2.04 - 2.22 (2 H, m), 1.85 - 2.07 (2 H, m).

20

【0219】

D. 2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-6-(3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン-7-イル)ニコチンアミド

【化138】



30

6-クロロ-2-(4-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド(30mg、0.092mmol)、3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカ-2-エン TFA塩(30.4mg、0.092mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.064mL、0.368mmol)のDMF(1mL)混合物を120℃で20時間撹拌した。該混合物を室温に冷却し、逆相HPLC(Sunfire S10 30x250mmカラムを使用、40%から100%溶媒B(10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA)/溶媒A(90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFAで溶出)で精製し、褐色の固形物を得た(12mg、21%)。

40

LCMS: $(M+H)^+ = 506.10$. 1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) ppm 7.69 - 7.80 (3 H, m), 7.62 - 7.69 (2 H, m), 7.55 (2 H, d, $J=9.03$ Hz), 7.36 - 7.44 (3 H, m), 6.28 (1 H, d, $J=9.04$ Hz), 3.50 - 3.95 (4 H, m), 3.08 - 3.38 (2 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.01 - 2.13 (2 H, m), 1.65 - 1.83 (2 H, m).

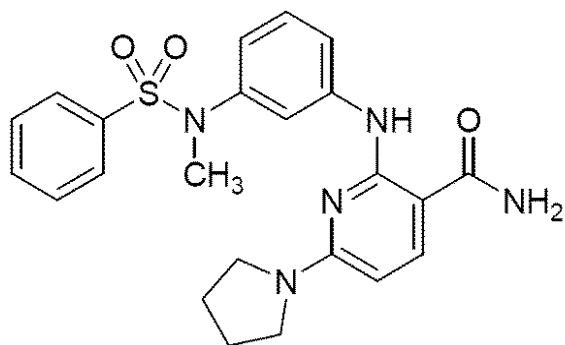
50

【 0 2 2 0 】

実施例 3 0

2 - ((3 - (メチル (フェニルスルホニル) アミノ) フェニル) アミノ) - 6 - (1 -
ピロリジニル) ニコチンアミド

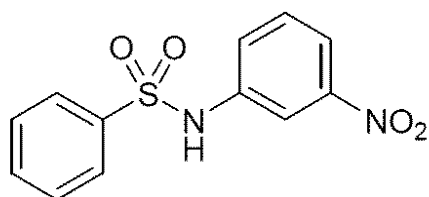
【 化 1 3 9 】



10

A . N - (3 - ニトロフェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 1 4 0 】



20

ベンゼンスルホニルクロリド (6 . 0 1 m L 、 4 6 . 8 m m o l) を 3 - ニトロアニリン (6 . 4 7 g 、 4 6 . 8 m m o l) のピリジン (5 0 m L) 溶液に室温で加えた。該混合物を 1 0 0 で 1 時間加熱した。大部分のピリジンを減圧下、エバポレートした。得られた茶色の油状物を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) に溶解し、 HCl 水溶液 (1 5 0 m L 、 5 0 m m o l) で洗浄した。黄褐色の固形物が酸性の水相から沈殿した。該固形物を濾取し、 CH_2Cl_2 で洗浄し、減圧乾燥した (1 0 . 4 1 g 、 収率 8 0 %) 。

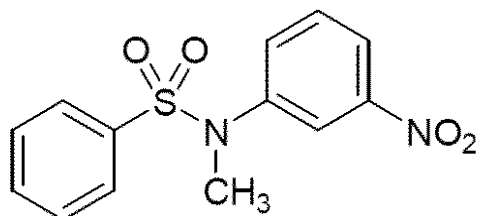
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.95 (1 H, s) , 7.93 (1 H, s) , 7.85 - 7.8
9 (1 H, m) , 7.79 - 7.83 (2 H, m) , 7.61 - 7.67 (1 H, m) , 7.49 - 7.61 (4 H, m) .

30

【 0 2 2 1 】

B . N - メチル - N - (3 - ニトロフェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 1 4 1 】



40

NaH の懸濁液 (0 . 4 7 g 、 1 1 . 7 5 m m o l) を N - (3 - ニトロフェニル) ベンゼンスルホンアミド (2 . 5 6 g 、 9 . 2 0 m m o l) およびヨードメタン (2 . 6 1 g 、 1 8 . 4 m m o l) の DMF (5 0 m L) 溶液に室温で加えた。黄色の溶液は明るい茶色に変化した。室温で 1 . 5 時間後、水 (1 0 0 m L) を注意深く加えて該反応混合物をクエンチし、 EtOAc (2 x 5 0 m L) で抽出した。抽出物を合わせ、飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮し、N - メチル - N - (3 - ニトロフェニル) ベンゼンスルホンアミド (3 . 0 9 g) を得た。

LCMS : ($\text{M}+\text{MeCN}+\text{Na}$) $^+$ = 356.0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.16 (1 H,

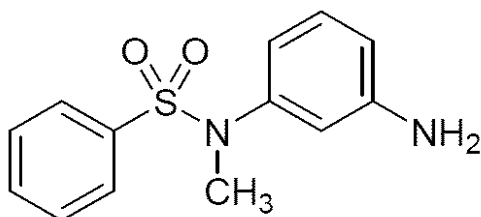
50

ddd, $J=8.03, 2.26, 1.25$ Hz), 7.94 (1 H, t, $J=2.13$ Hz), 7.70 - 7.76 (1 H, m), 7.66 (1 H, t, $J=8.03$ Hz), 7.57 - 7.62 (3 H, m), 7.52 - 7.56 (2 H, m), 3.21 (3 H, s).

【0222】

C. N - (3 - アミノフェニル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

【化142】



10

N - メチル - N - (3 - ニトロフェニル) ベンゼンスルホンアミド (2.69 g、9.20 mmol)、亜鉛 (6.02 g、92 mmol) および塩化アンモニウム (4.92 g、92 mmol) の MeOH (15 mL) および THF (15.00 mL) 懸濁液を室温で15時間攪拌した。該混合物を CELITE (登録商標) のショートパッドに通して濾過し、該パッドを MeOH で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0 - 60 % EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製し、黄色の油状物を得た (2.37 g、収率 98%)。

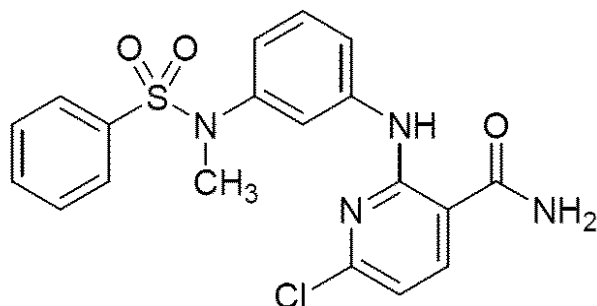
20

LCMS: $(M+MeCN+H)^+ = 304.0$. 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 7.66 - 7.72 (1 H, m), 7.52 - 7.61 (4 H, m), 6.91 (1 H, t, $J=7.91$ Hz), 6.44 (1 H, dd, $J=8.03, 1.25$ Hz), 6.35 (1 H, t, $J=2.13$ Hz), 6.10 (1 H, dd, $J=7.78, 1.25$ Hz), 5.19 (2 H, s), 3.05 (3 H, s).

【0223】

D. 6 - クロロ - 2 - (3 - (N - メチルフェニルスルホンアミド) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化143】



30

1 M LiHMDS / THF 溶液 (2.302 mL、2.302 mmol) を 2,6 - ジクロロニコチンアミド (163 mg、0.855 mmol) および N - (3 - アミノフェニル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド (172.5 mg、0.658 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液に室温で滴下して加えた。室温で18時間後、該混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl (5 mL) で洗浄した。EtOAc 相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (20 - 100 % EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製し、黄色の固形物を得た (218.8 mg、収率 51%)。

40

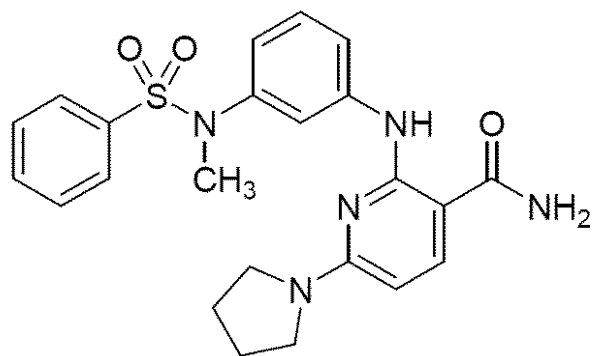
LCMS: $(M+H)^+ = 417.0$. 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 11.42 (1 H, s), 8.18 (1 H, d, $J=8.03$ Hz), 7.99 (1 H, d, $J=8.03$ Hz), 7.64 (1 H, d), 7.55 - 7.59 (5 H, m), 7.48 - 7.53 (2 H, m), 7.28 (1 H, t, $J=8.03$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J=8.03$ Hz), 6.75 (1 H, d), 3.15 (3 H, s).

【0224】

E. 6 - クロロ - 2 - (3 - (N - メチルフェニルスルホンアミド) フェニルアミノ) ニコチンアミド

50

【化 1 4 4】



10

密閉チューブ内の 6 - クロロ - 2 - (3 - (N - メチルフェニルスルホンアミド) フェニルアミノ) ニコチンアミド (56.5 mg、0.086 mmol) のピロリジン (0.5 mL) 溶液を 80 で 2 時間撹拌した。ピロリジンをエバポレートした。粗混合物を TFA - MeOH に溶解し、逆相 HPLC (Sunfire S10 30 x 250 mm カラムを使用、70 % から 100 % 溶媒 B (10 % MeOH - 90 % H₂O - 0.1 % TFA) / 溶媒 A (90 % MeOH - 10 % H₂O - 0.1 % TFA) で溶出) で精製し、灰白色の固形物を得た (27.4 mg、収率 47 %) (ビス - TFA 塩と思われる)。

LCMS: (M+H)⁺ = 452.1. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) ppm 10.86 (1 H, br. s.), 7.79 (1 H, s), 7.53 - 7.65 (4 H, m), 7.40 - 7.51 (3 H, m), 7.22 (1 H, t, J=8.03 Hz), 6.70 (2 H, d, J=7.78 Hz), 6.44 (1 H, br. s.), 5.87 (1 H, d, J=8.78 Hz), 3.49 (4 H, t, J=6.27 Hz), 3.18 (3 H, s), 2.01 (4 H, t, J=6.53 Hz).

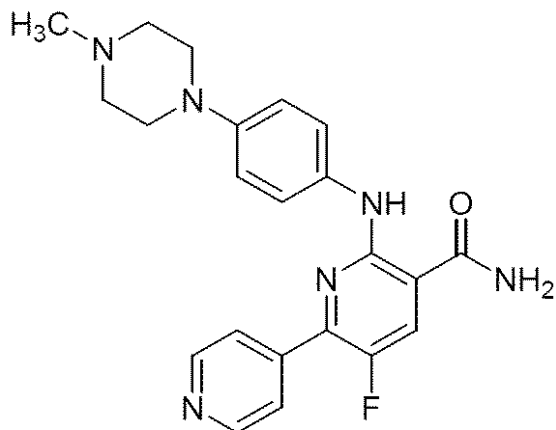
20

【 0 2 2 5 】

実施例 3 1

3 - フルオロ - 6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - カルボキシアミド

【化 1 4 5】

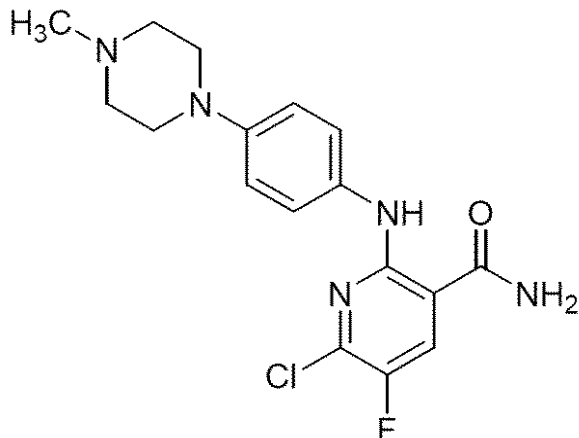


30

40

A . 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 1 4 6】



10

2, 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド (1 g、4.78 mmol) および 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (1.007 g、5.26 mmol) の THF (30 mL) 混合物にリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (16.75 mL、16.75 mmol) を - 78 ° で何回かに分けて加えた。該混合物を - 78 ° で 20 分間攪拌し、次いで、ドライアイス浴を取り外した。次に、該混合物を室温で 30 分間攪拌した。2 つの異性体である生成物が形成された。該反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、濃縮した。暗茶色の残渣を塩化メチレンでトリチュレートし、570 mg の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを薄茶色の固形物として得た。母液を濃縮し、再び塩化メチレンでトリチュレートし、540 mg の 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを茶色の固形物として得た。母液を MPLC (ISCO、7% アンモニア / メタノール / 塩化メチレン、40 g + 12 g スタックゲル) で 2 回精製し、さらに 490 mg の 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミドを茶色の固形物として得た。

20

【0226】

B. 3 - フルオロ - 6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 2, 4' - ビピリジン - 5 - カルボキシアミド

30

6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (70 mg、0.192 mmol)、ピリジン - 4 - イルボロン酸 (23.65 mg、0.192 mmol)、 K_2CO_3 (53.2 mg、0.385 mmol) および $Pd(Ph_3P)_4$ (11.12 mg、9.62 μ mol) の THF (1 mL) 混合物を密閉チューブ内において 90 ° で終夜加熱した。該反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ および塩化メチレンで抽出し、濃縮し、残渣を prep-HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、1 N $NaOH$ で塩基性化し、塩化メチレンで抽出し、濃縮し、26 mg の生成物をオレンジ - 赤色の固形物として得た。

LC-MS: $(M+H)^+ = 407.11$. 1H NMR (400 MHz, chloroform- d - MIX) ppm 8.55 - 8.60 (2 H, m), 7.91 (2 H, d, $J=5.71$ Hz), 7.76 (1 H, d, $J=11.42$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J=9.23$ Hz), 6.89 (2 H, d, $J=8.79$ Hz), 3.08 - 3.16 (4 H, m), 2.51 - 2.60 (4 H, m), 2.29 (3 H, s).

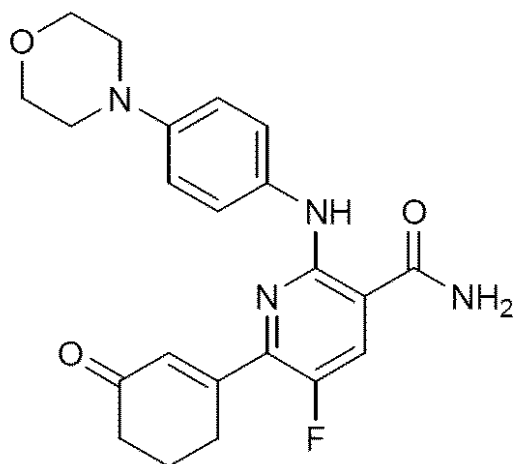
40

【0227】

実施例 3 2

5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) - 6 - (3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エニル) ニコチンアミド

【化 1 4 7】



10

6 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) ニコチンアミド (80 mg、0.228 mmol)、3 - (トリブチルスタンニル) シクロヘキサ - 2 - エノン (105 mg、0.274 mmol) (文献的方法 : Tet. Lett., 31 : 1837 - 1840 (1990) により製造)、およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (16.05 mg、0.023 mmol) の DMF (2 mL) 溶液をマイクロ波により 160 で 1 時間加熱した。該反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO₃、水で洗浄し、濃縮した。残渣を prep - HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、1 N NaOH で塩基性化し、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機フラクションを合わせ、水で洗浄し、濃縮し、さらに MPLC (ISCO、5 % アンモニア / メタノール / 塩化メチレン、40 g シリカゲルカラム) で精製し、22 mg の茶色の固形物を得た。

20

LC - MS : (M+H)⁺ = 411.25. ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) ppm 10.76 - 10.84 (1 H, m), 8.28 - 8.39 (1 H, m), 8.13 - 8.21 (1 H, m), 7.83 - 7.91 (1 H, m), 7.45 - 7.53 (2 H, m), 6.88 - 6.96 (2 H, m), 6.52 - 6.57 (1 H, m), 3.67 - 3.77 (4 H, m), 3.04 (4 H, d, J=4.95 Hz), 2.76 - 2.85 (2 H, m), 2.39 - 2.46 (2 H, m), 2.01 - 2.09 (2 H, m).

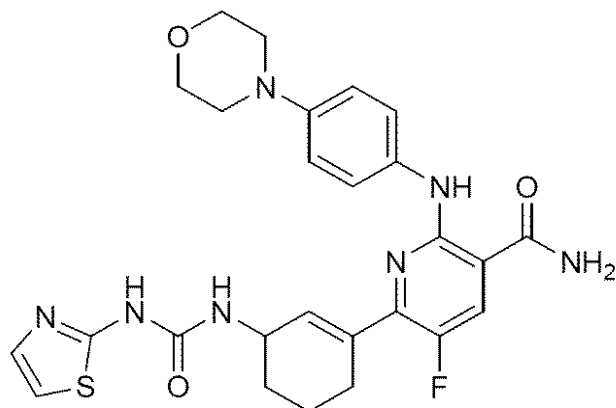
30

【 0 2 2 8 】

実施例 3 3

5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - チアゾール - 2 - イルウレイド) シクロヘキサ - 1 - エニル) ニコチンアミド

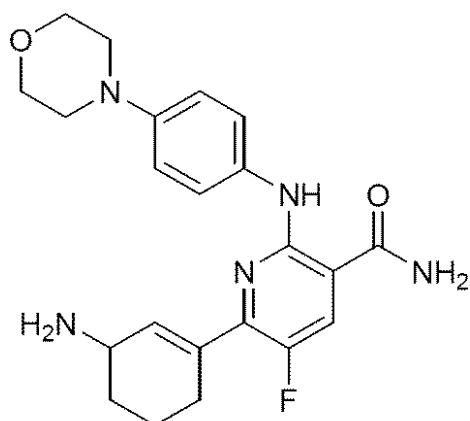
【化 1 4 8】



40

A . 6 - (3 - アミノシクロヘキサ - 1 - エニル) - 5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) ニコチンアミド

【化 1 4 9】



10

5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) - 6 - (3 - オキシシクロヘキサ - 1 - エニル) ニコチンアミド (1 . 2 g 、 2 . 9 2 m m o l) 、 酢酸アンモニウム (2 . 2 5 4 g 、 2 9 . 2 m m o l) およびチタン (I V) イソプロポキシド (2 . 5 7 m L 、 8 . 7 7 m m o l) の D M F (0 . 8 m L) 溶液を室温で終夜撹拌した。上記の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0 . 2 2 1 g 、 5 . 8 5 m m o l) および 0 . 2 m L の M e O H を加えた。気泡が激しく発生し、該反応混合物の温度が上昇した。該反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。該反応混合物に 1 N N a O H (1 0 m L) を加えた。沈殿が形成され、C E L I T E (登録商標) に通してそれを濾取し、塩化メチレンおよび M e O H の混合物 (5 0 % 、 それぞれが共溶媒) で、濾過ケーキが白色となるまで何度も洗浄した。濾液を水で洗浄し、水性フラクションを塩化メチレンで 3 回逆抽出した。有機フラクションを合わせ、濃縮し、残渣を M P L C (I S C O 、 5 % - 2 0 % グラジエントアンモニア / メタノール / 塩化メチレン、 4 0 g シリカゲルカラム) で精製し、 1 0 5 m g の生成物を黄色の固形物として得た。

20

【 0 2 2 9 】

B . 5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - チアゾール - 2 - イルウレイド) シクロヘキサ - 1 - エニル) ニコチンアミド

6 - (3 - アミノシクロヘキサ - 1 - エニル) - 5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) ニコチンアミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) 、 フェニルチアゾール - 2 - イルカルバメート (8 0 m g 、 0 . 3 6 5 m m o l) 、 および D I E A (0 . 0 8 5 m L 、 0 . 4 8 6 m m o l) の T H F (2 m L) 混合物を室温で終夜撹拌した。該混合物を 6 0 °C で 2 時間加熱し、反応を完了した。該反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和 N a H C O ₃ および水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣を M P L C (I S C O 、 6 % アンモニア / M e O H / C H ₂ C l ₂ 、 4 0 g シリカゲルカラム) で精製し、 6 5 m g の生成物をオレンジ色の固形物として得た。

30

LC - MS : 2.76 分 (保持時間) . (M + H) ⁺ = 538.15. ¹H NMR (400 MHz, chloroform - d - M I X) ppm 7.77 (1 H, d, J=11.86 Hz) , 7.60 (2 H, d, J=9.23 Hz) , 7.29 (1 H, d, J=3.52 Hz) , 6.94 (2 H, d, J=9.23 Hz) , 6.87 (1 H, d, J=3.52 Hz) , 6.57 - 6.62 (1 H, m) , 4.58 - 4.67 (1 H, m) , 3.84 - 3.93 (4 H, m) , 3.09 - 3.19 (4 H, m) , 2.54 - 2.64 (2 H, m) , 2.01 - 2.12 (1 H, m) , 1.79 - 1.95 (2 H, m) , 1.60 - 1.71 (1 H, m) .

