

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6073343号
(P6073343)

(45) 発行日 平成29年2月1日(2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日(2017.1.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)	C O 7 D 487/04	C S P
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	

請求項の数 13 (全 545 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-537283 (P2014-537283)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月19日(2012.10.19)
 (65) 公表番号 特表2014-530869 (P2014-530869A)
 (43) 公表日 平成26年11月20日(2014.11.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/061015
 (87) 国際公開番号 W02013/059587
 (87) 国際公開日 平成25年4月25日(2013.4.25)
 審査請求日 平成27年10月1日(2015.10.1)
 (31) 優先権主張番号 61/549,730
 (32) 優先日 平成23年10月20日(2011.10.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591002957
 グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
 イアビリティ・カンパニー
 GlaxoSmithKline LLC
 アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
 グトン、コーポレーション、サービス、カ
 ンパニー、センタービル、ロード、271
 1、スウィート、400
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100082991
 弁理士 佐藤 泰和

最終頁に続く

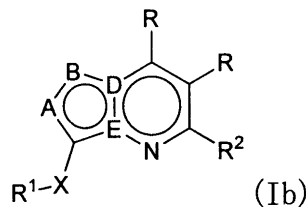
(54) 【発明の名称】 サーチェイン調節因子としての置換された二環式アザ複素環およびアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 (I b) により表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化1】



(式中、

EがNであり、DがCであり、かつ

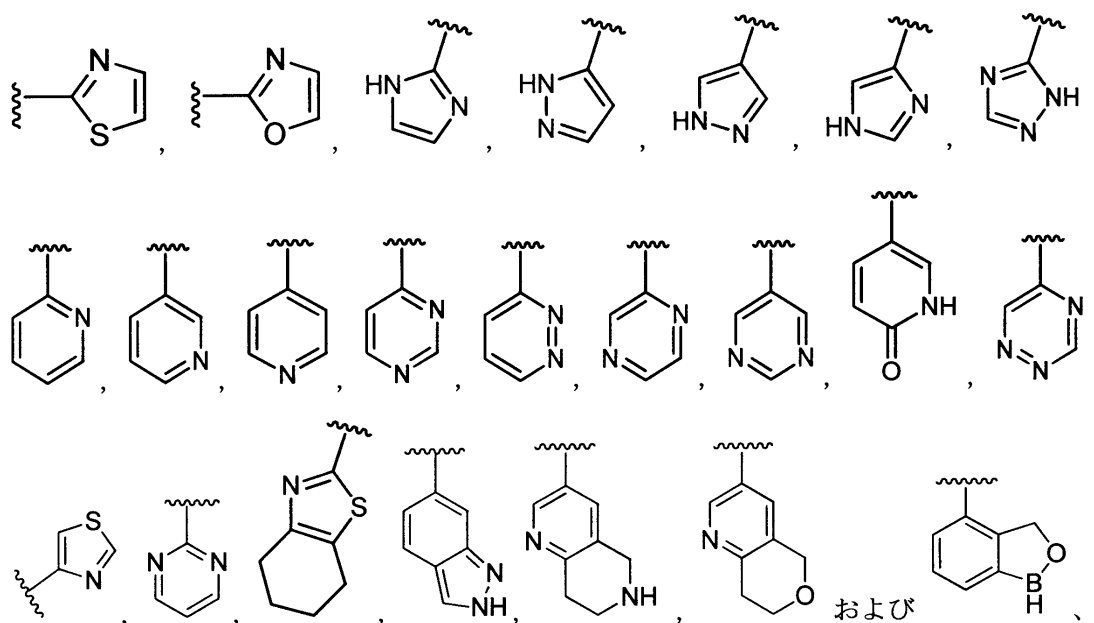
BはNであり、AはCRであり、

各Rは、水素、ハロ、OH、C₁-C₄アルキル、ハロ置換C₂-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ置換C₁-C₄アルキル、ヒドロキシ置換C₁-C₈アルキル、OR³、O-(C₁-C₄アルキル)-OR³、S-(C₁-C₂アルキル)、S-(ハロ置換C₁-C₄アルキル)、N(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)₂、N(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)₂、N(C₁-C₄アルキル)(ヒドロキシ置換C₁-C

C_4 アルキル)、 $N(C_1 - C_4$ アルキル) (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、4 ~ 8 員の非芳香族複素環、八口置換メチル、または $C_3 - C_4$ シクロアルキルから独立して選択され、

R^1 は下記から選択され、

【化 2】



ここで R^1 は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 $O - R^3$ 、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル) - OR^3 、 $=O$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2 R^3$ 、 $S - R^3$ 、 $(C_1 - C_4$ アルキル) - $N(R^3)(R^3)$ 、 $N(R^3)(R^3)$ 、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル) - $N(R^3)(R^3)$ 、 $O - (C_0 - C_4$ アルキル) - $CR^3 R^3$ ($C_0 - C_4$ アルキル)、 $(C_1 - C_4$ アルキル) - $O - (C_1 - C_4$ アルキル) - $N(R^3)(R^3)$ 、 $C(=O) - N(R^3)(R^3)$ 、 $(C_1 - C_4$ アルキル) - $C(=O) - N(R^3)(R^3)$ 、 $O - (C_0 - C_4$ アルキル) - $CR^x R^x - (C_0 - C_4$ アルキル)、 $CR^x R^x$ 、フェニル、 O - フェニル、複素環、 $O -$ (複素環)、3, 4 - メチレンジオキシ、八口置換 3, 4 - メチレンジオキシ、3, 4 - エチレンジオキシ、および八口置換 3, 4 - エチレンジオキシから独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、

ここで R^1 の任意のフェニルまたは複素環置換基は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $O -$ (八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 $S - (C_1 - C_4$ アルキル)、および $S -$ (八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル) から独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、

R^2 は炭素環または複素環であり、

ここで R^2 は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 $O - R^3$ 、 $-O - (C_1 - C_4$ アルキル) - OR^3 、 $=O$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2 R^3$ 、 $S - R^3$ 、 $(C_1 - C_4$ アルキル) - $N(R^3)(R^3)$ 、 $N(R^3)(R^3)$ 、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル) - $N(R^3)(R^3)$ 、 $O - (C_0 - C_4$ アルキル) - $CR^3 R^3$ ($C_0 - C_4$ アルキル)、 $(C_1 - C_4$ アルキル) - $O - (C_1 - C_4$ アルキル) - $N(R^3)(R^3)$ 、 $C(=O) - N(R^3)(R^3)$ 、 $(C_1 - C_4$ アルキル) - $C(=O) - N(R^3)(R^3)$ 、 $O -$ フェニル、 $O -$ (複素環)、3, 4 - メチレンジ

10

20

30

40

50

オキシ、八口置換 3, 4 - メチレンジオキシ、3, 4 - エチレンジオキシ、および八口置換 3, 4 - エチレンジオキシから独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、かつ

ここで、 R^2 のフェニルまたは複素環置換基は、八口、 $C-N$ 、 C_1-C_4 アルキル、八口置換 C_1-C_4 アルキル、 $O-(八口置換 C_1-C_4$ アルキル)、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、 $S-(C_1-C_4$ アルキル)、および $S-(八口置換 C_1-C_4$ アルキル) から独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、

各 R^3 は、水素ならびに OH 、 $O-(C_1-C_4$ アルキル)、八口、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 NH (メトキシ置換 C_1-C_4 アルキル)、 NH (ヒドロキシ置換 C_1-C_4 アルキル)、 N (ヒドロキシ置換 C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、および N (メトキシ置換 C_1-C_4 アルキル) $_2$ の一つ以上により置換されていてもよい C_1-C_4 アルキルから独立して選択されるか、または

二つの R^3 は、それらが結合している窒素または炭素原子と共に、 N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、および O から独立して選択される一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 8 員の飽和複素環を形成し、

ここで二つの R^3 により形成される複素環は、任意の炭素原子で、 OH 、八口、 C_1-C_4 アルキル、八口置換 C_1-C_4 アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4$ アルキル)、 $N(C_1-C_4$ アルキル) $_2$ 、 $-O(C_1-C_4$ アルキル)、 NH (ヒドロキシ置換 C_1-C_4 アルキル)、 N (ヒドロキシ置換 C_1-C_4 アルキル) $_2$ 、 NH (メトキシ置換 C_1-C_4 アルキル)、または N (メトキシ置換 C_1-C_4 アルキル) $_2$ の一つ以上により置換されていてもよく、任意の置換可能な窒素原子で、 C_1-C_4 アルキルまたは八口置換 C_1-C_4 アルキルにより置換されていてもよく、

二つの R^x はそれらが結合する炭素原子と共に、 N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、および O から独立して選択される一または二つのヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 8 員の炭素環または複素環を形成し、

ここで前記炭素環または複素環は、任意の炭素原子で、 OH 、八口、 C_1-C_4 アルキル、八口置換 C_1-C_4 アルキル、 NH_2 、および $N(R^3)$ (R^3) により置換されていてもよく、任意の置換可能な窒素原子で、 C_1-C_4 アルキルまたは八口置換 C_1-C_4 アルキルにより置換されていてもよく、

X は、 $C(=O)-NH-$ および $NH-C(=O)-$ から選択され、

ここで、 \dagger は、 X が R^1 に結合する位置を表す)。

【請求項 2】

R が、水素、八口、 C_1-C_4 アルキル、 $O-R^3$ 、および 4 ~ 8 員の非芳香族複素環から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

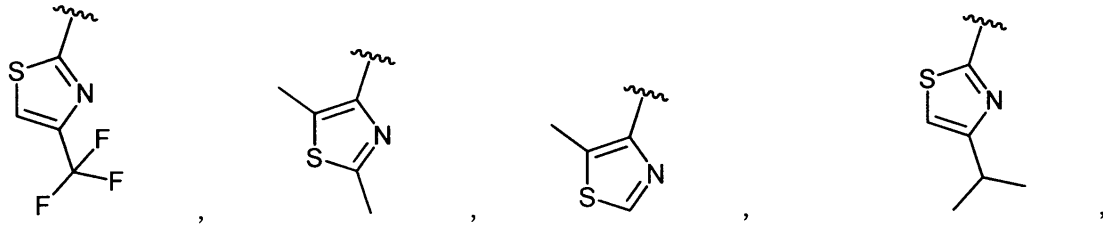
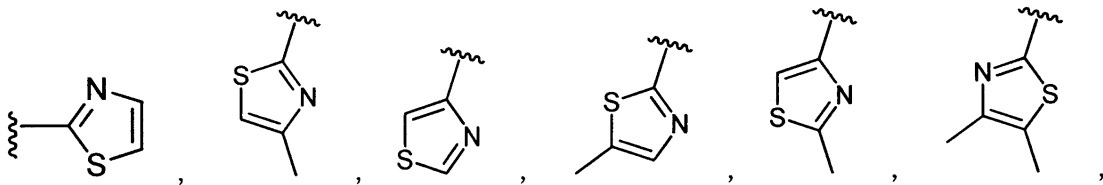
R^1 が、下記から選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物：