40

【 0 2 3 0 】

サンプルをキラルカラムで分離した : Chiralpak AS - H 25 X 3cm, 5 μm ; カラム温度 4 0 °C ; 流速 : 1 5 0 m L / 分 ; 移動相 : C O ₂ / M e O H = 6 5 / 3 5 ; 2 つのエナンチオマーが得られた。実施例 3 3 : (R) - 5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - チアゾール - 2 - イルウレイド) シクロヘキサ - 1 - エニル) ニコチンアミドおよび実施例 4 4 0 : (S) - 5 - フルオロ - 2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) - 6 - (3 - (3 - チアゾール - 2 - イルウレイド) シクロヘキサ - 1

50

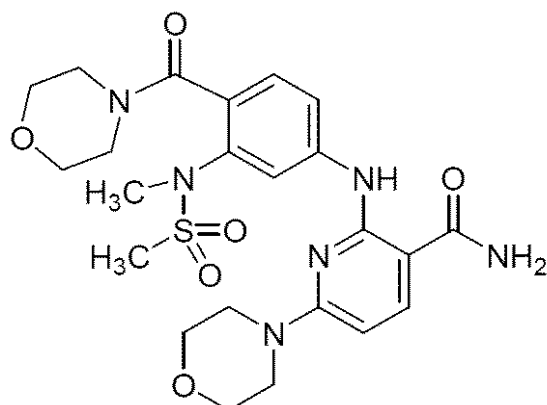
- エニル)ニコチンアミド。

【0231】

実施例 34

2 - ((3 - (メチル (メチルスルホニル) アミノ) - 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) フェニル) アミノ) - 6 - (4 - モルホリニル) ニコチンアミド

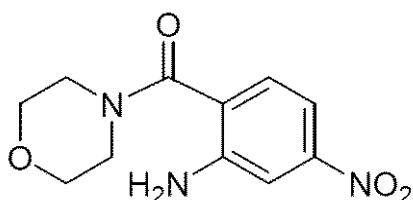
【化150】



10

A . (2 - アミノ - 4 - ニトロフェニル) (モルホリノ) メタノン

【化151】



20

モルホリン (2 . 1 5 2 m L 、 2 4 . 7 1 m m o l) を攪拌した 2 - アミノ - 4 - ニトロ安息香酸 (1 . 5 g 、 8 . 2 4 m m o l) および H A T U (3 . 4 4 g 、 9 . 0 5 m m o l) のアセトニトリル (1 5 m L) 懸濁液に室温で加えた。室温で 1 時間後、該混合物を飽和 NH_4Cl (5 0 m L) でクエンチし、E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。E t O A c 層を飽和 NH_4Cl (1 0 m L) およびブライン (1 0 m L) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、濃縮した。得られたシロップ様の物質を温 CH_2Cl_2 でトリチュレートすると黄色の固形物が析出した。該固形物を CH_2Cl_2 で洗浄し、濾取した (1 . 7 1 9 5 g 、 収率 8 3 %) 。

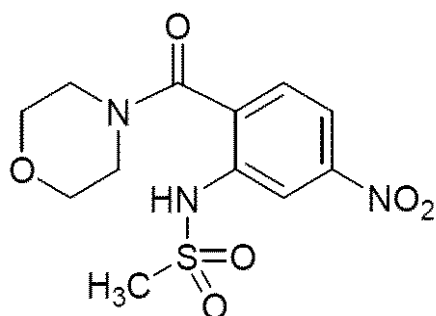
30

LCMS : ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 252.0 . ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d_6) ppm 7.54 (1 H , d , $J=2.26$ Hz) , 7.35 (1 H , dd , $J=8.28, 2.26$ Hz) , 7.24 (1 H , d , $J=8.53$ Hz) , 5.86 (2 H , s) , 3.60 (8 H , br . s .) .

【0232】

B . N - (2 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 5 - ニトロフェニル) メタンスルホンアミド

【化152】



40

50

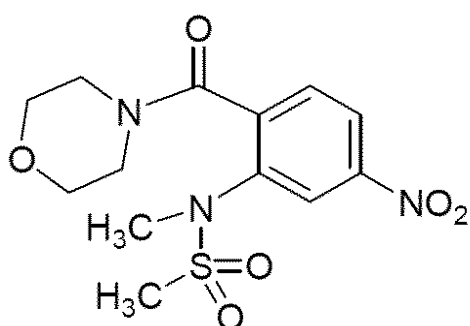
メタンスルホニルクロリド (0.179 mL、2.302 mmol) を (2-アミノ-4-ニトロフェニル) (モルホリン) メタノン (0.5783 g、2.302 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液に 0 で加えた。0、30 分後、ピリジン溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた茶色の油状物を CH_2Cl_2 でトリチュレートし、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (30 - 100% EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製し、目的生成物を黄色の固形物として得た (108 mg、収率 14%)。LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 330.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.83 (1 H, s), 8.24 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 8.07 (1 H, dd, $J=8.41, 1.88$ Hz), 7.61 (1 H, d, $J=8.53$ Hz), 3.69 (2 H, d, $J=4.02$ Hz), 3.61 (2 H, br. s.), 3.57 (2 H, d, $J=4.27$ Hz), 3.16 - 3.22 (2 H, m), 3.10 (3 H, s).

10

【0233】

C. N-メチル-N-(2-(モルホリン-4-カルボニル)-5-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド

【化153】



20

ヨードメタン (0.040 mL、0.643 mmol) を N-(2-(モルホリン-4-カルボニル)-5-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド (108 mg、0.321 mmol) および NaH の 60% 懸濁液 (16.5 mg、0.413 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液に室温で加えた。室温で 1.5 時間後、該混合物を水 (10 mL) で注意深くクエンチし、EtOAc (3 x 4 mL) で抽出した。EtOAc 相を合わせ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (10 - 100% EtOAc / ヘキサンで溶出) で精製し、黄色の油状物を得た (101.3 mg、収率 92%)。

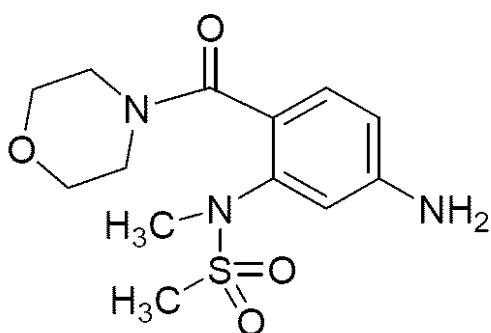
30

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 344.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.39 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 8.27 (1 H, dd, $J=8.53, 2.26$ Hz), 7.71 (1 H, d, $J=8.53$ Hz), 3.69 - 3.78 (2 H, m), 3.47 - 3.61 (4 H, m), 3.10 - 3.30 (2 H, m), 3.21 (3 H, s), 3.17 (3 H, s).

【0234】

D. N-(5-アミノ-2-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド

【化154】



40

N-メチル-N-(2-(モルホリン-4-カルボニル)-5-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド (101.3 mg、0.295 mmol)、亜鉛 (193 mg、2.9

50

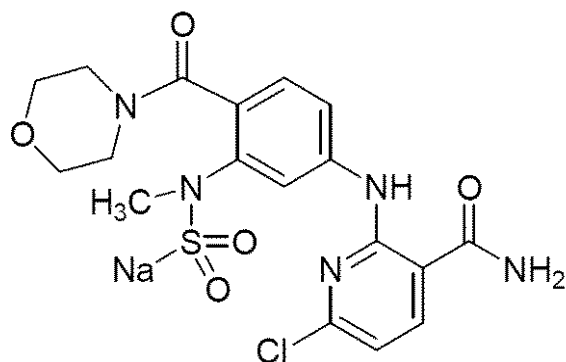
5 mmol)、塩化アンモニウム(158 mg、2.95 mmol)のMeOH(0.5 mL)およびTHF(0.5 mL)懸濁液を室温で16時間撹拌した。粗物質をシリカゲルカートリッジにロードし、減圧乾燥した。乾燥したカートリッジをISCOカートリッジに連結し、2-10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出し、目的生成物を白色の固形物として得た(68.2 mg、収率74%)。

LCMS: (M+H)⁺ = 314.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 6.94 (1 H, d, J=8.28 Hz), 6.61 (1 H, br. s.), 6.53 (1 H, dd, J=8.28, 2.01 Hz), 5.52 (2 H, s), 3.51 (4 H, br. s.), 3.19-3.26 (1 H, m), 3.15-3.18 (3 H, m), 3.08 (3 H, br. s.), 3.03 (3 H, br. s.)。

【0235】

E. 6-クロロ-2-(3-(N-メチルメチルスルホンアミド)-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ニコチンアミド

【化155】



1 M LiHMDS/THF溶液(0.762 mL、0.762 mmol)を2,6-ジクロロニコチンアミド(54.0 mg、0.283 mmol)およびN-(5-アミノ-2-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド(68.2 mg、0.218 mmol)のTHF(0.5 mL)懸濁液に0で滴下して加えた。室温で21時間後、LCMS分析により反応の50%未満しか完了していないことが分かった。LiHMDSのさらなる一部分(0.054 mL)を22、23、および24時間のタイムポイントにおいて加えた。合わせて28時間後、該混合物を飽和NH₄Cl(2 mL)でクエンチし、EtOAc(3 x 2 mL)で抽出した。合わせた抽出物をシリカゲルカートリッジにロードし、減圧乾燥した。乾燥したカートリッジをISCOカートリッジに連結し、30-100% EtOAc/ヘキサン、次いで10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出し、茶色の粉末を得た(59.3 mg、収率58%)。

LCMS: (M+H)⁺ = 468.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.50 (1 H, s), 8.38 (1 H, br. s.), 8.21 (1 H, d, J=8.28 Hz), 7.95 (1 H, d, J=2.26 Hz), 7.85 (1 H, br. s.), 7.55 (1 H, dd, J=8.41, 2.13 Hz), 7.30 (1 H, d, J=8.28 Hz), 7.01 (1 H, d, J=8.03 Hz), 3.64-3.78 (2 H, m), 3.45-3.59 (4 H, m), 3.23 (2 H, m), 3.16 (6 H, s)。

【0236】

F. 2-(3-(メチル(メチルスルホニル)アミノ)-4-(4-モルホリニルカルボニル)フェニル)アミノ)-6-(4-モルホリニル)ニコチンアミド

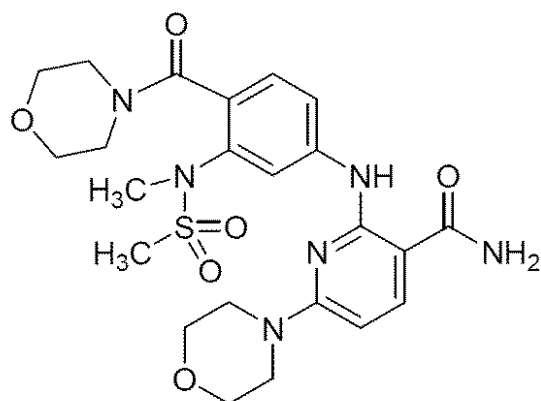
10

20

30

40

【化 1 5 6】



10

密閉チューブ内の 6 - クロロ - 2 - (3 - (N - メチルメチルスルホンアミド) - 4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニルアミノ) ニコチンアミド (19 mg、0.041 mmol) のモルホリン (0.4 mL) 溶液を 85 で 2 時間撹拌した。モルホリンをエバポレートした。粗物質を 1 N HCl 水溶液 - MeOH (1 : 1、総量 2 mL) に溶解し、逆相 HPLC (Shimadzu VP-ODS 20 x 100 mm カラムを使用、20% から 100% 溶媒 B (10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA) / 溶媒 A (90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA) で溶出) で精製し、目的生成物を

20

ビス - TFA 塩である茶色の固形物として得た (11.7 mg、収率 38%)。
LCMS: (M+H)⁺ = 519.1. ¹H NMR (400 MHz, methanol - d₄) ppm 8.06 (1 H, d, J=2.26 Hz), 7.90 (1 H, d, J=8.78 Hz), 7.48 (1 H, dd, J=8.41、2.13 Hz), 7.26 (1 H, d, J=8.53 Hz), 6.25 (1 H, d, J=9.03 Hz), 3.70 - 3.93 (7 H, m), 3.56 - 3.69 (7 H, m), 3.41 (2 H, t, J=4.64 Hz), 3.26 (3 H, s), 3.06 (3 H, s)

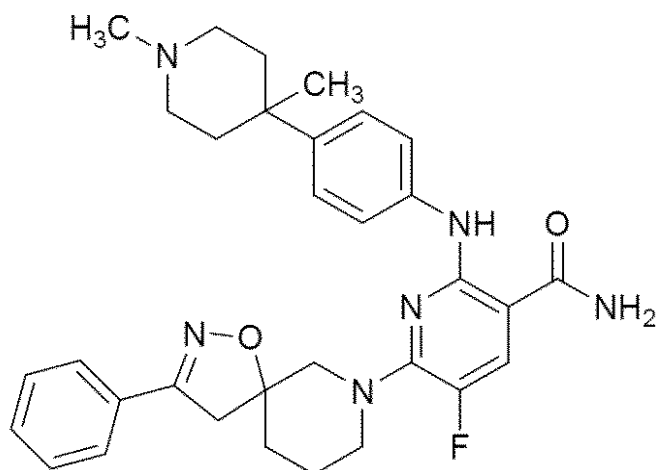
【 0 2 3 7 】

実施例 3 5

2 - (4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - フルオロ - 6 - (3 - フェニル - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 7 - イル) ニコチンアミド

30

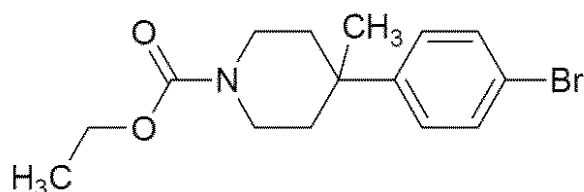
【化 1 5 7】



40

A . エチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 5 8】



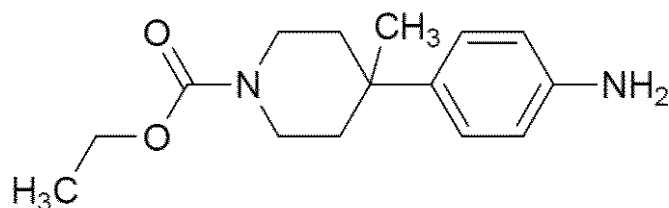
エチル 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 8 1 g 、 1 5 . 0 1 m m o l) 、 ブロモベンゼン (2 3 . 5 6 g 、 1 5 0 m m o l) 、 およびトリフルオロメタンスルホン酸 (2 2 . 5 2 g 、 1 5 0 m m o l) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。該反応混合物を氷に注ぎ、1 N NaOH で塩基性化し、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、濃縮した。残渣を MPLC (ISCO 、 ヘキサン / 酢酸エチル、8 0 g シリカゲルカラム) で精製し、4 . 2 8 g の生成物をやや黄色がかった油状物として得た。

LCMS : $(M+H)^+ = 326.01, 328.01$.

【 0 2 3 8】

B . エチル 4 - (4 - アミノフェニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 5 9】

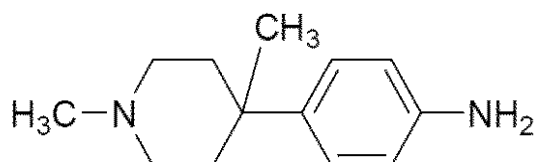


エチル 4 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 0 g 、 6 . 1 3 m m o l) 、 ピフェニル - 2 - イルジシクロヘキシルホスフィン (0 . 0 5 4 g 、 0 . 1 5 3 m m o l) 、 1 M LiHMDS / THF (1 2 . 2 6 m L 、 1 2 . 2 6 m m o l) 、 および $Pd_2(dba)_3$ (0 . 0 5 6 g 、 0 . 0 6 1 m m o l) の混合物を密閉バイアル内において 6 5 ° で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、1 N aq . HCl (3 0 . 7 m L 、 3 0 . 7 m m o l) で処理し、5 分間攪拌した。1 N NaOH で該混合物を塩基性化し、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、濃縮し、残渣を MPLC (ISCO 、 ヘキサン / 酢酸エチル、2 4 + 4 0 g スタックシリカゲルカラム) で精製し、9 2 4 m g (5 7 %) の生成物を黄色の油状物として得た。

【 0 2 3 9】

C . 4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) アニリン

【化 1 6 0】



エチル 4 - (4 - アミノフェニル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 4 4 m g 、 1 . 6 9 2 m m o l) の THF (1 0 m L) 溶液に固体の LAH (3 2 1 m g 、 8 . 4 6 m m o l) を何回かに分けて加えた。添加中、気泡の発生が観察された。該反応混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。該反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 5 m L の 1 N NaOH をゆっくりと加えて過剰の LAH を相殺した。得られた混合物を分液漏斗で分離した。有機層を水で洗浄し、濃縮した。残渣を MPLC (ISCO 、 6 % アンモニア / MeOH / CH_2Cl_2 、 4 0 g シリカゲルカラム) で精製し、2 6 7 m g の無色の油状物を得た。

10

20

30

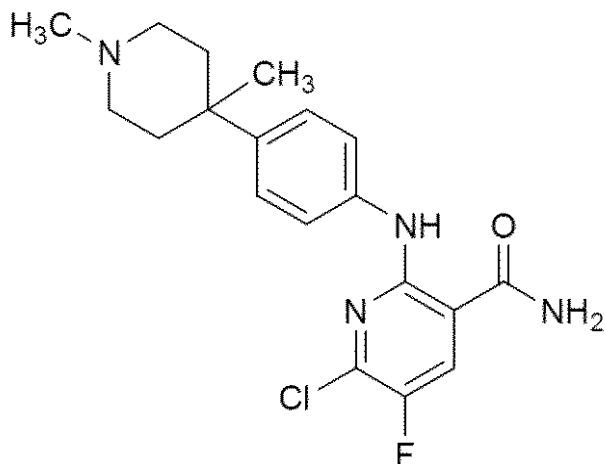
40

50

$(M+H)^+ = 205.18.$

【 0 2 4 0 】

D . 6 - クロロ - 2 - (4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - フルオロニコチンアミド
【 化 1 6 1 】