10

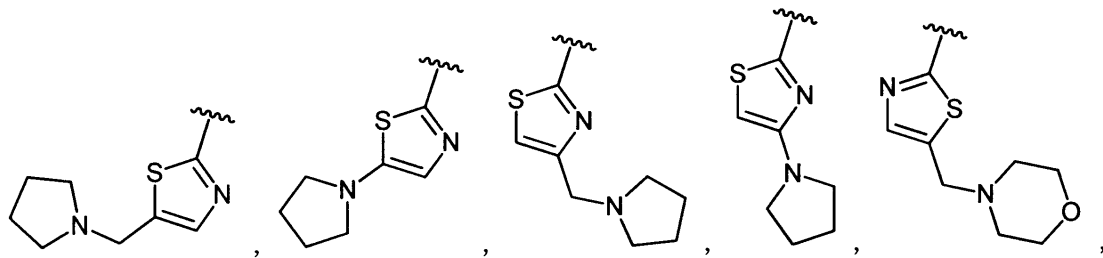
20

30

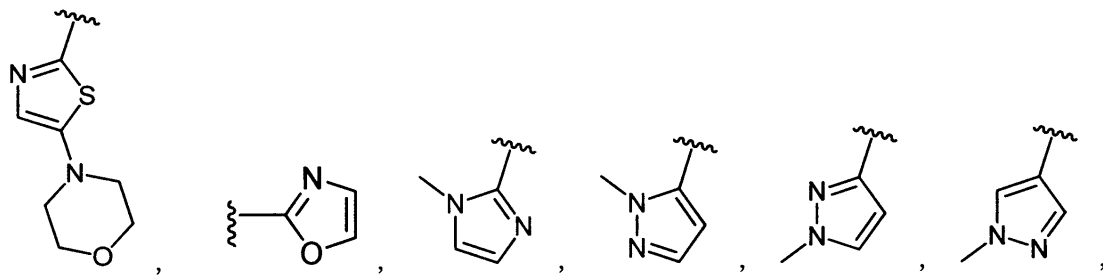
【化3】



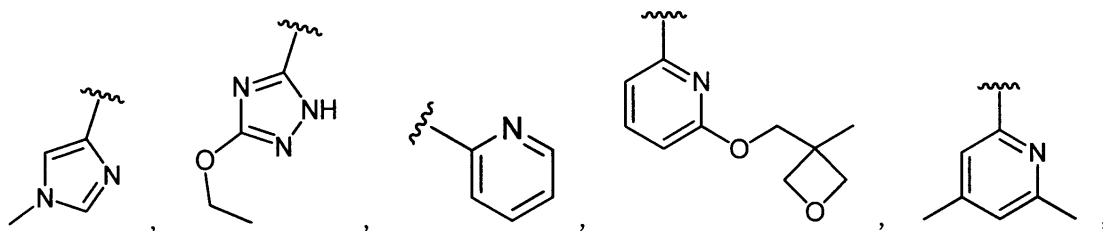
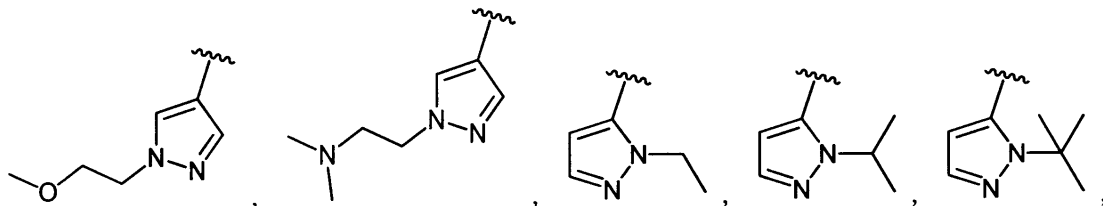
10



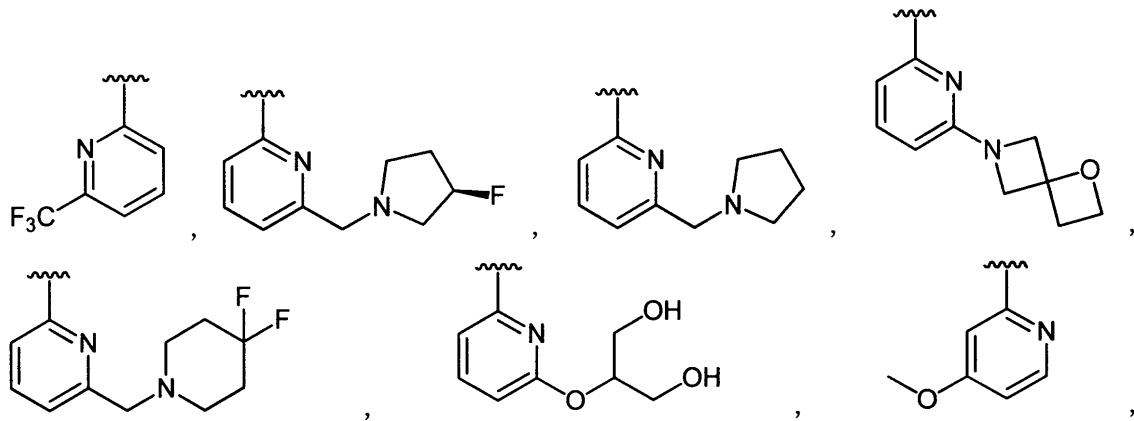
20



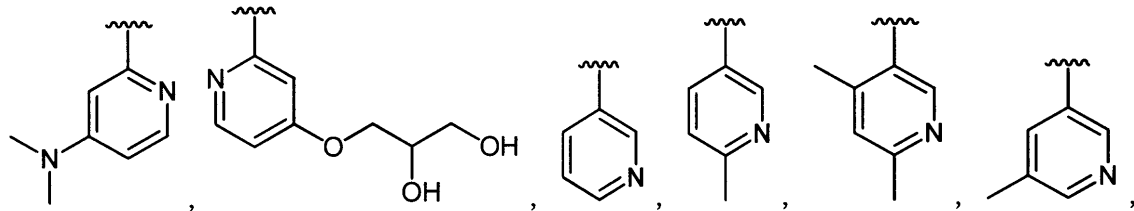
30



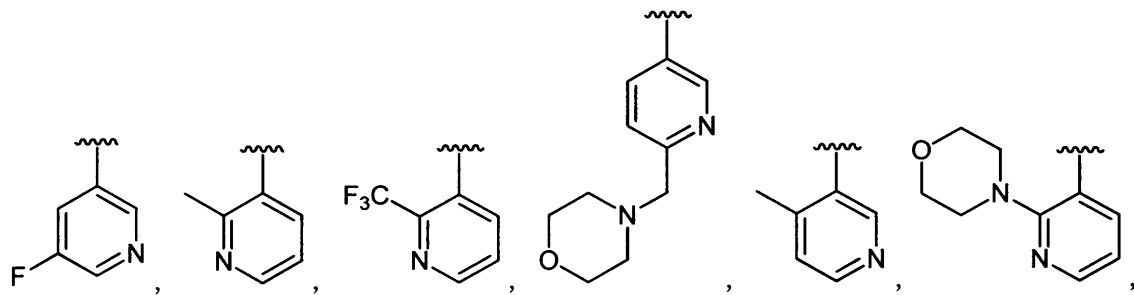
40



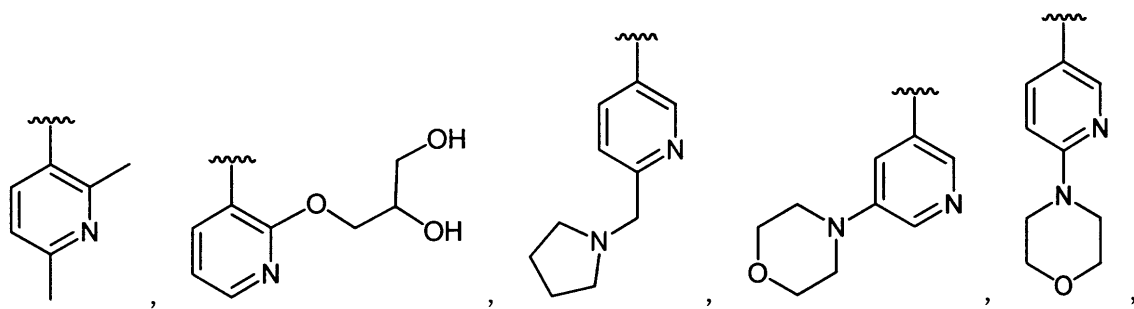
10



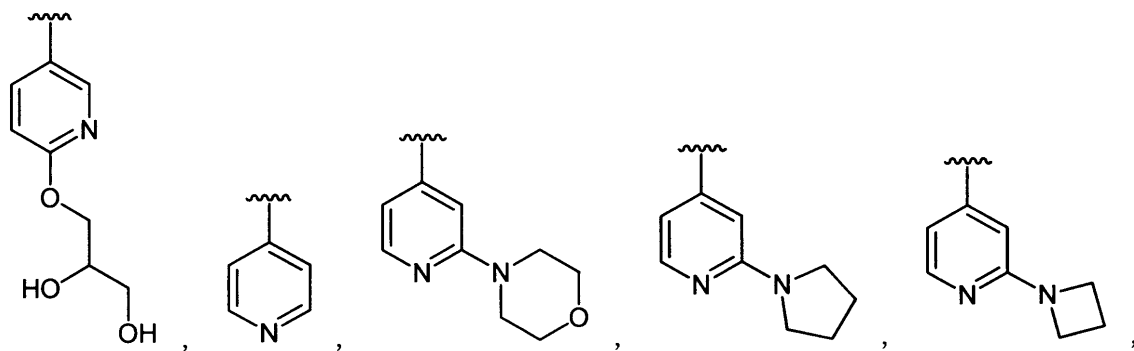
20

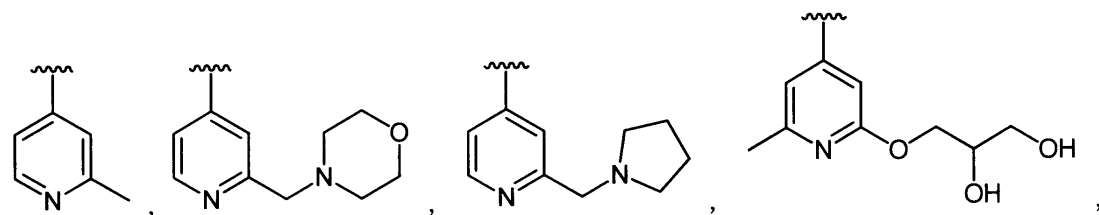
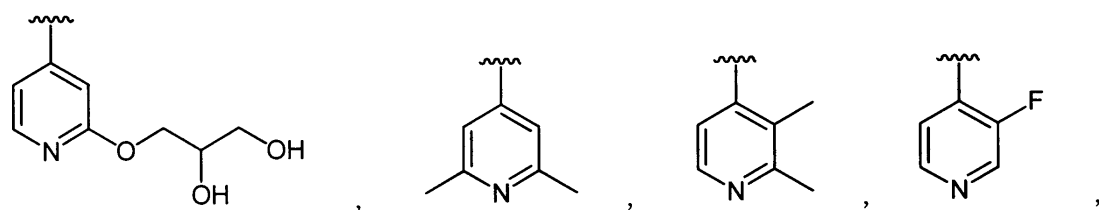


30

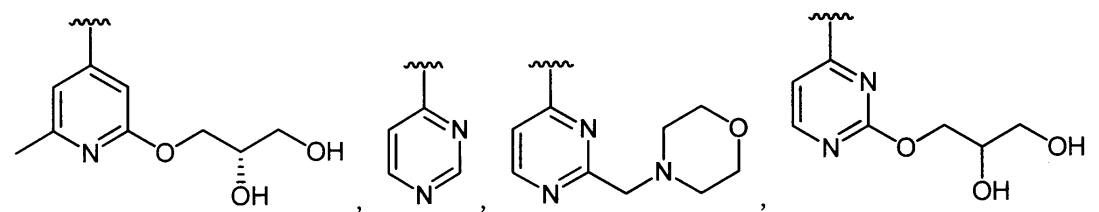
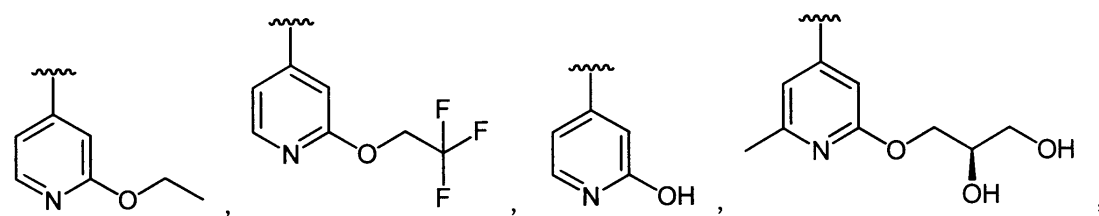


40

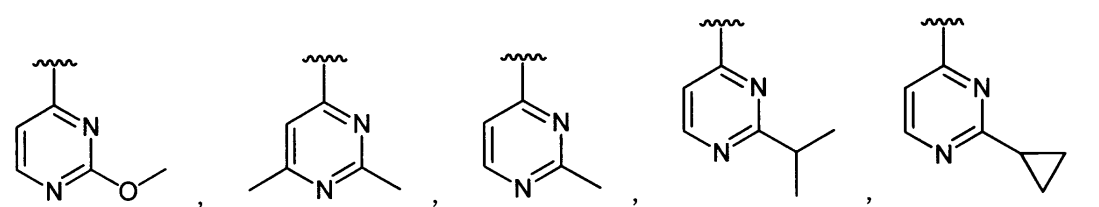




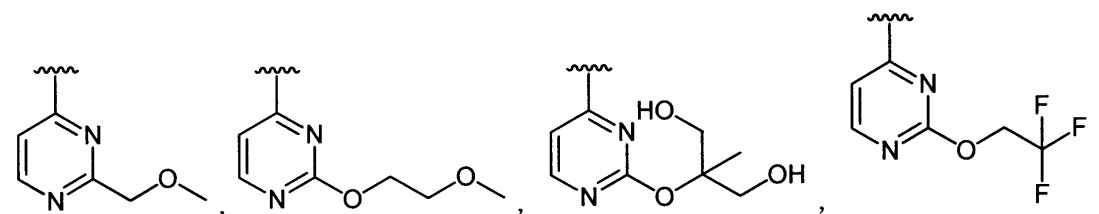
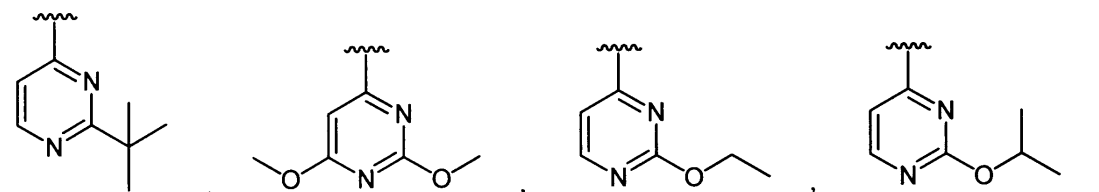
10