10

2 , 6 - ジクロロ - 5 - フルオロニコチンアミド (2 8 7 m g 、 1 . 3 7 2 m m o l) および 4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) アニリン (2 6 7 m g 、 1 . 3 0 7 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (4 . 5 7 m L 、 4 . 5 7 m m o l) を室温で加えた。30分後、該反応物に飽和 NH_4Cl を加えてクエンチした。混合物を塩化メチレンで2回抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで濃縮した。残渣をMPLC (ISCO、6 - 10 % アンモニア / メタノール / 塩化メチレン、40 g シリカゲルカラム) で精製し、229 mg の生成物を黄色の固形物として得た。

20

【 0 2 4 1 】

E . 2 - (4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - フルオロ - 6 - (3 - フェニル - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン - 7 - イル) ニコチンアミド

30

6 - クロロ - 2 - (4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 5 - フルオロニコチンアミド (4 0 m g 、 0 . 1 0 6 m m o l) 、 3 - フェニル - 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - エン (4 2 . 1 m g 、 0 . 1 2 7 m m o l) 、 および D I E A (0 . 0 7 4 m L 、 0 . 4 2 5 m m o l) の N M P (1 m L) 溶液を 1 2 0 ° で 3 時間、および 1 3 0 ° で 2 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、水で希釈した。生じた茶色の固体の沈殿物を濾取し、prep - HPLC で精製した。生成物を含むフラクションを回収し、1 N NaOH で塩基性化し、塩化メチレンで2回抽出した。有機フラクションを合わせ、水で洗浄し、濃縮し、12 mg の黄色の固形物を得た。

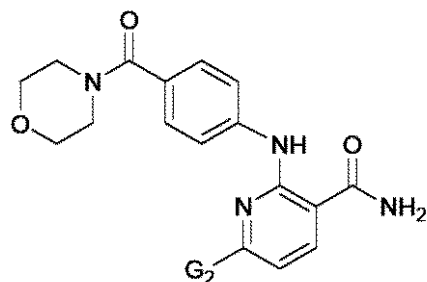
LC - MS : 3.04分 (保持時間) . $(M+H)^+ = 557.28.$ 1H NMR (400 MHz, chloroform - d) ppm 10.66 (1 H, s) , 7.67 (2 H, dd, $J=6.81, 2.86$ Hz) , 7.50 (2 H, d, $J=8.79$ Hz) , 7.36 - 7.44 (3 H, m) , 7.22 - 7.25 (1 H, m) , 7.13 (2 H, d, $J=8.79$ Hz) , 5.43 (2 H, br. s.) , 3.79 - 3.90 (2 H, m) , 3.69 - 3.75 (1 H, m) , 3.57 - 3.67 (1 H, m) , 3.32 (1 H, d, $J=16.70$ Hz) , 3.05 (1 H, d, $J=16.70$ Hz) , 2.27 - 2.45 (4 H, m) , 2.22 (3 H, s) , 1.92 - 2.13 (4 H, m) , 1.57 - 1.79 (4 H, m) , 1.12 (3 H, s) .

40

【 0 2 4 2 】

表 1 から 4 3 の化合物は前記の方法に類似の方法を用いて製造された。化合物の分子量はMS (ES) を用い、式 m/z により求めた。

【表 1 - 1】



実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
36		436.89	437.22
37		577.67	578.43
38		417.46	418.27
39		584.71	585.50
40		471.55	472.37
41		566.67	567.41
42		466.56	467.15
43		596.60	597.42

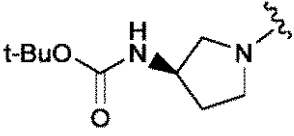
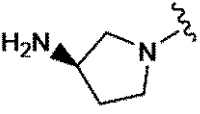
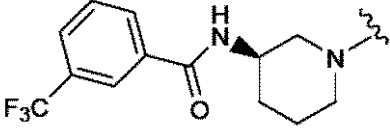
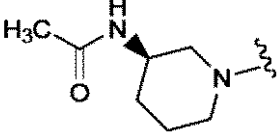
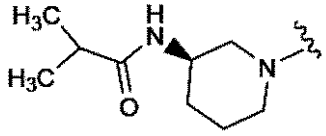
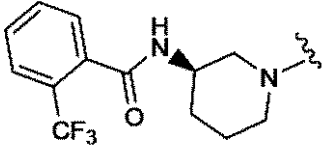
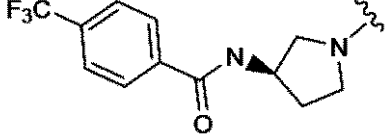
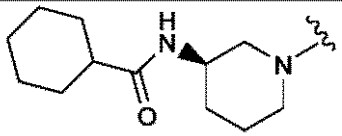
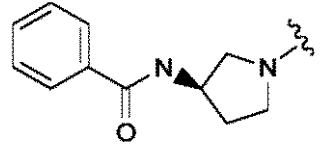
10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
44		510.59	511.38
45		410.47	411.30
46		596.60	597.39 597.08
47		466.53	467.32
48		494.59	495.40
49		596.60	597.33
50		582.57	583.41
51		534.65	535.41
52		514.58	515.37

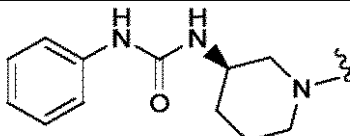
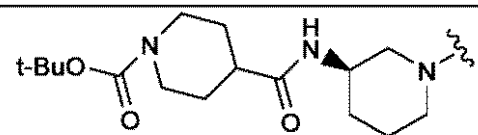
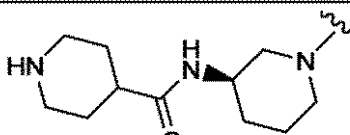
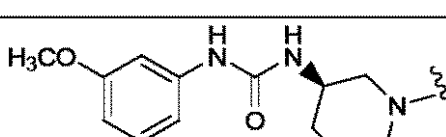
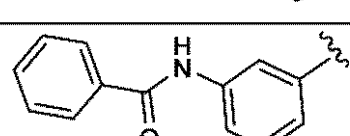
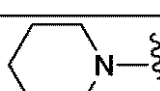
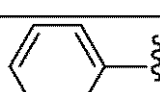
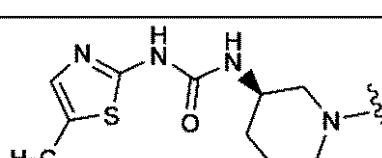
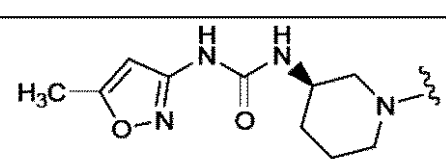
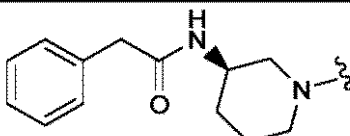
10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
53		543.62	544.43
54		635.75	636.50
55		535.64	536.44
56		573.64	574.41
57		521.57	522.28
58		409.48	410.34
59		402.45	403.23
60		564.66	565.38
61		548.59	549.39
62		542.63	543.37

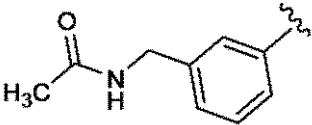
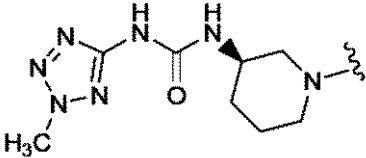
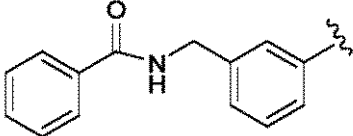
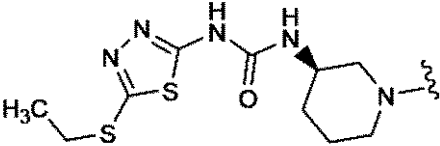
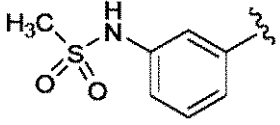
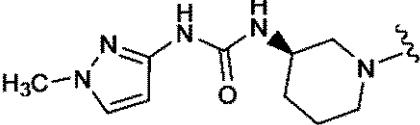
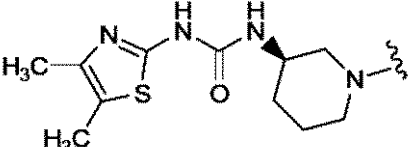
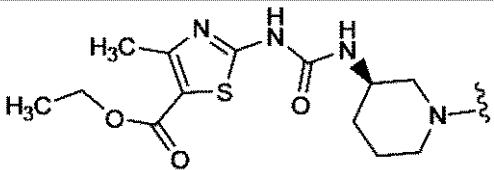
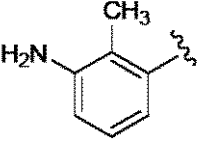
10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
63		473.52	474.31
64		549.28	550.29
65		535.59	536.28
66		611.79	612.26
67		495.55	496.20
68		547.61	548.35
69		578.69	579.32
70		636.72	637.32
71		431.49	432.25

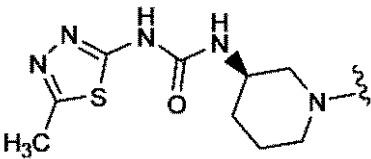
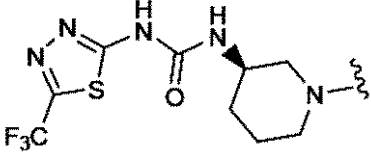
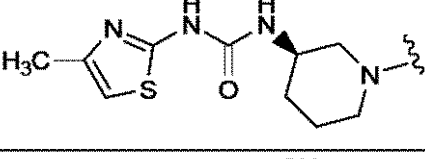
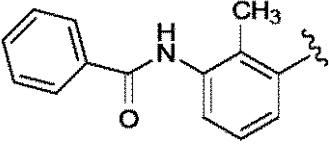
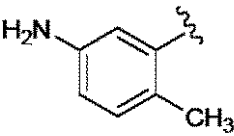
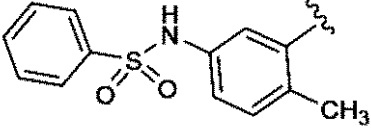
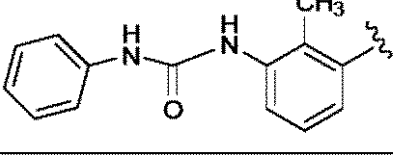
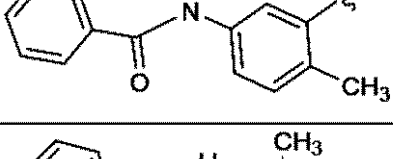
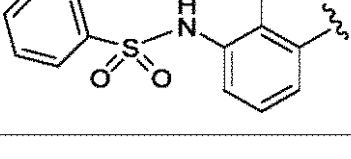
10

20

30

40

【表 1 - 5】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
72		565.65	566.29
73		619.62	620.21
74		564.66	565.24
75		535.59	536.24
76		431.49	432.21
77		571.65	572.12
78		550.61	551.15
79		535.59	536.15
80		571.65	572.10

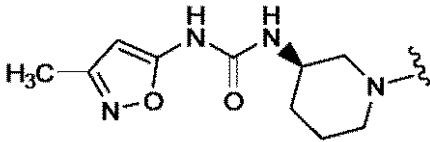
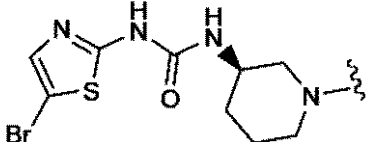
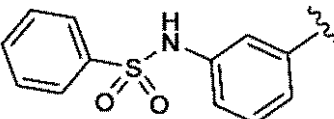
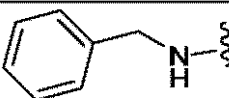
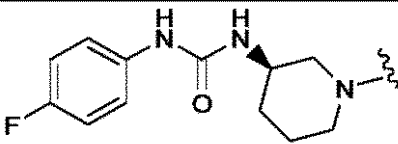
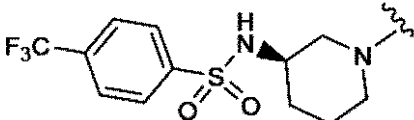
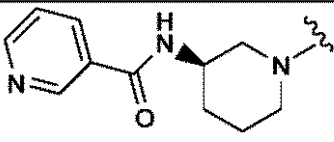
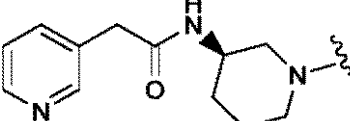
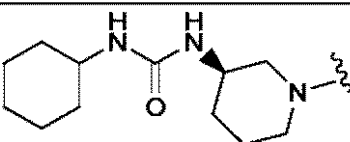
10

20

30

40

【表 1 - 6】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
81		548.59	549.19
82		629.53	630.96
83		557.62	558.08
84		431.49	432.08
85		561.62	561.97
86		632.66	632.94
87		529.60	529.98
88		543.63	544.01
89		549.67	549.96

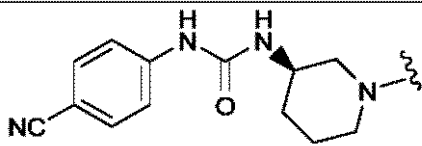
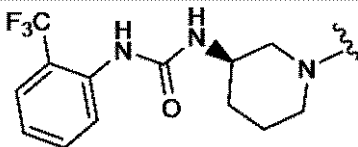
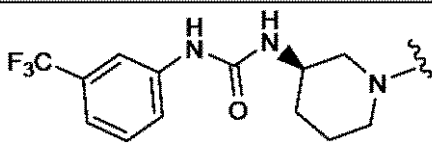
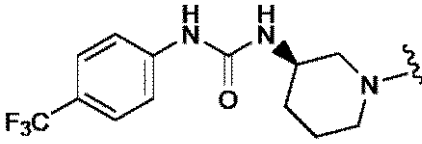
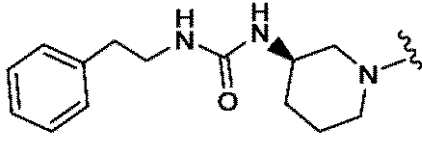
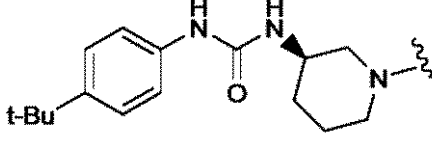
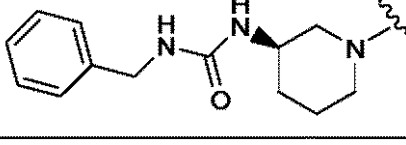
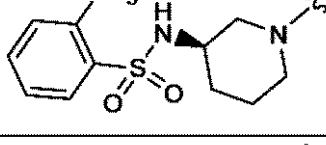
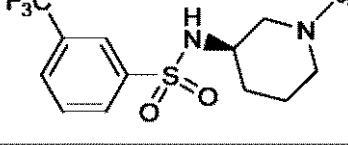
10

20

30

40

【表 1 - 7】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
90		568.64	568.91
91		611.62	611.90
92		611.62	611.91
93		611.62	611.90
94		571.68	571.96
95		599.73	600.00
96		557.65	557.94
97		632.66	632.88
98		632.66	632.86

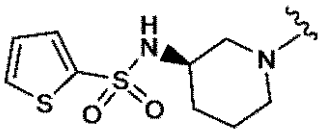
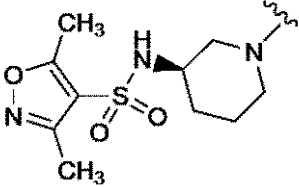
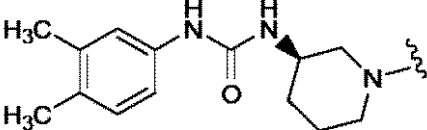
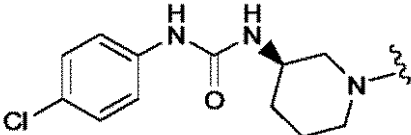
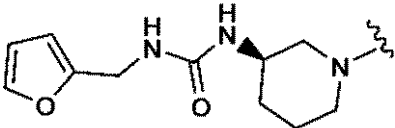
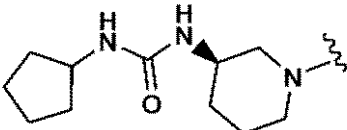
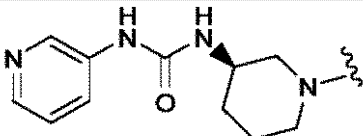
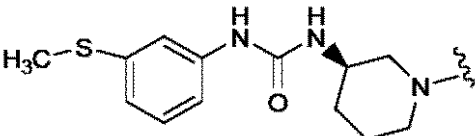
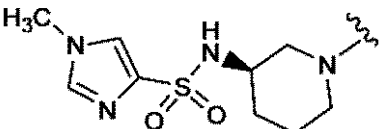
10

20

30

40

【表 1 - 8】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
99		570.69	570.79
100		583.67	583.89
101		571.68	571.95
102		578.07	577.84
103		547.61	574.90
104		535.65	535.95
105		544.61	544.91
106		589.72	589.91
107		568.66	568.88

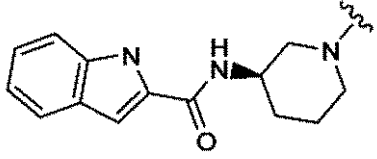
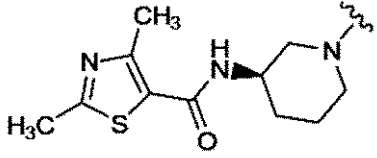
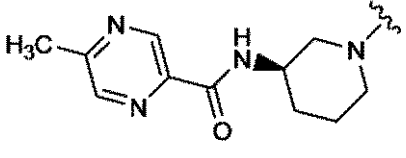
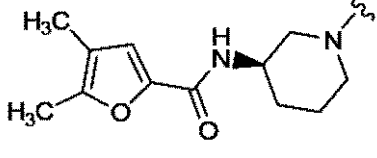
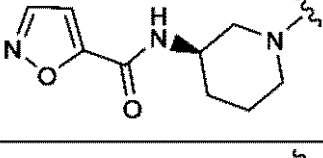
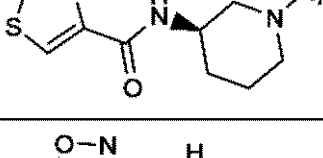
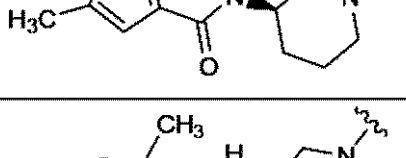
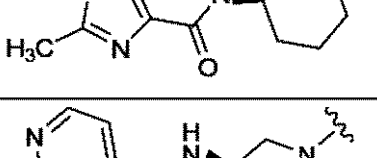

10

20

30

40

【表 1 - 9】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
108		567.65	567.95
109		563.68	563.94
110		544.61	544.96
111		546.63	546.96
112		519.56	519.94
113		535.63	535.89
114		533.59	533.90
115		547.61	547.96
116		529.60	529.94

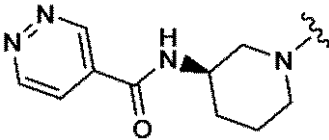
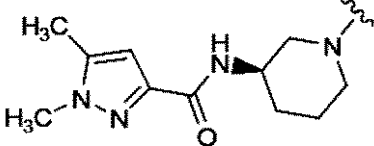
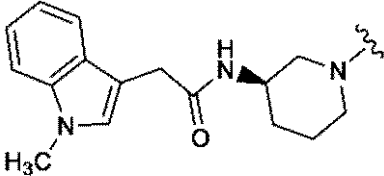
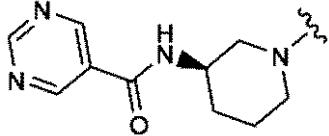
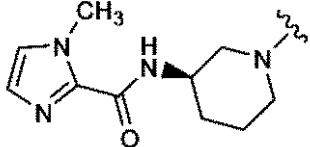
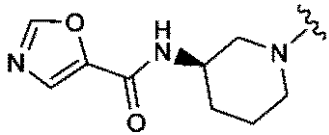
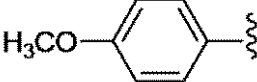
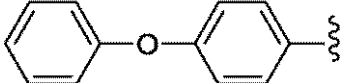
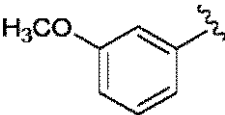
10