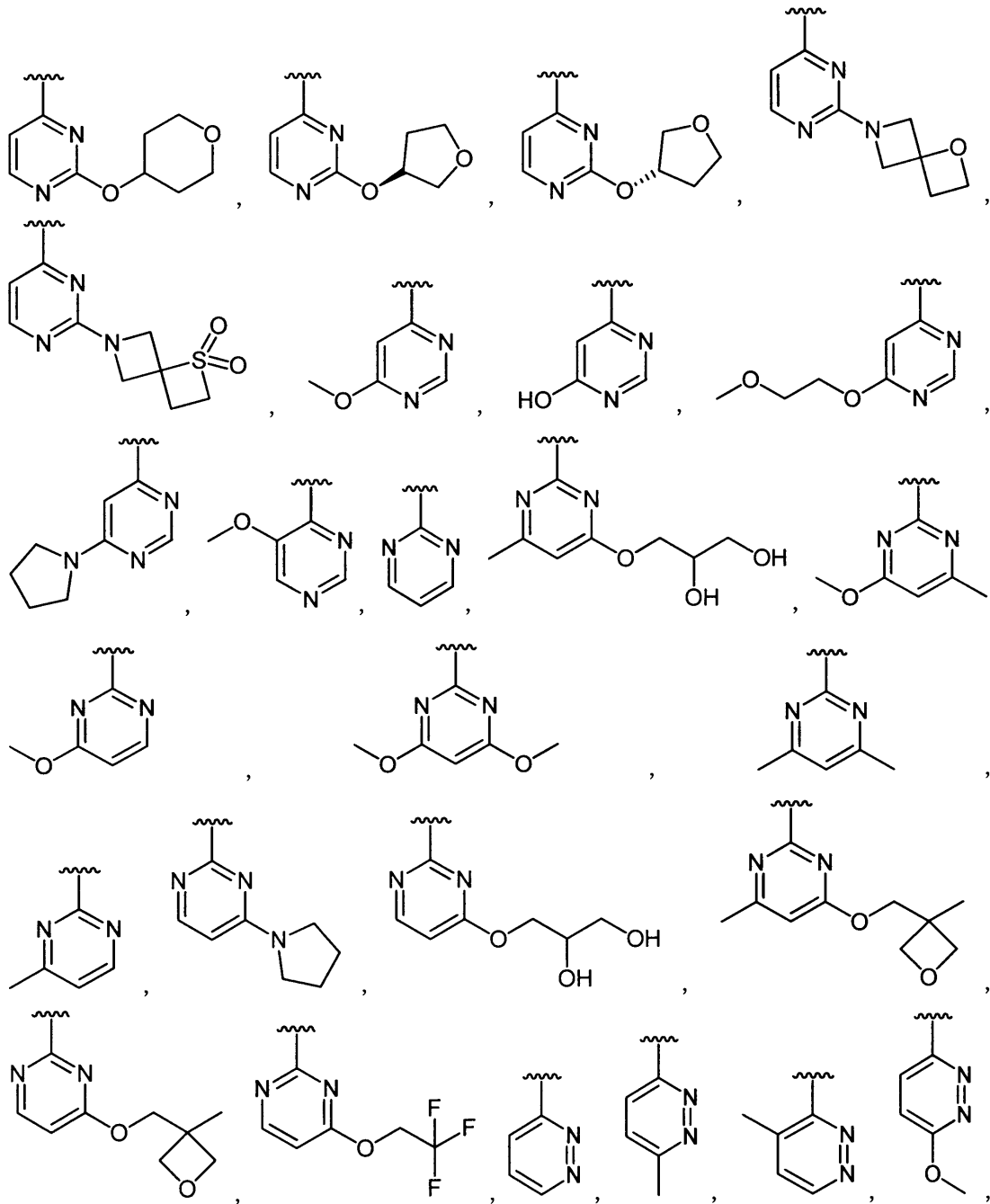
20



30



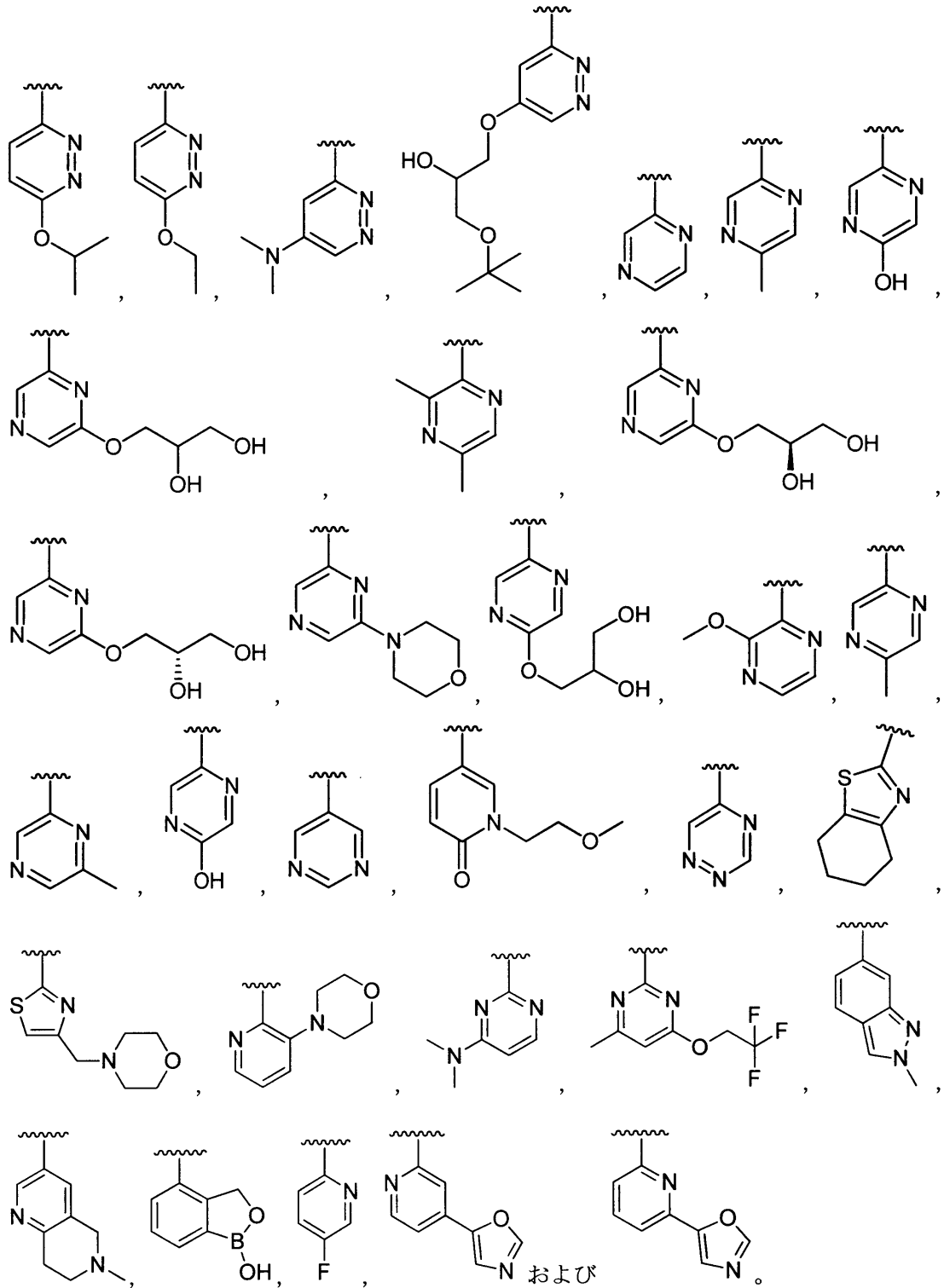
40



10

20

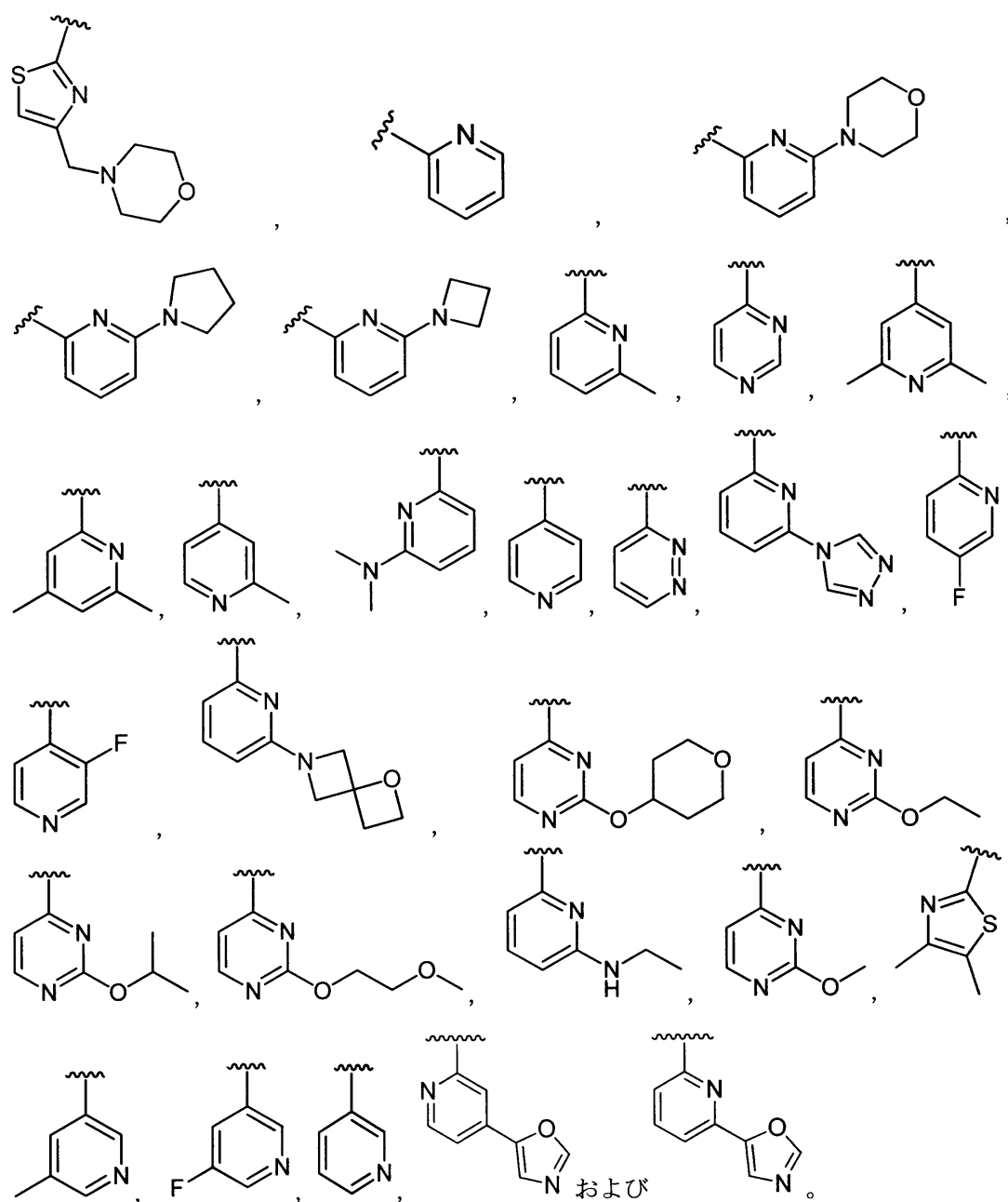