20

30

40

【表 1 - 10】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
117		530.59	530.89
118		546.63	546.96
119		595.70	596.00
120		530.59	530.90
121		532.60	532.94
122		519.56	519.89
123		432.48	432.92
124		494.55	494.94
125		432.48	432.94

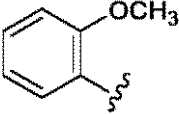
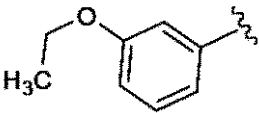
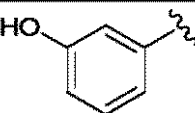
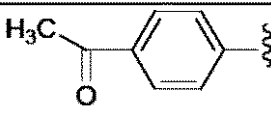
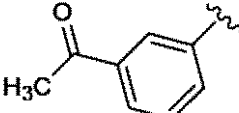
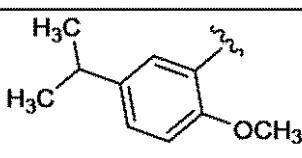
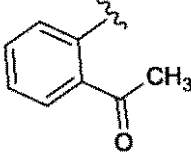
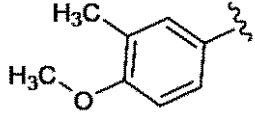
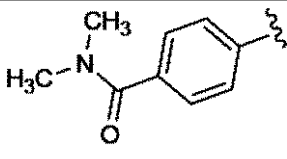
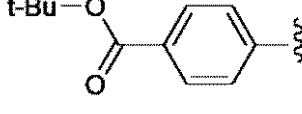
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
126		432.48	432.94
127		446.50	446.95
128		418.45	418.92
129		444.49	474.98
130		444.49	444.91
131		474.56	474.98
132		444.49	444.92
133		446.50	446.95
134		473.53	473.94
135		502.57	502.95

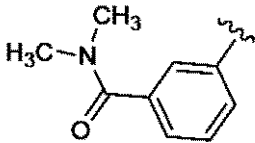
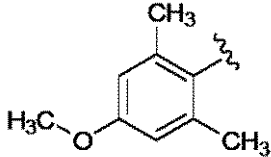
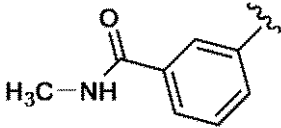
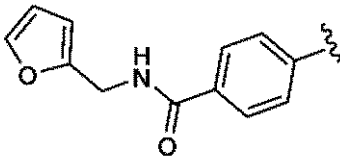
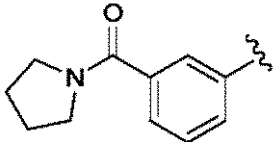
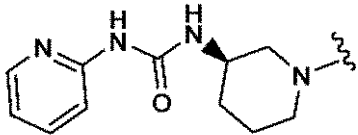
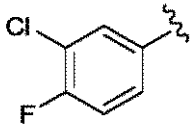
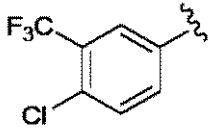
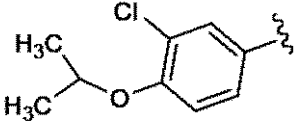
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
136		473.53	473.92
137		460.53	460.95
138		459.50	459.95
139		525.56	525.90
140		499.57	499.97
141		544.61	545.50
142		454.89	454.85
143		504.89	504.85
144		494.98	494.88

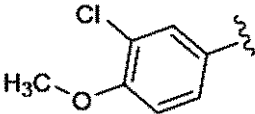
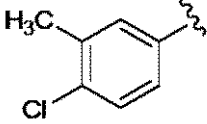
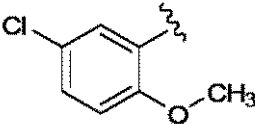
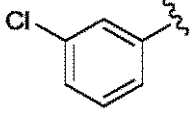
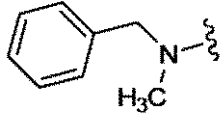
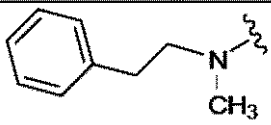
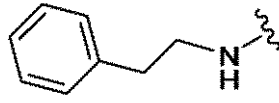
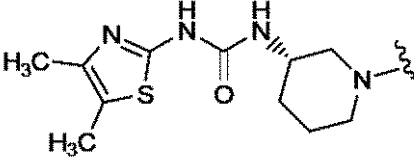
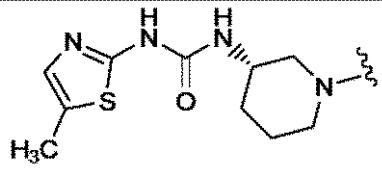
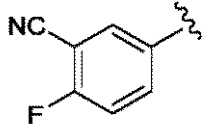
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
145		466.92	466.85
146		450.92	450.86
147		466.92	466.86
148		436.90	436.86
149		445.51	446.06
150		459.54	460.12
151		445.51	446.12
152		578.69	579.09
153		564.66	565.05
154		445.45	446.03

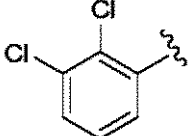
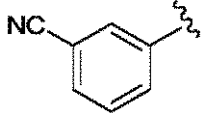

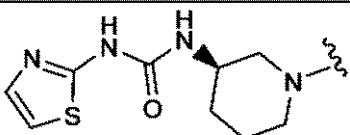
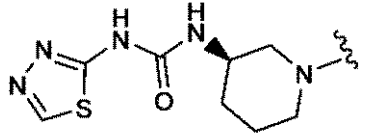
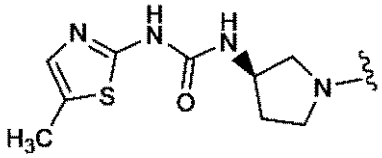
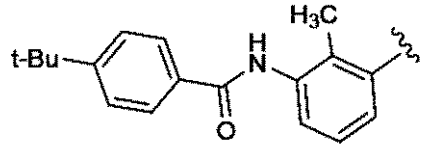
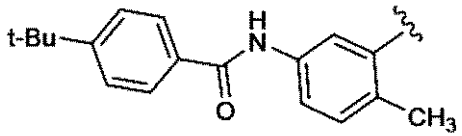
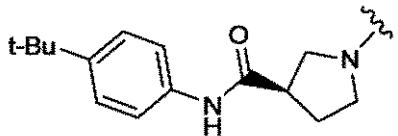
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
155		471.34	472.45
156		427.46	427.86
157		427.46	427.86
158		550.63	551.08
159		551.62	552.03
160		550.63	551.07
161		591.70	592.23
162		591.70	592.21
163		570.68	571.33

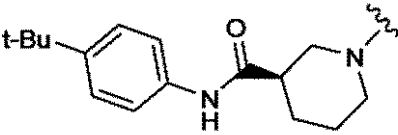
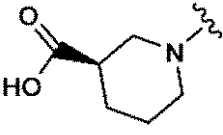
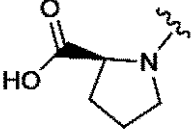
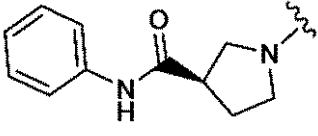
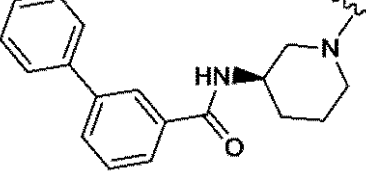
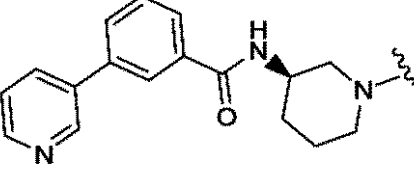
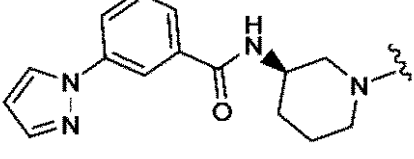
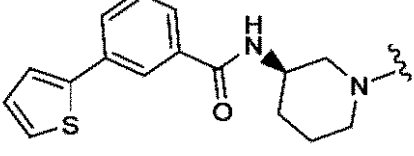
10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
164		584.71	585.32
165		453.49	454.16
166		439.46	440.16
167		514.02	551.24
168		604.70	605.43
169		605.69	606.44
170		594.66	595.43
171		610.73	611.41

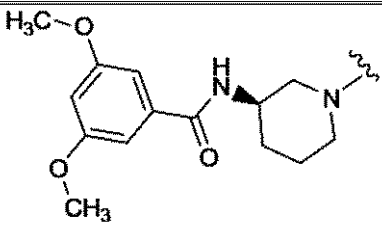
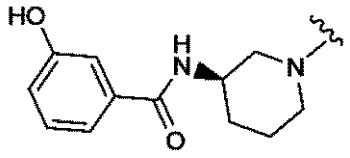
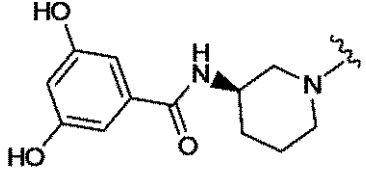
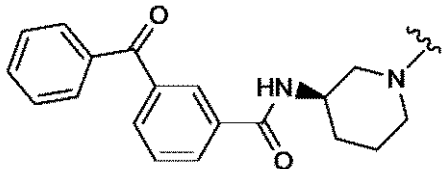
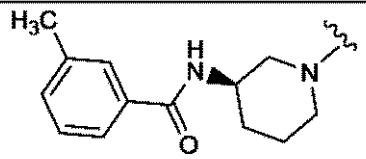
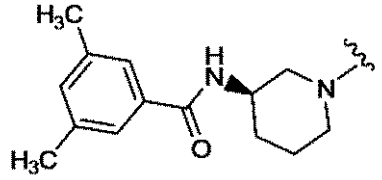
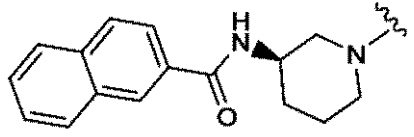
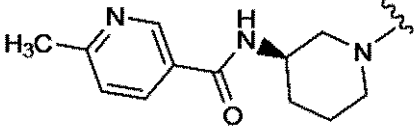
10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
172		588.66	589.14
173		544.61	545.11
174		560.61	561.09
175		632.72	633.15
176		542.64	543.15
177		556.66	557.16
178		578.67	579.11
179		543.63	544.11

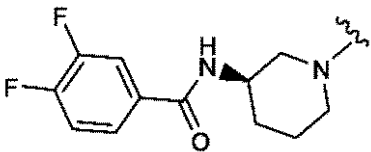
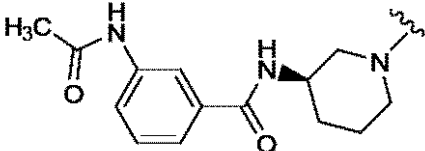
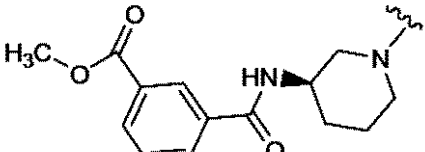
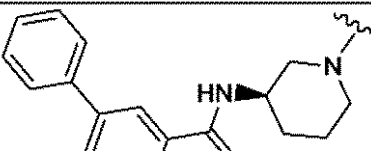
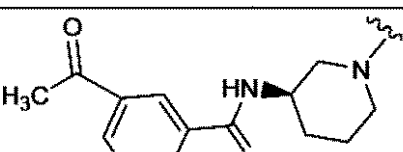
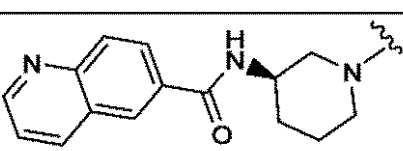
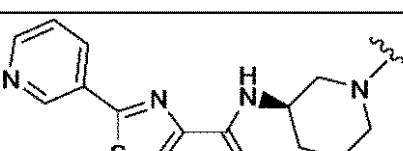
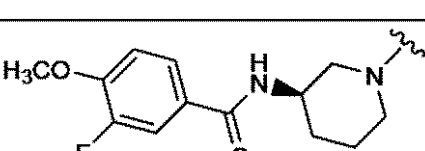
10

20

30

40

【表 1 - 17】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
180		564.59	565.09
181		585.66	586.13
182		586.65	587.10
183		604.71	605.10
184		570.65	571.14
185		579.66	580.11
186		612.71	613.10
187		576.63	577.10

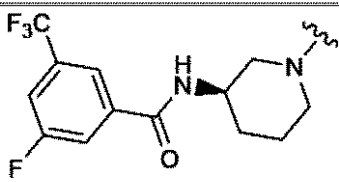
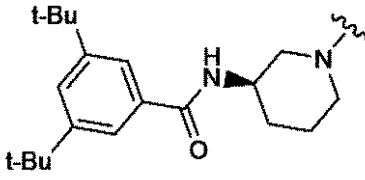
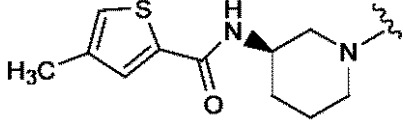
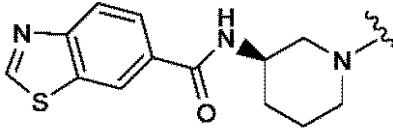
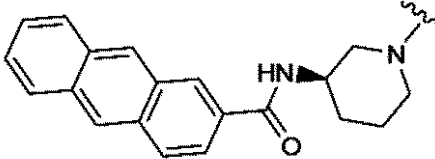
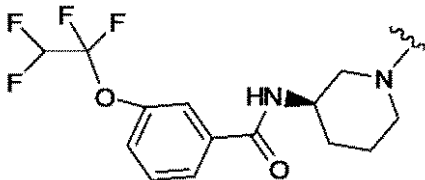
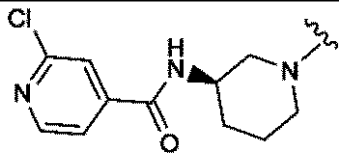
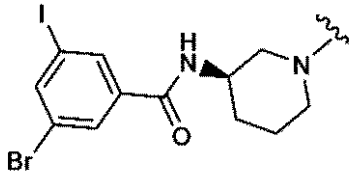
10

20

30

40

【表 1 - 18】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
188		614.60	615.09
189		640.82	641.21
190		548.67	549.09
191		585.69	586.09
192		628.73	629.15
193		644.62	645.08
194		564.04	564.08
195		733.40	732.90

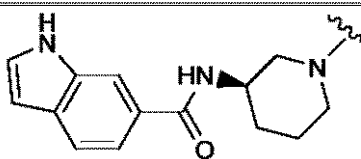
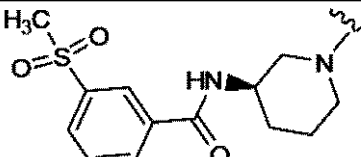
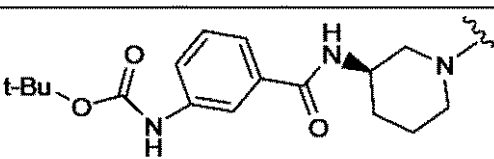
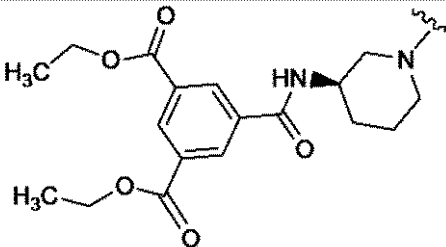
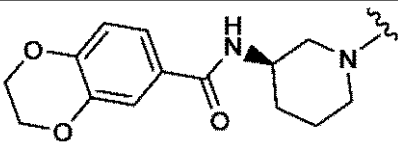
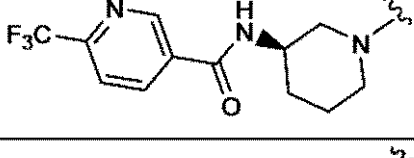
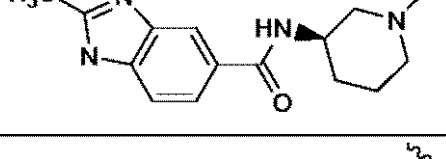
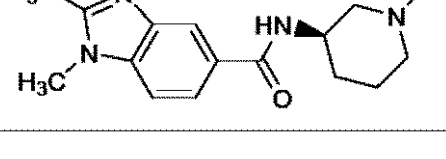
10

20

30

40

【表 1 - 19】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
196		567.65	586.11
197		606.70	607.05
198		643.74	644.17
199		672.74	673.17
200		586.65	587.09
201		597.60	598.08
202		582.66	583.13
203		596.69	597.15

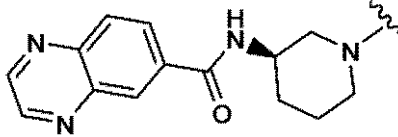
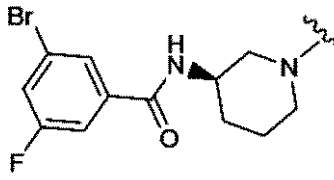
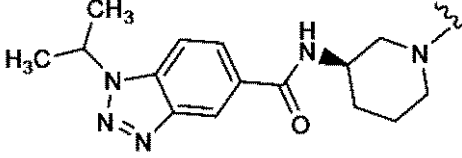
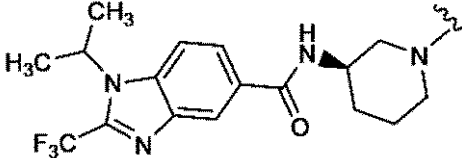
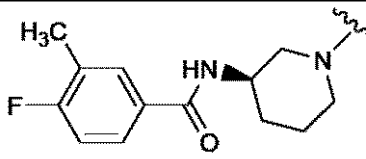
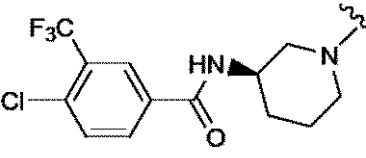
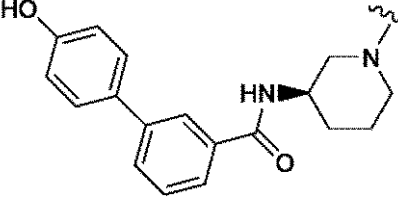
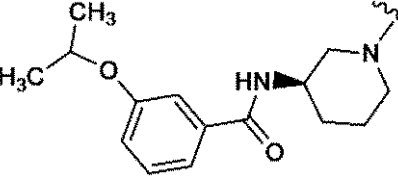
10

20

30

40

【表 1 - 2 0】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
204		580.65	581.10
205		625.50	625.00
206		611.70	612.13
207		678.71	679.13
208		560.63	561.09
209		631.05	631.04
210		620.71	621.11
211		586.69	587.11

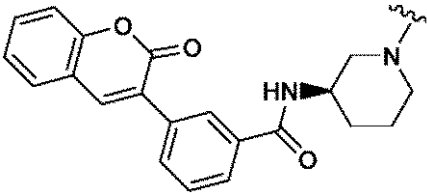
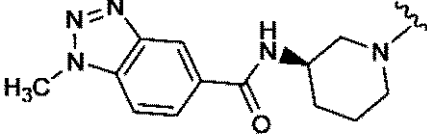
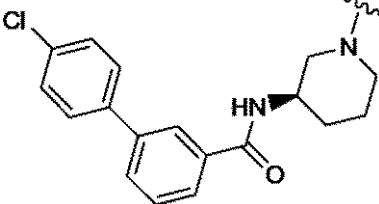
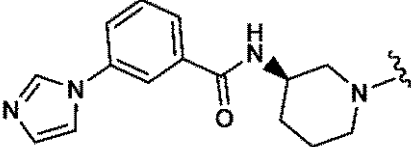
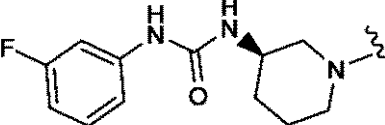
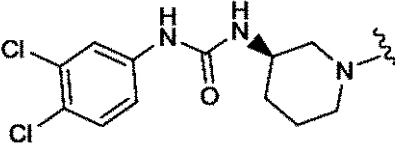
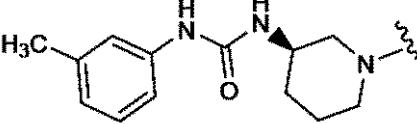
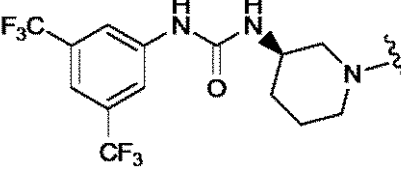
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
212		672.74	673.11
213		583.65	584.10
214		639.15	639.08
215		594.67	595.10
216		561.62	562.08
217		612.52	612.03
218		557.65	558.08
219		679.62	680.17

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
220		568.64	569.04
221		592.10	592.08
222		615.69	616.15
223		585.66	586.10
224		571.68	572.11
225		476.31	572.10
226		646.07	646.10
227		596.65	597.10
228		596.06	596.04

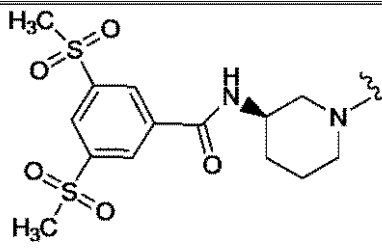
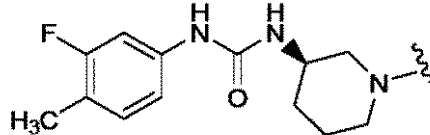
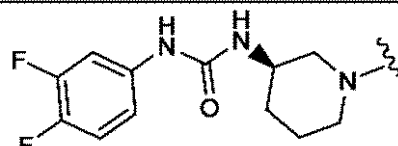
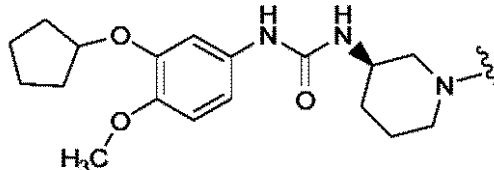
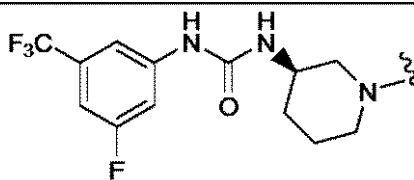
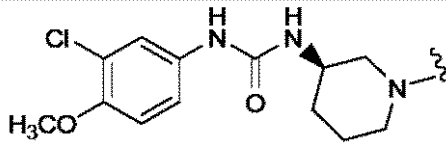
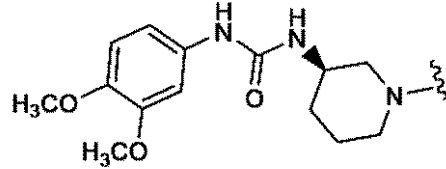
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
229		684.79	685.03
230		575.64	576.09
231		579.61	580.07
232		657.77	658.23
233		629.61	630.09
234		608.10	608.09
235		603.68	604.14

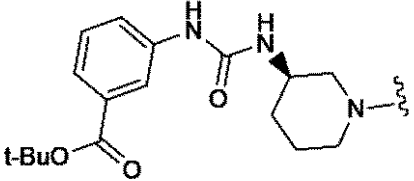
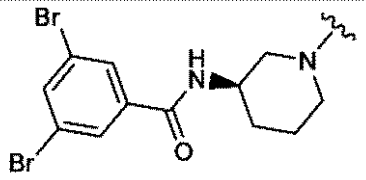
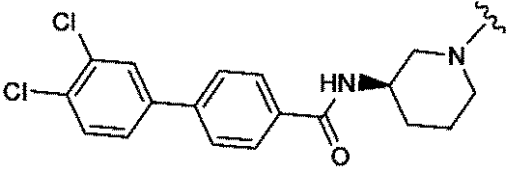
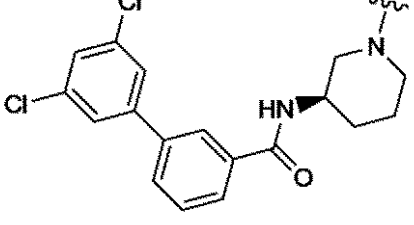
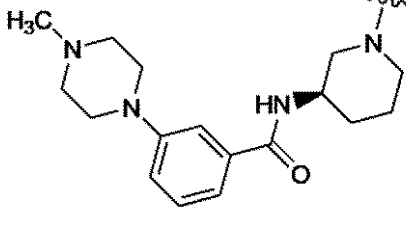
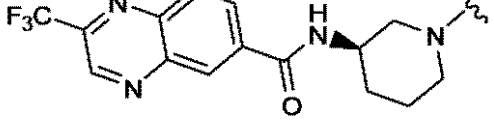
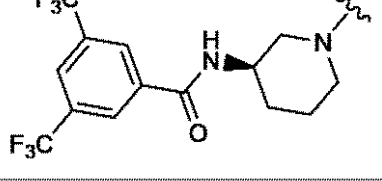
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
236		643.74	644.15
237		686.40	686.97
238		673.60	673.09
239		673.60	673.09
240		626.76	627.17
241		648.64	649.14
242		664.60	665.10

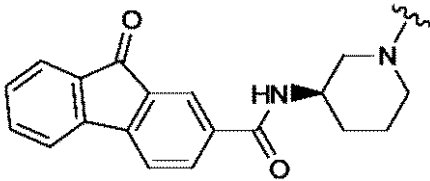
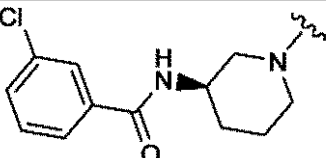
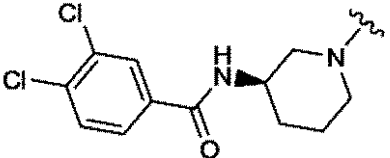
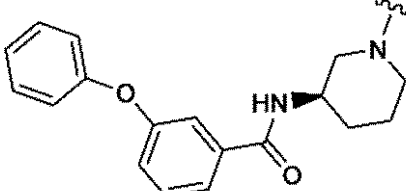
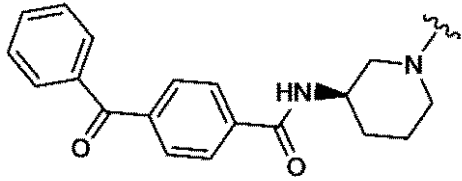
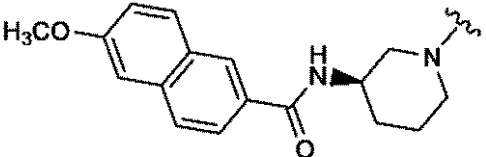
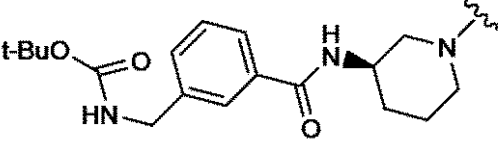
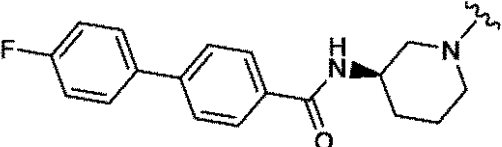
10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
243		630.70	631.09
244		563.06	563.00
245		597.50	596.97
246		620.71	621.16
247		632.72	633.13
248		608.70	609.09
249		657.77	658.21
250		622.70	623.11

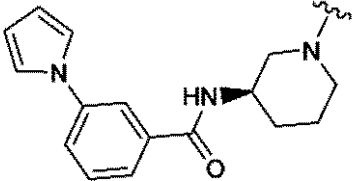
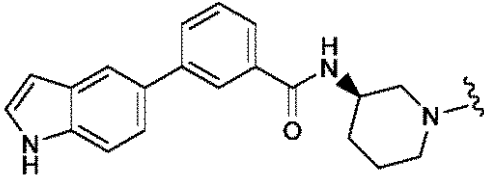
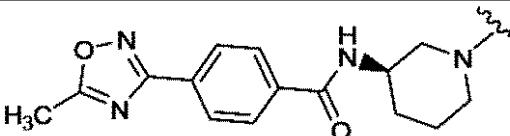
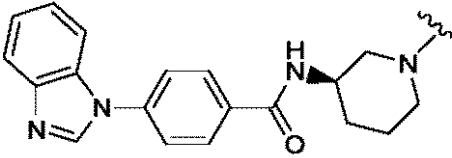
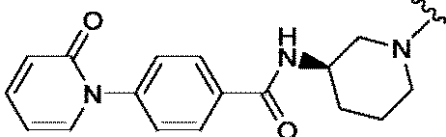
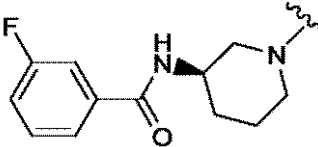
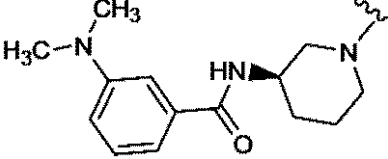
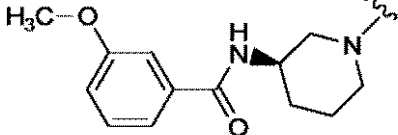
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
251		593.69	594.07
252		643.74	644.15
253		610.67	611.07
254		644.73	645.15
255		621.70	622.10
256		546.60	547.02
257		571.68	572.05
258		558.64	559.05

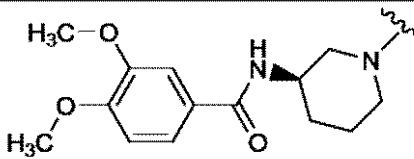
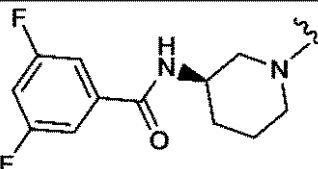
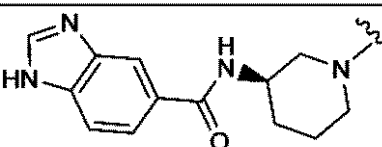
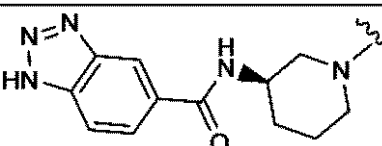
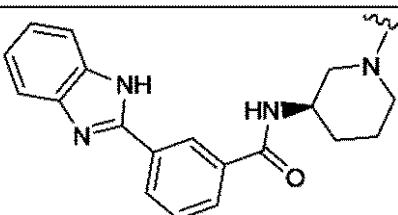
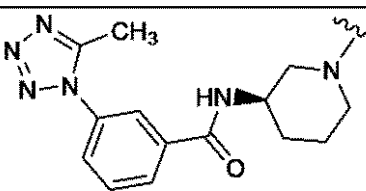
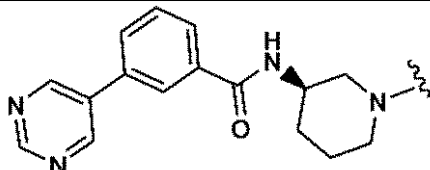
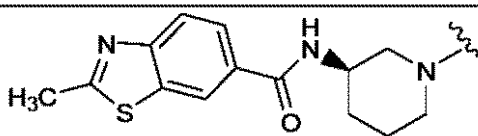
10

20

30

40

【表 1 - 27】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
259		588.66	589.07
260		564.59	565.02
261		568.64	569.03
262		569.62	570.03
263		644.73	645.15
264		610.68	611.13
265		606.68	607.09
266		599.71	600.05

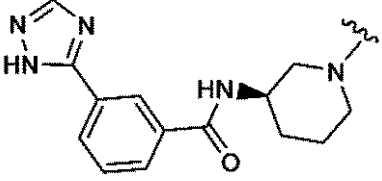
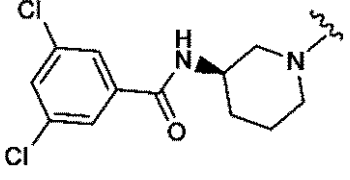
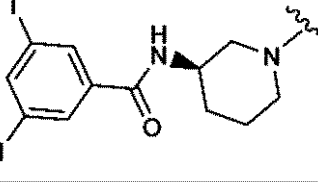
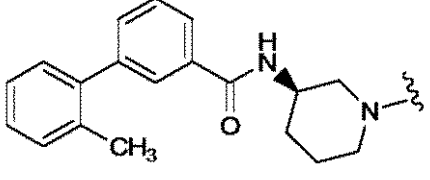
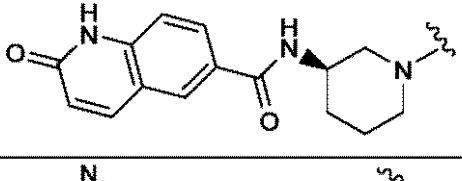
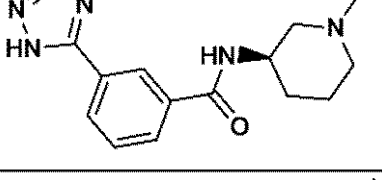
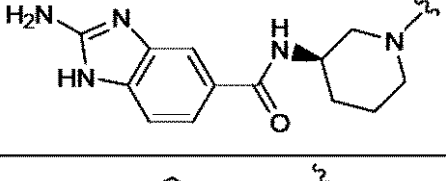
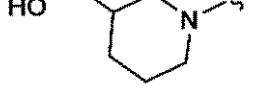
10

20

30

40

【表 1 - 28】

実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
267		595.66	596.07
268		597.50	597.03
269		780.39	780.91
270		618.73	619.15
271		595.66	596.15
272		596.65	597.05
273		583.65	584.09
274		439.51	440.16

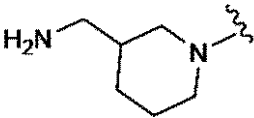
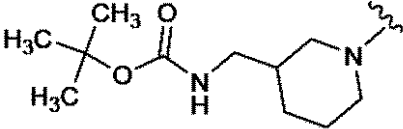
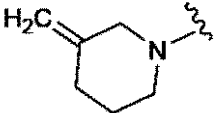
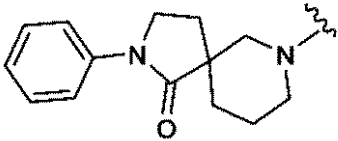
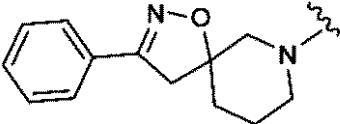
10

20

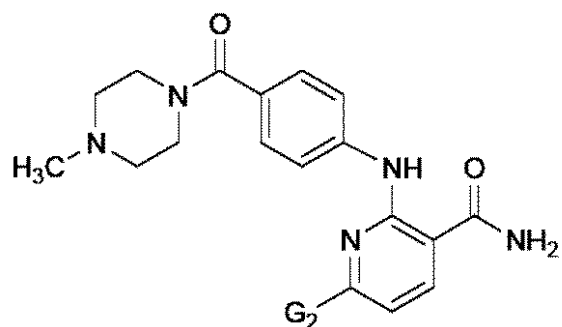
30

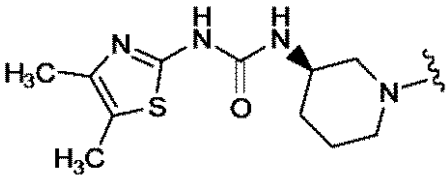
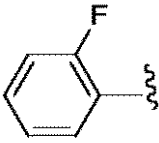
40

【表 1 - 2 9】

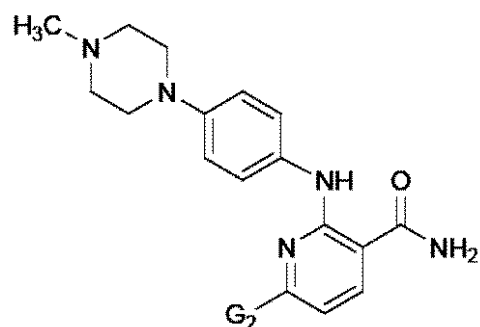
実施例	G ₂	FW	(M+H) ⁺ MS (実測値)
275		438.53	439.20
276		538.65	539.20
277		421.50	422.13
278		554.65	555.20
279		540.62	541.40

【表 2】



実施例	G ₂	FW	M+H
280		591.73	592.15
281		433.48	434.09

【表 3 - 1】



実施例	G ₂	FW	M+H
282		581.63	582.23
283		556.70	557.27
284		535.66	536.20
285		563.72	564.23
286		614.56	613.2 615.2
287		575.79	576.37
288		536.65	537.20

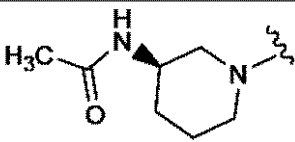
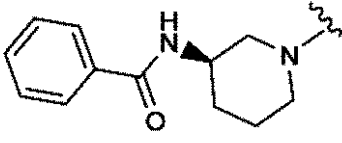
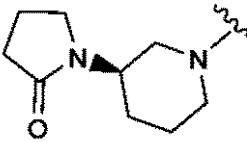
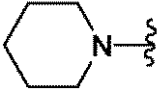
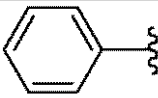
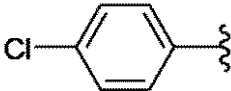
10

20

30

40

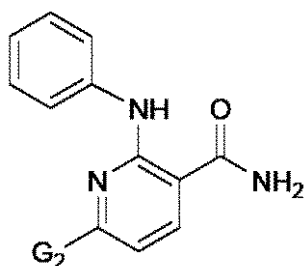
【表 3 - 2】

実施例	G ₂	FW	M+H
289		451.56	452.17
290		513.63	514.21
291		477.60	478.25
292		394.51	395.14
293		387.48	388.15
294		421.92	422.08

10

20

【表 4】



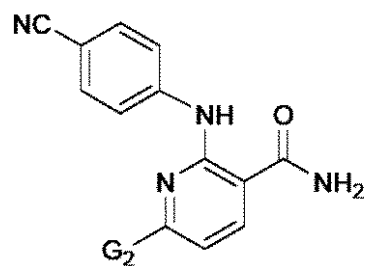
実施例	G ₂	FW	M+H
295		411.50	412.22
296		451.54	452.12
297		465.57	466.13
298		318.37	319.14
299		311.38	312.25
300		458.56	459.31

10

20

30

【表 5】

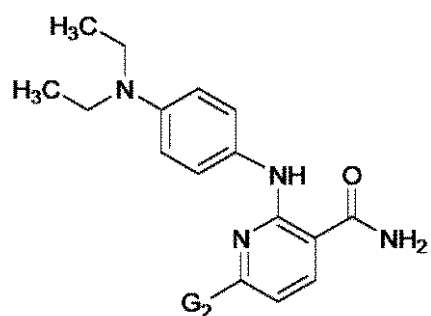


実施例	G ₂	FW	M+H
301		490.58	491.05
302		336.39	337.24
303		483.56	484.37

10

20

【表 6】



実施例	G_2	FW	M+H
304		522.67	523.23
305		508.64	509.15
306		509.63	510.19
307		529.68	530.29
308		546.71	547.30
309		546.71	547.27
310		554.61	555.23