30



【請求項 4】

R¹ が下記から選択される、請求項 3 に記載の化合物：

【化4】



10

20

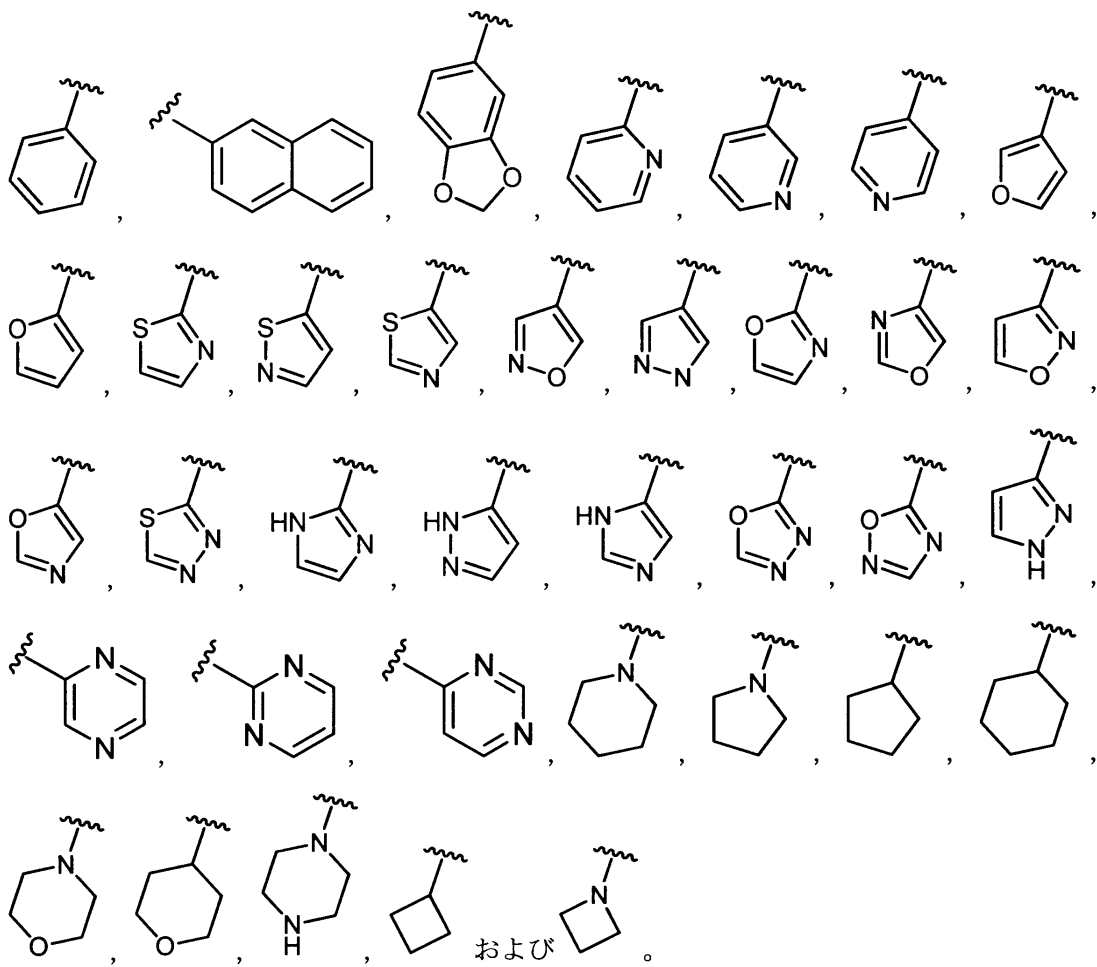
30

【請求項5】

R^2 