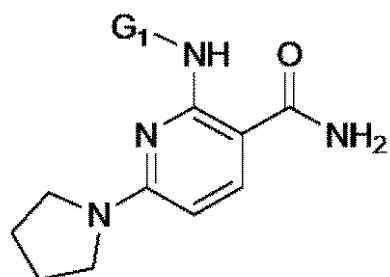
10

20

30

40

【表 7】

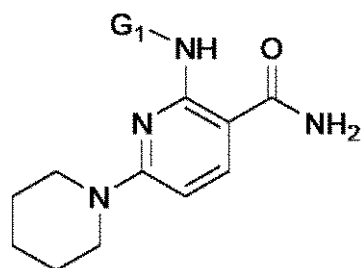


実施例	G ₁	FW	M+H
311		389.48	390.10
312		375.45	376.00
313		488.57	489.10

10

20

【表 8 - 1】



実施例	G ₁	FW	M+H
314		396.48	397.20
315		340.38	341.08
316		393.48	394.22
317		407.51	408.21
318		395.50	396.17
319		422.52	423.14
320		410.51	411.16

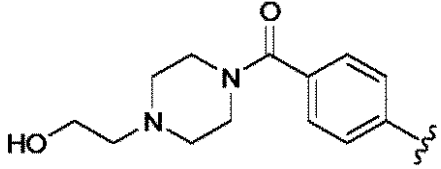
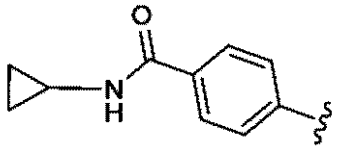
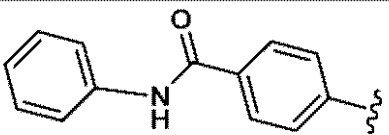
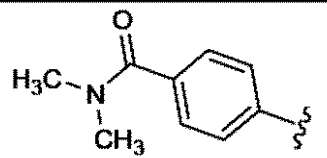
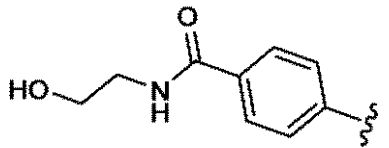
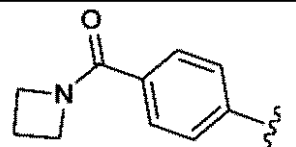
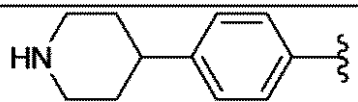
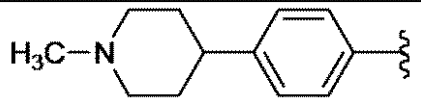
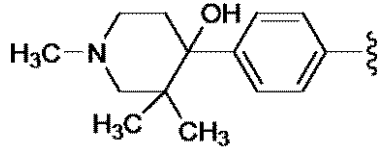
10

20

30

40

【表 8 - 2】

実施例	G ₁	FW	M+H
321		452.55	453.14
322		379.46	380.13
323		415.49	416.10
324		367.44	368.17
325		387.44	384.19
326		379.46	380.11
327		379.50	380.17
328		393.53	394.17
329		437.58	438.24

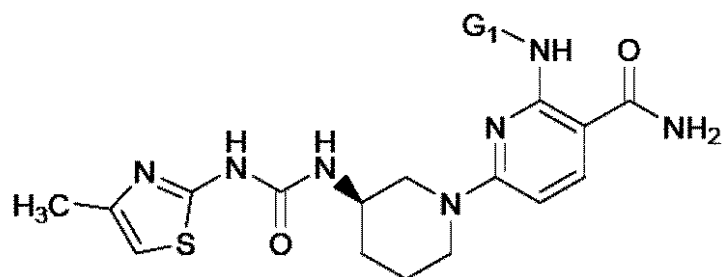
10

20

30

40

【表 9 - 1】



実施例	G ₁	FW	M+H
330		481.57	482.06
331		481.57	482.04
332		481.57	482.05
333		508.60	509.08
334		493.58	494.08
335		508.60	509.11
336		550.68	551.23
337		536.65	537.06
338		466.56	467.08

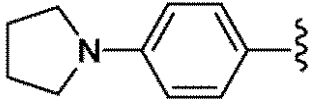
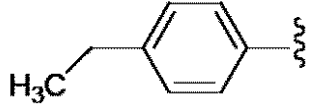
10

20

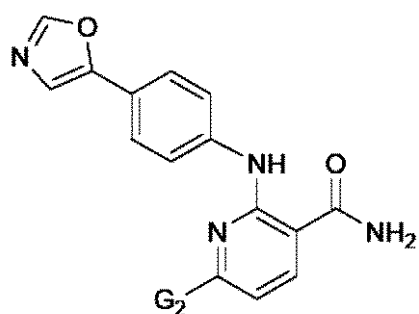
30

40

【表 9 - 2】

実施例	G ₁	FW	M+H
339		520.65	521.11
340		479.60	480.30

【表 10】



実施例	G ₂	FW	M+H
341		504.56	505.11
342		505.55	506.09
343			447.28
344			497.33
345		411.46	412.15
346		515.57	516.16
347		453.50	454.13
348		511.58	チェック値

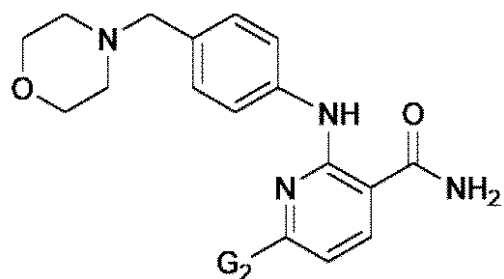
10

20

30

40

【表 1 1】



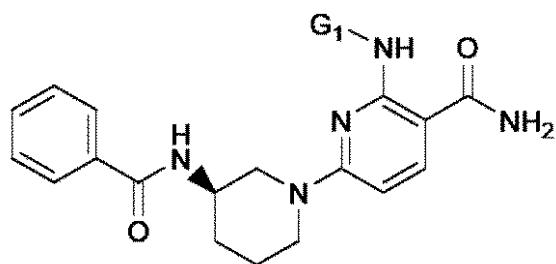
実施例	G ₂	FW	M+H
349		582.62	583.22
350		576.77	577.37
351		536.55	537.20
352		537.64	538.17

10

20

30

【表 1 2】

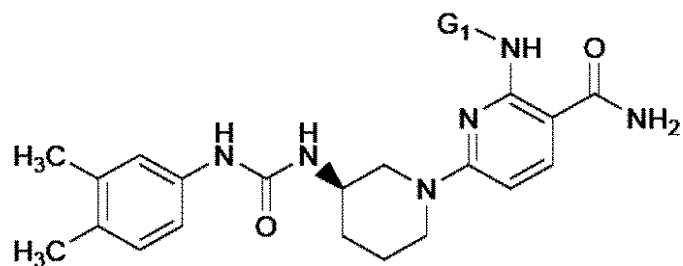


実施例	G ₁	FW	M+H
353		541.64	542.12
354		527.66	528.20
355		553.70	554.21
356		539.67	540.32
357		541.7	542.21

10

20

【表 1 3】

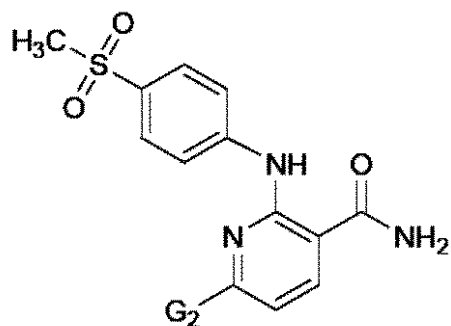


実施例	G_1	FW	M+H
358		557.69	558.26
359		542.68	543.18
360		584.75	585.25
361		584.71	585.20

10

20

【表 1 4 - 1】



実施例	G ₂	FW	M+H
362		376.44	377.00
363		555.66	556.18
364		505.64	506.10
365		506.58	507.11
366		506.58	507.11
367		501.56	502.10
368		368.42	369.00
369		457.55	458.12

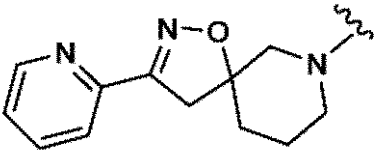
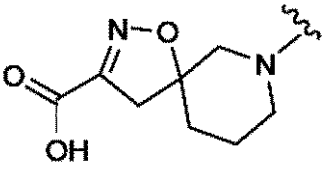
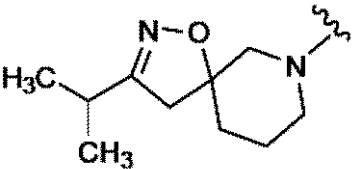
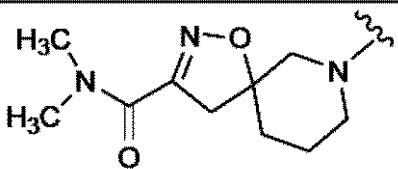
10

20

30

40

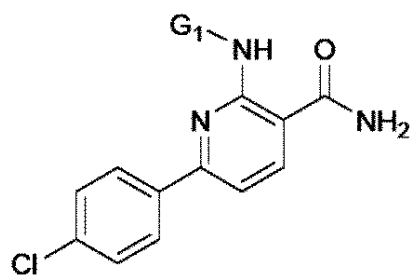
【表 1 4 - 2】

実施例	G ₂	FW	M+H
370		506.58	507.16
371		473.51	474.00
372		471.58	472.17
373		500.58	501.11

10

20

【表 15】



実施例	G ₁	FW	M+H
374		430.91	431.00
375		416.89	417.00
376		507.01	507.00
377		444.94	445.00
378		518.59	519.10
379		452.94	453.10
380		352.82	353.00
381		492.99	493.00

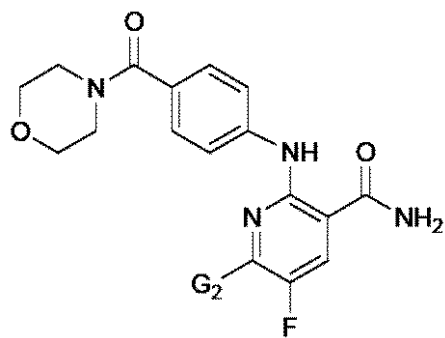
10

20

30

40

【表 1 6】

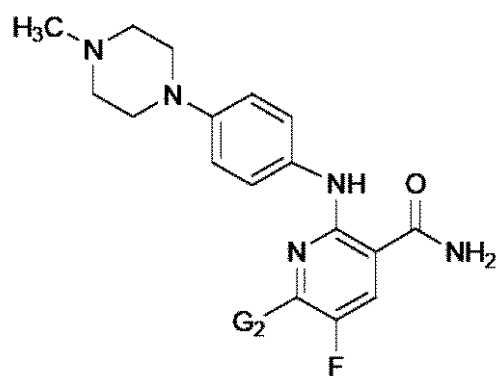


10

実施例	G ₂	FW	M+H
382		568.62	569.19
383		569.61	570.21
384		589.66	590.28

20

【表 17 - 1】



10

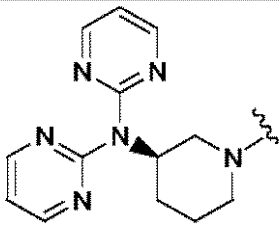
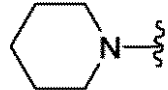
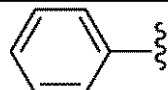
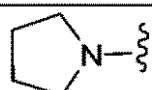
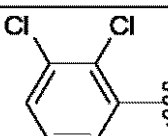
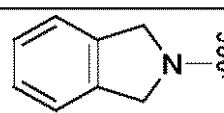
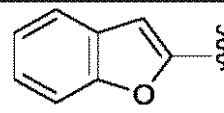
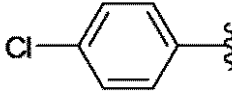
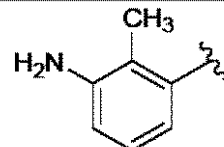
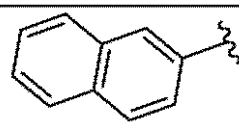
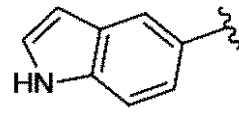
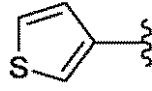
実施例	G ₂	FW	M+H
385		553.65	554.24
386		469.55	470.21
387		574.69	575.31
388		531.69	532.26
389		427.52	428.25
390		538.62	539.26
391		594.72	595.36

20

30

40

【表 17 - 2】

実施例	G ₂	FW	M+H
392		583.66	584.18
393		412.50	413.10
394		405.47	406.10
395		398.48	399.12
396		474.36	474.02
397		446.52	447.14
398		445.49	446.04
399		439.91	440.04
400		434.51	435.13
401		455.53	456.12
402		444.50	445.13
403		411.50	412.08

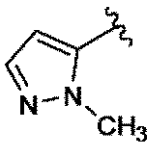
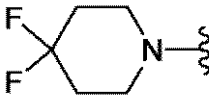
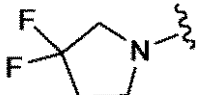

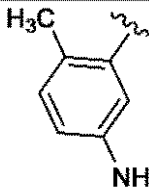
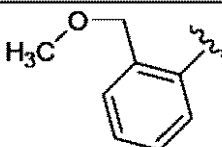
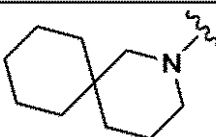
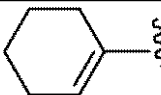
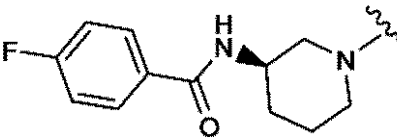
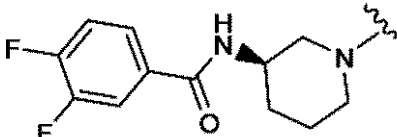
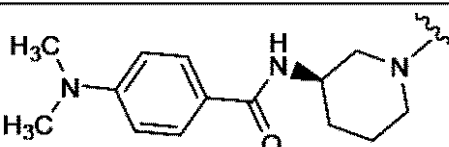
10

20

30

40

【表 17 - 3】

実施例	G ₂	FW	M+H
404		409.46	410.12
405		448.48	449.08
406		434.46	435.09
407		428.50	429.14
408		434.51	435.13
409		449.52	450.11
410		480.62	481.19
411		409.51	410.16
412		549.62	550.16
413		567.61	568.18
414		574.70	575.22

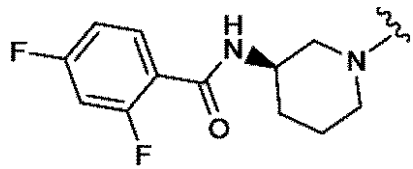
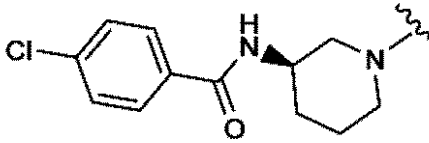
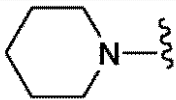
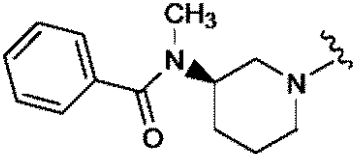
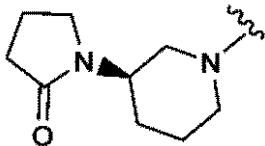
10

20

30

40

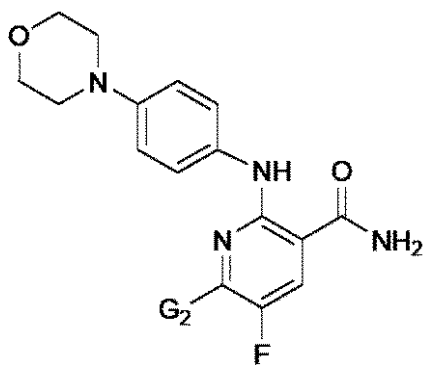
【表 17 - 4】

実施例	G ₂	FW	M+H
415		567.61	568.15
416		566.08	566.16
417		411.52	412.11
418		545.66	546.38
419		495.60	496.39

10

20

【表 18 - 1】



10

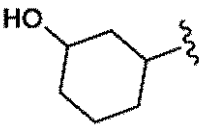
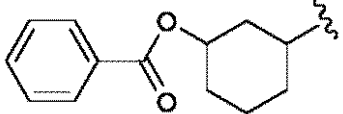
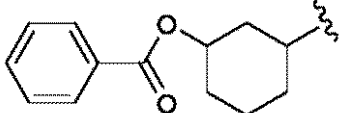
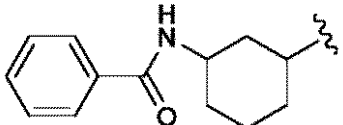
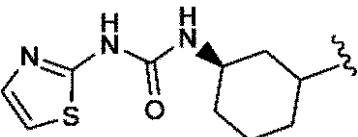
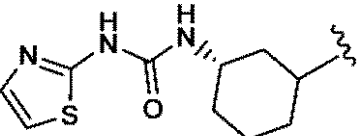
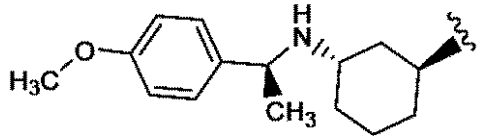
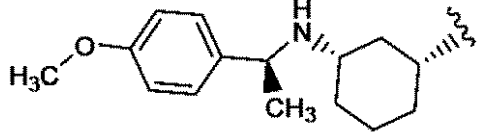
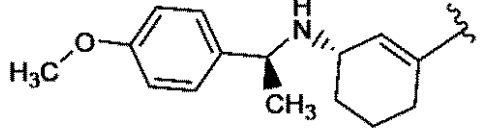
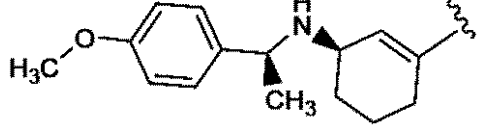
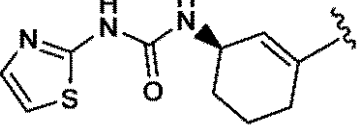
実施例	G ₂	FW	M+H
420		561.65	562.34
421		540.61	541.24
422		518.58	519.20
423		482.55	483.12
424		456.51	457.12
425		399.46	400.10
426		398.48	399.10
427		396.46	397.13
428		414.48	415.14

20

30

40

【表 18 - 2】

実施例	G ₂	FW	M+H
429		414.48	415.18
430		518.59	519.19
431		518.59	519.18
432		517.60	518.18
433		539.63	540.16
434		539.63	540.11
435		547.67	548.29
436		547.67	548.23
437		545.66	546.29
438		545.66	546.27
439		537.62	538.25

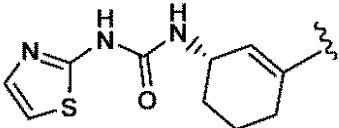
10

20

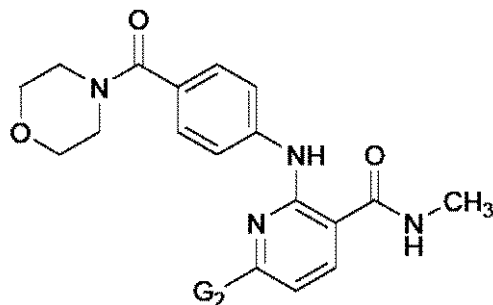
30

40

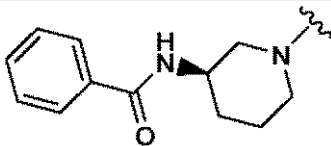
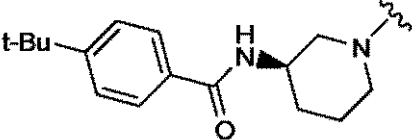
【表 18 - 3】