が、置換されていてもよい下記から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物：

40

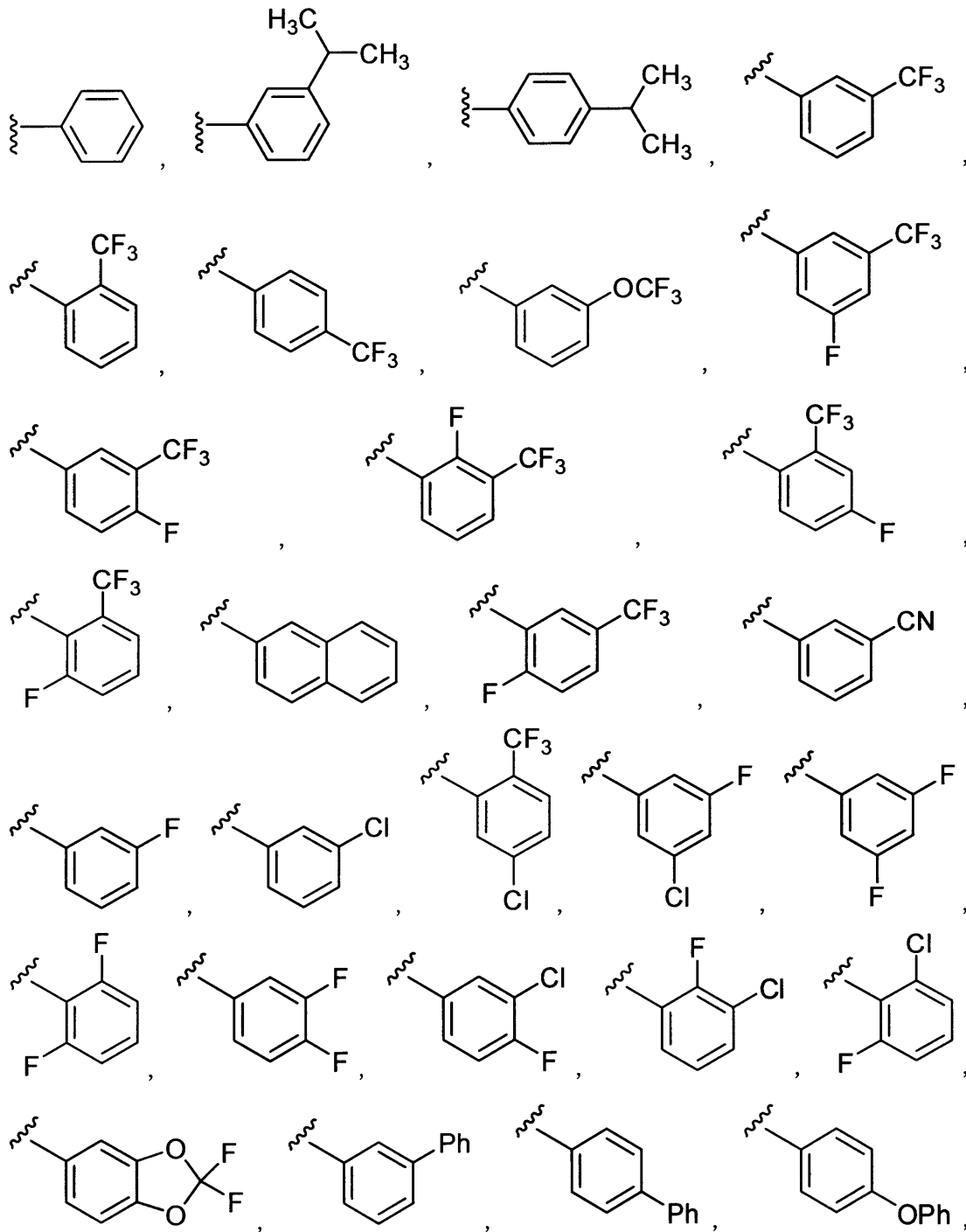
【化5】



【請求項6】

R² が、下記から選択される、請求項5に記載の化合物：