実施例	G ₂	FW	M+H
440		537.62	538.27

【表 19】

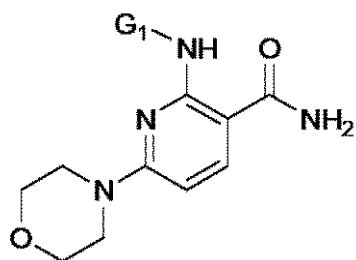


10

実施例	G ₂	FW	M+H
441		542.63	543.43
442		598.74	599.47

20

【表 2 0】

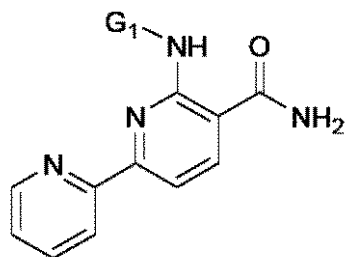


実施例	G ₁	FW	M+H
443		405.48	406.10
444		467.55	468.10
445		468.54	469.10

10

20

【表 2 1】

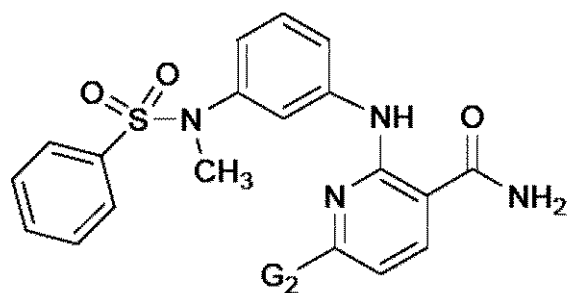


30

実施例	G ₁	FW	M+H
446		460.52	461.00
447		459.53	460.00

40

【表 2 2】

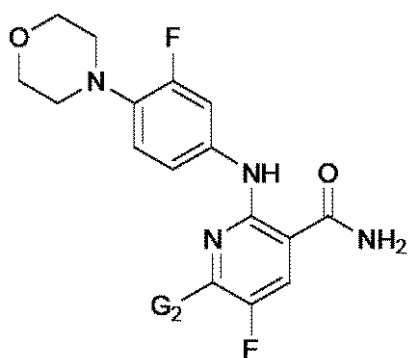


実施例	G ₂	FW	M+H
448		465.58	466.10
449		467.55	468.10

10

20

【表 2 3】

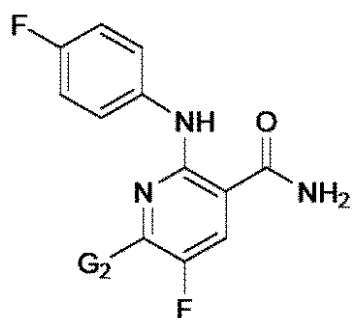


30

40

実施例	G ₂	FW	M+H
450		417.46	418.15
451		558.61	559.13
452		536.58	537.00
453		554.57	554.00

【表 2 4】

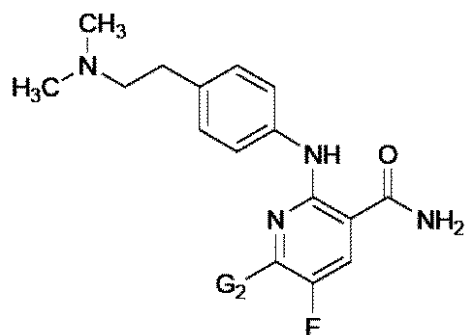


10

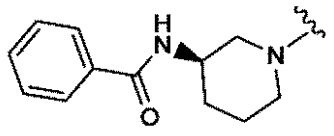
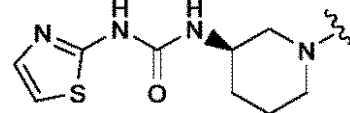
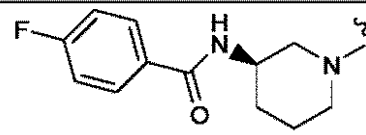
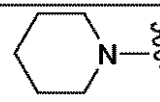
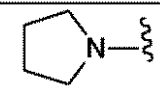
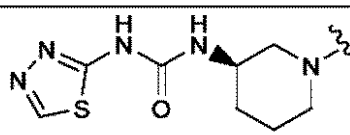
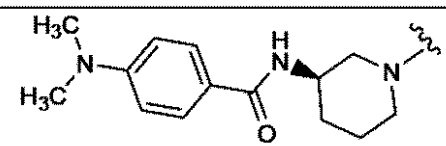
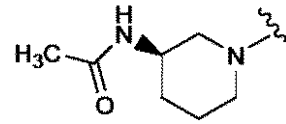
実施例	G ₂	FW	M+H
454		469.47	470.26
455		487.46	488.26
456		503.91	504.25

20

【表 2 5 - 1】



10

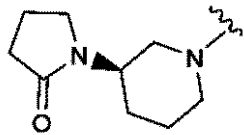
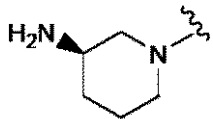
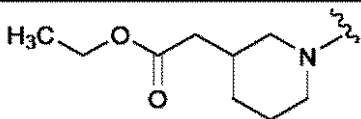
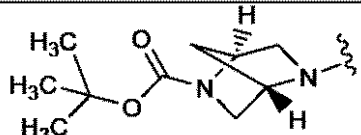
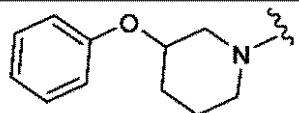
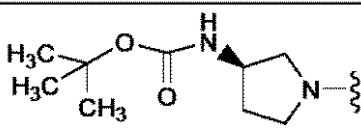
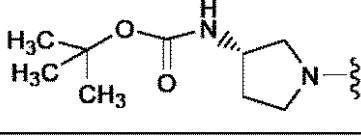
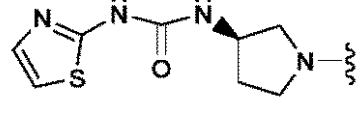
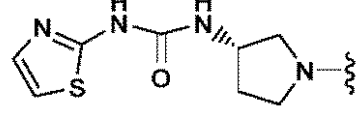
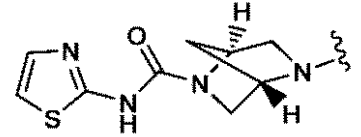
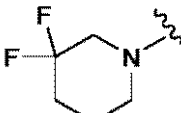
実施例	G ₂	FW	M+H
457		504.61	527.09
458		526.64	527.09
459		522.60	522.00
460		385.48	386.28
461		371.46	372.21
462		527.63	528.26
463		547.68	548.35
464		442.54	443.23

20

30

40

【表 2 5 - 2】

実施例	G ₂	FW	M+H
465		468.57	469.22
466		400.50	401.19
467		471.57	472.03
468		498.60	499.18
469		477.58	478.00
470		486.59	487.22
471		486.59	487.40
472		512.61	513.15
473		512.61	513.15
474		524.62	525.16
475		421.46	422.03

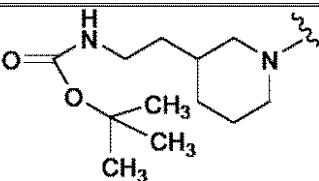
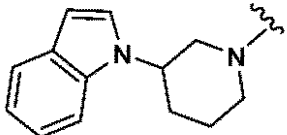
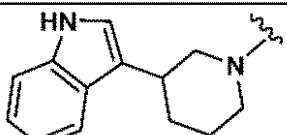
10

20

30

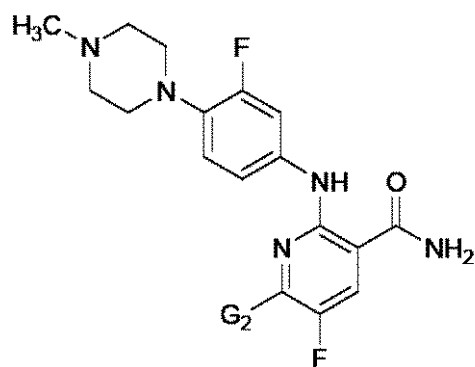
40

【表 2 5 - 3】

実施例	G ₂	FW	M+H
476		528.67	529.01
477		500.62	501.01
478		500.62	500.96

10

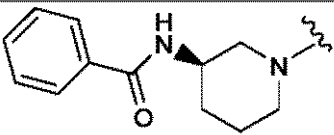
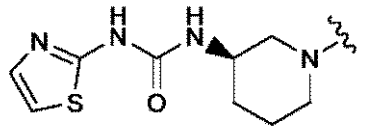
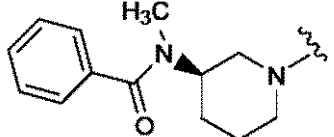
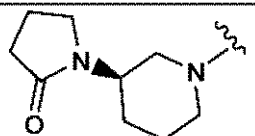
【表 2 6】



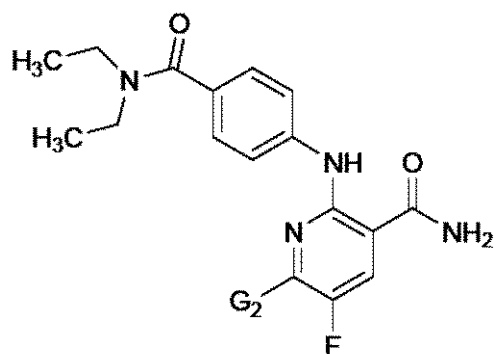
20

30

40

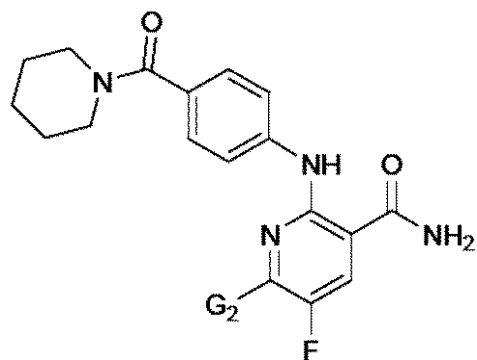
実施例	G ₂	FW	M+H
479		549.62	550.00
480		571.65	572.00
481		563.65	564.15
482		513.59	514.13

【表 2 7】



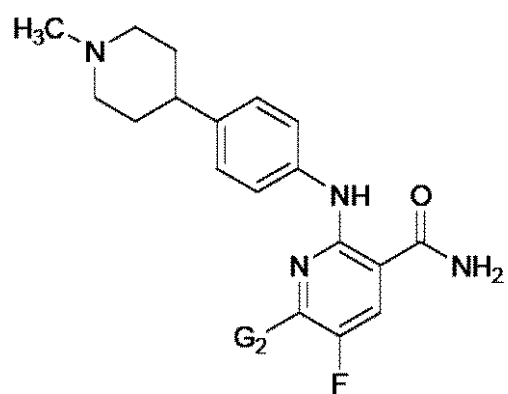
実施例	G ₂	FW	M+H
483		532.62	533.41
484		554.65	555.38
485		550.61	551.37

【表 2 8】



実施例	G ₂	FW	M+H
486		544.63	545.37
487		566.66	567.34
488		562.62	563.37

【表 2 9】



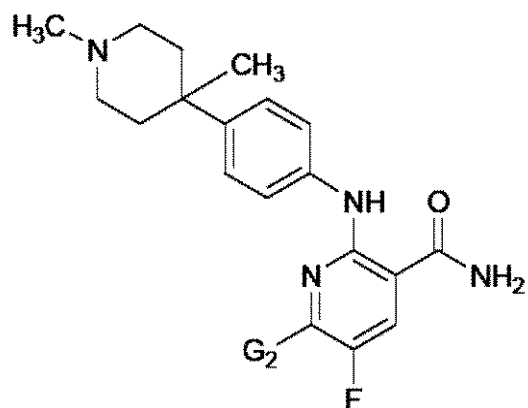
10

実施例	G ₂	FW	M+H
489		411.52	412.25
490		530.64	531.31
491		548.64	549.29
492		552.68	553.27
493		553.66	554.26

20

30

【表 3 0】

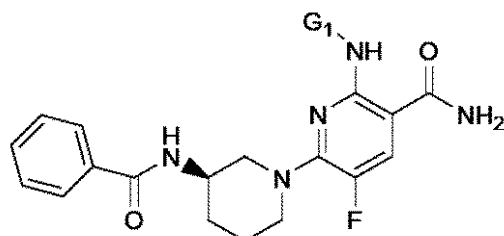


10

実施例	G ₂	FW	M+H
494	 キラル	623.80	624.29
495	 キラル	584.69	585.18

20

【表 3 1 - 1】



実施例	G ₁	FW	M+H
496		519.57	520.06
497		559.64	560.11
498		562.64	563.09
499		558.65	559.12
500		574.65	575.11
501		589.71	590.17
502		576.67	577.21
503		566.66	567.10
504		532.57	533.05

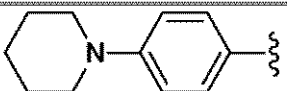
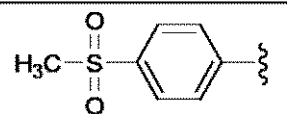
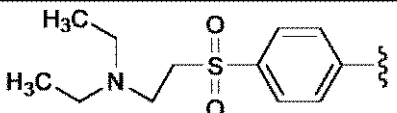
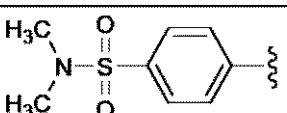
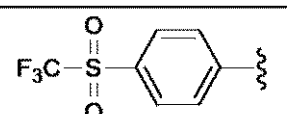
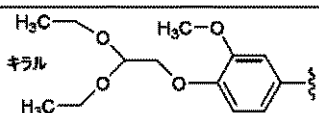
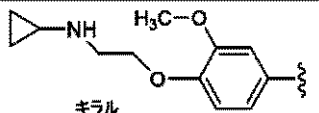
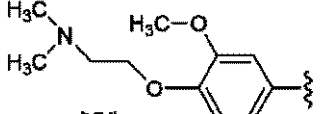
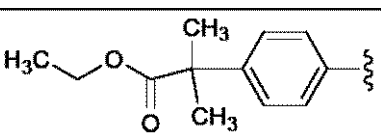
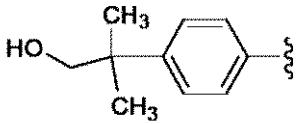
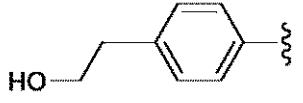
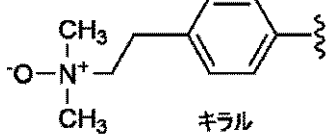
10

20

30

40

【表 3 1 - 2】

実施例	G ₁	FW	M+H
505		516.62	517.10
506		511.58	511.58
507		596.72	596.72
508		540.62	540.62
509		565.55	565.55
510	 キラル	595.67	596.25
511	 キラル	562.64	563.18
512	 キラル	550.63	551.37
513		547.63	548.24
514		505.59	506.22
515		477.54	478.12
516	 キラル	520.61	521.23

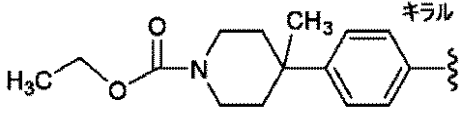
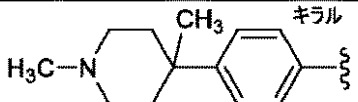
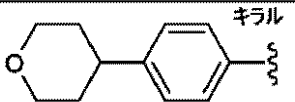
10

20

30

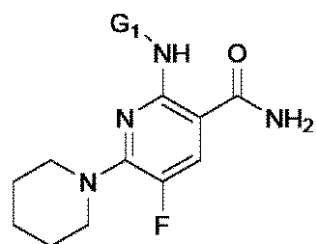
40

【表 3 1 - 3】

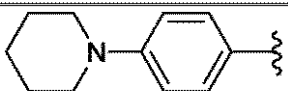
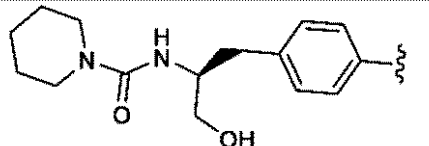

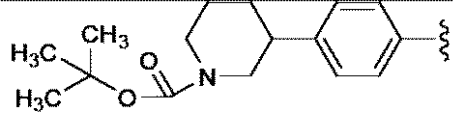
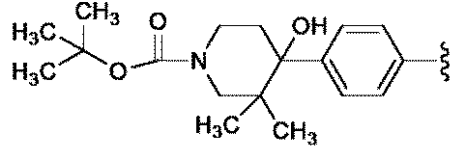

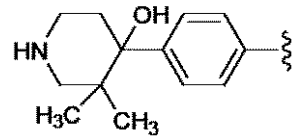
実施例	G ₁	FW	M+H
517		602.71	603.25
518		544.67	545.22
519		517.60	518.00

10

【表 3 2】



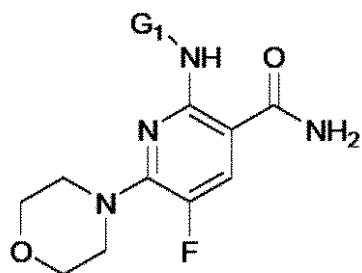
20

実施例	G ₁	FW	M+H
520		397.50	398.14
521		498.60	499.31
522		358.42	359.18
523		497.61	498.25
524		541.66	542.30
525		413.45	414.13
526		441.55	442.21

30

40

【表 3 3 - 1】



実施例	G ₁	FW	M+H
527		394.43	395.00
528		316.33	317.00
529		464.50	465.10
530		449.48	450.10
531		485.54	486.00
532		471.51	472.00

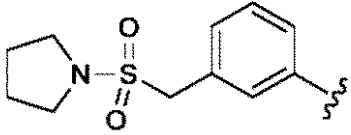
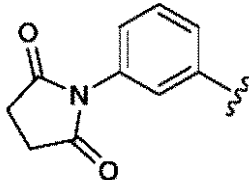
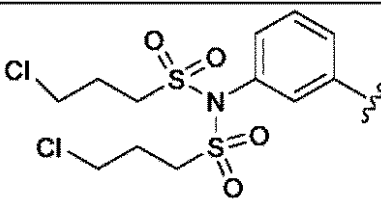
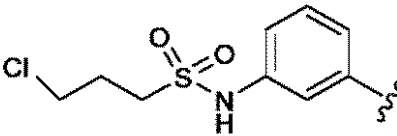
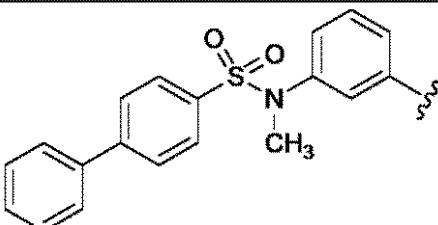
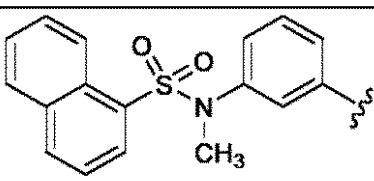
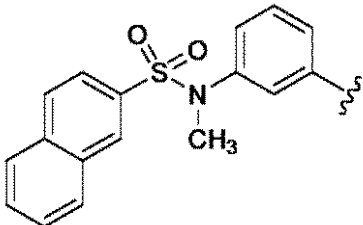
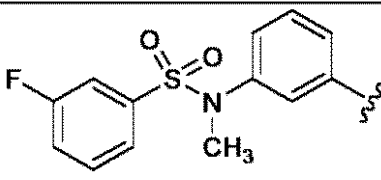
10

20

30

40

【表 3 3 - 2】

実施例	G ₁	FW	M+H
533		463.53	464.10
534		413.41	414.00
535		612.53	613.90
536		471.94	472.00
537		561.64	562.00
538		535.60	536.10
539		535.60	536.10
540		503.53	504.00

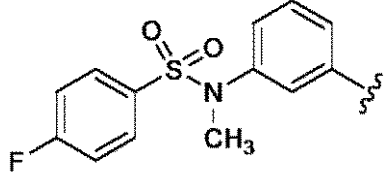
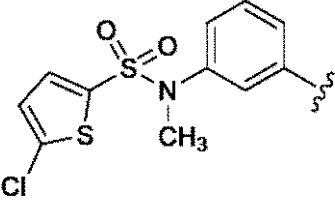
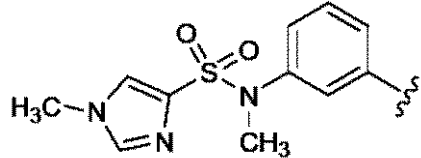
10

20

30

40

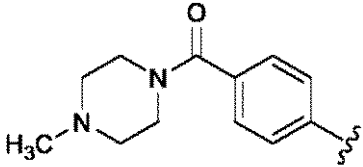
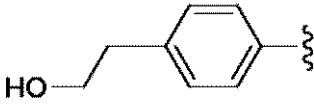
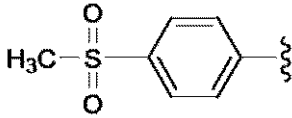
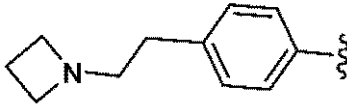
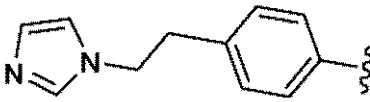
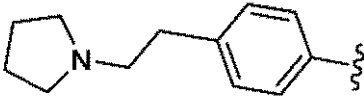
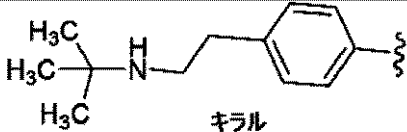
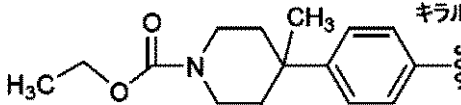
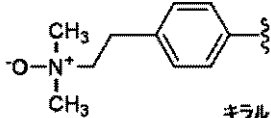
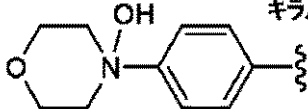
【表 3 3 - 3】

実施例	G ₁	FW	M+H
541		503.53	504.10
542		526.01	525.90
543		489.53	490.10

10

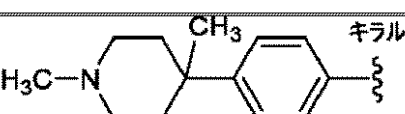
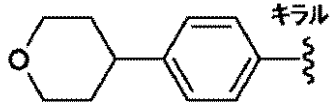
20

NC(=O)c1cc(NC2CC[C@H](C2)NC(=O)Nc3ccsc3)c(F)c1N

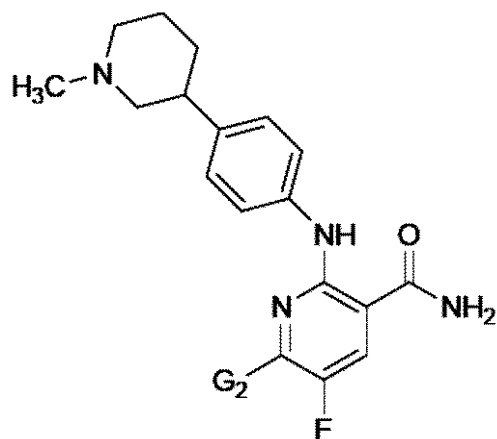
実施例	G ₁	FW	M+H
544		581.67	582.22
545		499.57	500.10
546		533.61	533.98
547		538.65	539.13
548		549.63	550.18
549		552.68	553.15
550		554.69	555.23
551		624.74	625.23
552		542.64	543.12
553		556.62	557.08

40

【表 3 4 - 2】

実施例	G_1	FW	M+H
554		566.70	567.21
555		539.63	540.16

【表 3 5 - 1】



10

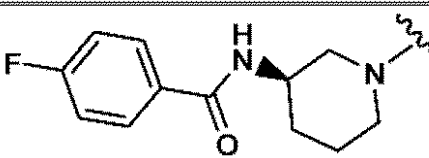
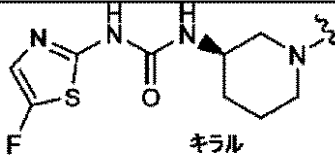
20

30

40

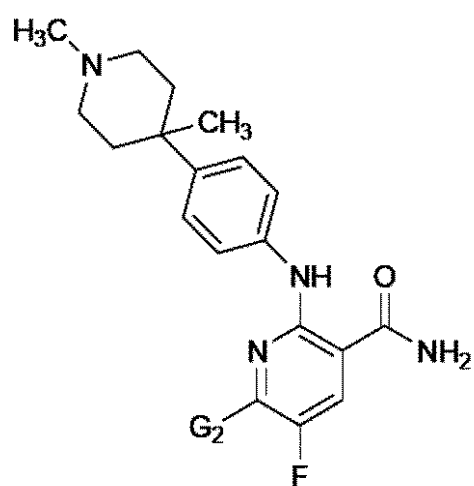
実施例	G ₂	FW	M+H
556		411.52	412.18
557		552.68	553.16
558		553.66	554.16
559		621.66	622.18
560		593.73	594.21
561		609.77	610.24
562		530.64	531.21

【表 3 5 - 2】

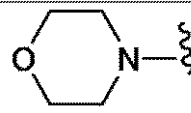
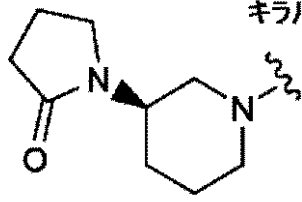
実施例	G ₂	FW	M+H
563		548.64	549.18
564	 キラル	570.67	571.17

10

【表 3 6】



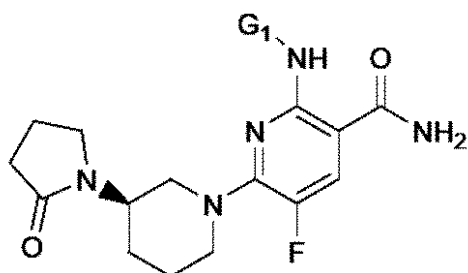
20

実施例	G ₂	FW	M+H
565		427.52	428.15
566	 キラル	508.64	509.25

30

40

【表 3 7】

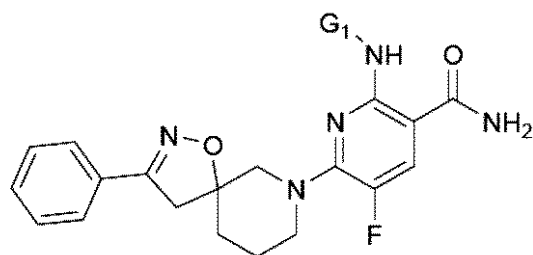


実施例	G ₁	FW	M+H
567		624.75	625.38
568		538.66	539.29
569		494.61	495.19
570		453.56	454.23

10

20

【表 3 8】

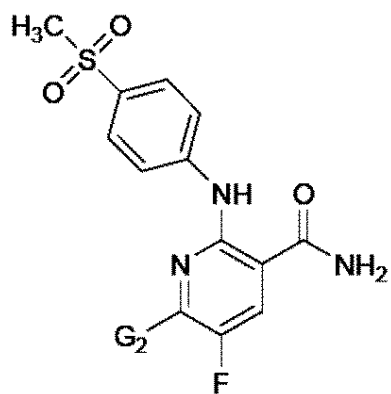


実施例	G ₁	FW	M+H
571		556.58	557.28
572		542.66	543.25

30

40

【表 3 9 - 1】



10

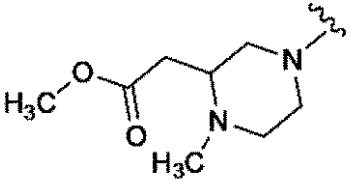
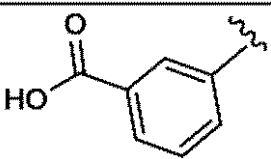
実施例	G ₂	FW	M+H
573		394.43	395.00
574		422.48	423.00
575		470.52	471.00
576		452.46	452.90
577		527.57	528.08
578		526.01	525.90
579		548.61	549.06
580		465.50	466.10

20

30

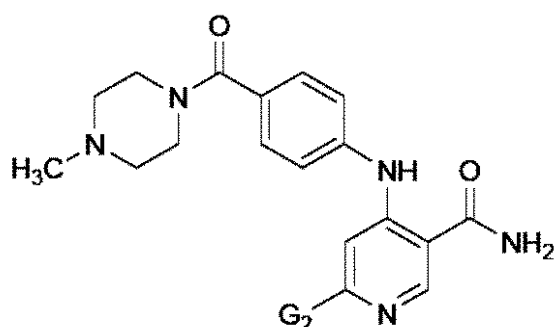
40

【表 3 9 - 2】

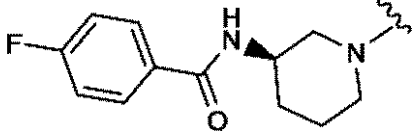
実施例	G ₂	FW	M+H
581		479.53	480.07
582		429.43	430.02

10

【表 4 0】

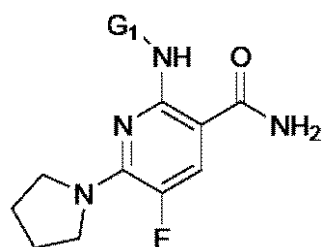


20

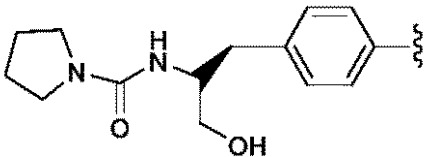
実施例	G ₂	FW	M+H
583		577.63	578.24

30

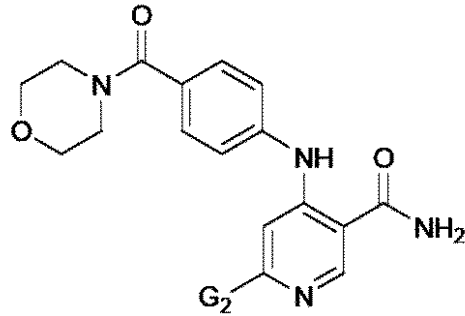
【表 4 1】



40

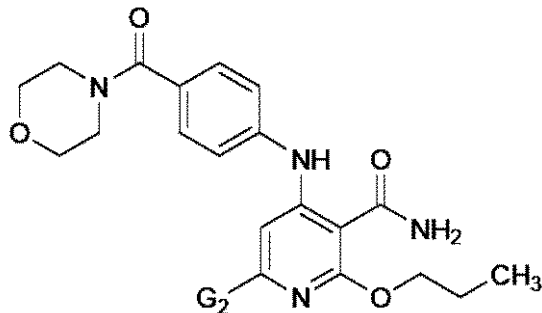
実施例	G ₁	FW	M+H
584		470.55	471.23

【表 4 2】



実施例	G ₂	FW	M+H
585		578.69	579.19

【表 4 3】



実施例	G ₂	FW	M+H
586		467.56	468.32
587		636.76	637.41
588		629.75	630.42

【0243】

以下の表 4 4 は、ヒト組み換え BTK 酵素アッセイ (LLE__BTK) および / または NFAT - b1a RA1 レポーターアッセイ (Ramos - NFAT) (いずれも本明細書中で既述) において測定された下の実施例の IC₅₀ 値を示す。

10

20

30

40

【表 4 4 - 1】

実施例	LLE_BTK (IC50, uM)	IMM Ramos-NFAT (IC50, uM)
10	1.8	—
12	0.007	0.04
15	0.87	—
29	0.001	0.16
37	1.4	—
44	0.75	—
45	2.1	—
50	0.74	—
132	1.0	—
143	1.2	—
162	1.4	—
163	1.5	—
164	2.7	—
165	2.9	—
167	1.8	—
263	0.0009	5.7
283	0.01	0.12
284	0.007	0.06
295	1.7	—
298	12	—
299	1.5	—
300	1.3	—
302	0.88	—
314	1.8	—
323	0.78	—
331	0.78	—
337	0.76	—
345	0.9	0.92
346	2.9	10
347	2.0	10
354	0.004	0.1
357	0.004	0.1
361	0.009	0.1
375	1.2	—
376	6.9	—
380	3.2	—
381	1.0	—
382	0.002	0.8
385	0.003	0.02
386	0.01	0.11
388	0.004	0.07
393	0.02	0.12

10

20

30

40

【表 4 4 - 2】

実施例	LLE BTK (IC50, μ M)	IMM Ramos-NFAT (IC50, μ M)
407	0.03	0.12
412	0.001	0.18
413	0.001	0.24
414	0.002	0.23
418	0.002	0.38
419	0.001	0.18
421	0.002	0.04
422	0.02	0.12
430	0.74	10
435	1.3	4.5
436	2.2	7.9
437	0.74	2.9
442	2.6	—
442	2.6	—
451	0.0008	0.08
456	4.3	10
458	0.0006	0.03
	0.0006	0.05
462	0.002	0.25
475	0.02	0.1
479	0.001	0.07
480	0.0002	0.04
482	0.002	0.17
489	0.01	0.1
490	0.003	0.27
491	0.002	0.2
492	0.001	0.02
493	0.0007	0.13
494	0.0006	—
495	0.001	0.08
503	0.007	0.08
506	0.002	0.15
508	0.0008	0.14
511	0.73	—
518	0.002	0.03
523	3.7	10
524	1.6	5.7
529	1.0	—
533	22	—
535	0.98	—
537	1.1	—
538	1.2	—
544	0.0009	0.56

10

20

30

40

【表 4 4 - 3】

実施例	LLE_BTK (IC50, uM)	IMM Ramos-NFAT (IC50, uM)
545	0.002	0.16
546	0.003	0.23
547	0.001	0.05
548	0.002	0.27
549	0.0007	0.03
550	0.002	0.12
552	0.001	5.4
554	0.0007	0.04
555	0.003	0.19
557	0.002	0.06
558	0.002	0.38
559	0.002	0.07
560	0.0008	0.18
561	0.0009	0.14
564	0.001	0.10
566	0.003	0.09
568	0.001	0.12
571	0.002	0.15

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/038079

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K31/438	A61K31/455	A61K31/497	A61K31/529	A61K31/5377
	C07D213/74	C07D401/04	C07D401/14	C07D407/12	C07D413/04
	C07D413/14	C07D417/04	C07D417/12	C07D417/14	C07D471/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 2005/009443 A1 (AMGEN INC [US]; NUNES JOSEPH J [US]; ZHU XIAOTIAN [US]; AMOUZEGH PATRI) 3 February 2005 (2005-02-03)				1-7, 10-14
Y	page 5, last paragraph - page 6, paragraph				8
A	first; claims 1-16, 19, 20, 21, 22, 24, 27, 28				9
X	EP 1 184 376 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]) 6 March 2002 (2002-03-06)				1-8, 10-14
A	page 9, paragraph Industrial Applicability; claims 1-6,; compounds 73-87, 97-105				9
X	WO 2004/106296 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; YANG WU [US]; DICKSON JOHN K [US]; COOPE) 9 December 2004 (2004-12-09)				1-11,13
	claims 1-13, 18				
-/-					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 20 August 2010			Date of mailing of the international search report 31/08/2010		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Sotoca Usina, E		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/038079

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 054 004 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 22 November 2000 (2000-11-22) page 12, paragraph 0070; claims 1-7; examples 4, 8, 29, 40, 48, 52	1-14
Y	PATANI G A ET AL: "BIOISOSTERISM: A RATIONAL APPROACH IN DRUG DESIGN" 1 January 1996 (1996-01-01), CHEMICAL REVIEWS, ACS, WASHINGTON, DC, US LNKD-DOI:10.1021/CR950066Q, PAGE(S) 3147 - 3176, XP000652176 ISSN: 0009-2665 page 3159, paragraph Trivalent Ring Equivalents - page 3160	1-14
Y	NAGASHIMA ET AL: "Synthesis and evaluation of 2-([2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]amino)pyrimidine-5-carboxamide derivatives as novel STAT6 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD-DOI:10.1016/J.BMC.2006.10.015, vol. 15, no. 2, 12 December 2006 (2006-12-12), pages 1044-1055, XP005801297 ISSN: 0968-0896 page 1044 - page 1045; compound 2b	1-8, 11, 13
A	FR 2 921 657 A1 (SANOFI AVENTIS SA [FR]) 3 April 2009 (2009-04-03) claims 1, 54, 55; compound 22	1-7, 10, 12, 14
X,P	WO 2009/158571 A1 (AVILA THERAPEUTICS AND USES TH [US]; KLUGE ARTHUR F [US]; PETTER RUSSE) 30 December 2009 (2009-12-30) the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/038079

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005009443	A1	03-02-2005	AU	2004258862 A1	03-02-2005
			CA	2529734 A1	03-02-2005
			EP	1648464 A1	26-04-2006
			US	2005209221 A1	22-09-2005
EP 1184376	A1	06-03-2002	AT	288420 T	15-02-2005
			AU	5107900 A	28-12-2000
			DE	60017898 D1	10-03-2005
			DE	60017898 T2	12-01-2006
			ES	2237430 T3	01-08-2005
			WO	0075113 A1	14-12-2000
			PT	1184376 E	29-04-2005
			US	6797706 B1	28-09-2004
WO 2004106296	A2	09-12-2004	NONE		
EP 1054004	A1	22-11-2000	AT	401312 T	15-08-2008
			AU	1507199 A	05-07-1999
			ES	2308821 T3	01-12-2008
			WO	9931073 A1	24-06-1999
			JP	4135318 B2	20-08-2008
			US	6432963 B1	13-08-2002
FR 2921657	A1	03-04-2009	AR	066171 A1	29-07-2009
			AU	2008334457 A1	18-06-2009
			CA	2700559 A1	18-06-2009
			EP	2205566 A2	14-07-2010
			WO	2009074749 A2	18-06-2009
			KR	20100065165 A	15-06-2010
			PA	8797301 A1	15-05-2009
			PE	10332009 A1	17-08-2009
			UY	31367 A1	30-04-2009
WO 2009158571	A1	30-12-2009	US	2010029610 A1	04-02-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	A
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

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

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 ジョージ・ブイ・デルッカ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 キン・シ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チュンジアン・リユー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジンウ・デュアン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンドリュー・ジェイ・テッベン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC04 EE02 FF01 GG01 HH04

4C055 AA01 BA03 BA52 BB10 CA02 CA58 DA01

4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB07 BB09 CC12 CC14 CC17 CC22

	CC23	CC25	CC26	CC28	CC29	CC34	CC42	CC47	CC51	CC52
	CC54	CC58	CC62	CC67	CC75	CC76	CC78	CC79	CC82	CC92
	DD03	DD04	DD10	EE01						
4C065	AA15	BB04	CC01	DD02	EE02	HH09	JJ01	KK09	LL04	PP03
	PP12	PP16								
4C072	AA04	BB02	CC02	CC11	EE02	FF07	GG01	HH07	HH08	UU01
4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	BC28	BC30	BC36	BC38	BC39	BC41
	BC42	BC48	BC50	BC52	BC61	BC62	BC67	BC69	BC71	BC73
	BC82	BC84	BC85	BC88	CB03	CB05	CB22	GA02	GA04	GA07
	GA08	GA09	GA10	GA12	GA16	MA01	MA04	NA14	ZB07	ZB11
	ZB13	ZB26								

【要約の続き】

含む医薬組成物も開示される。