【化6】

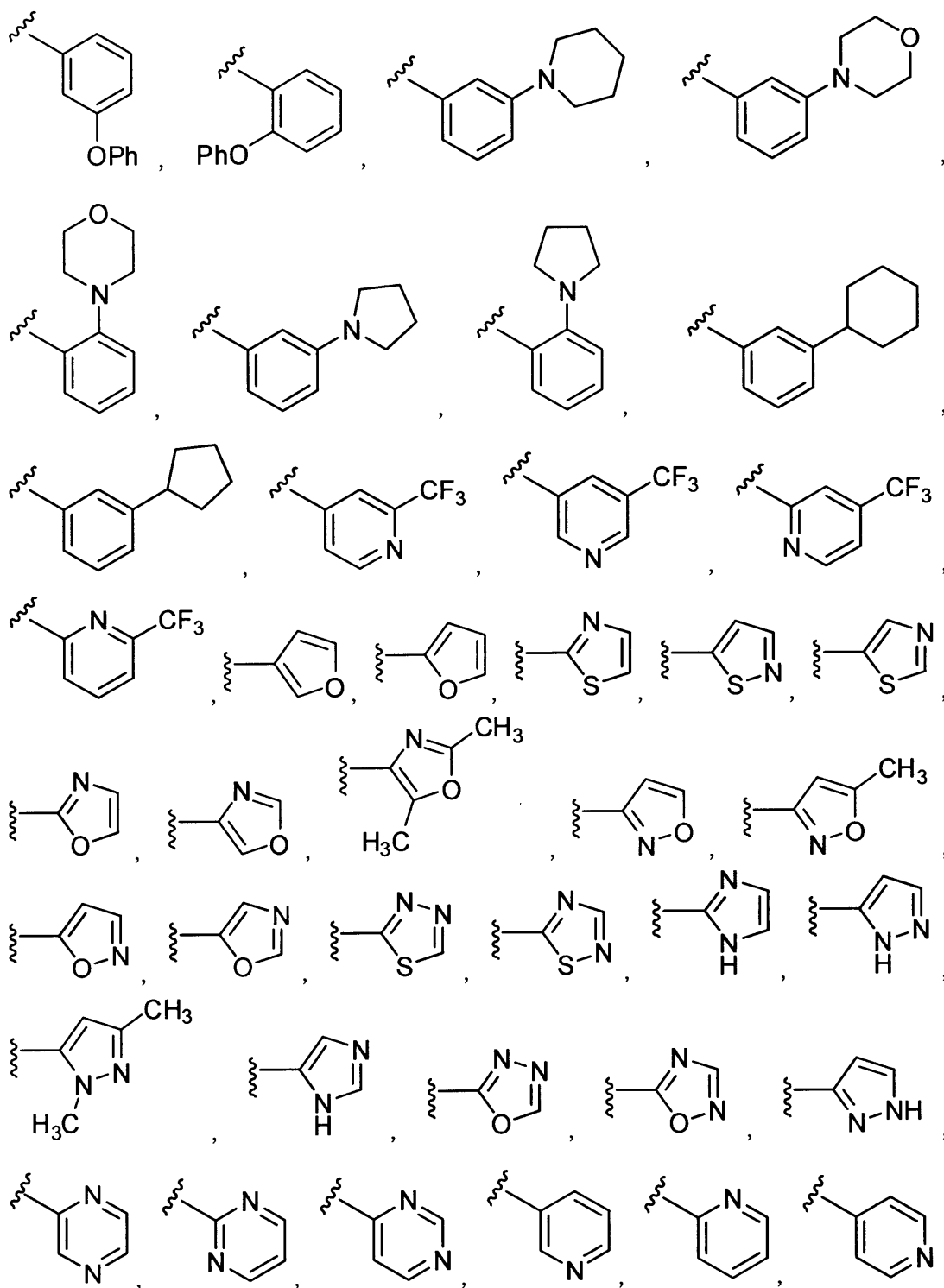


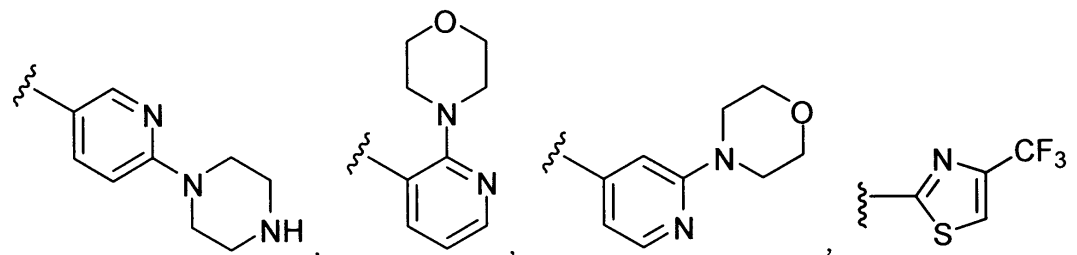
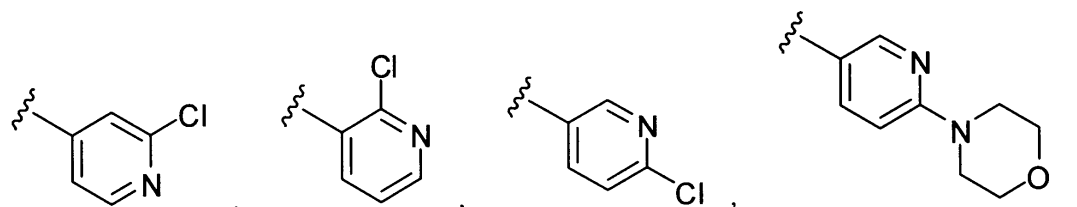
10

20

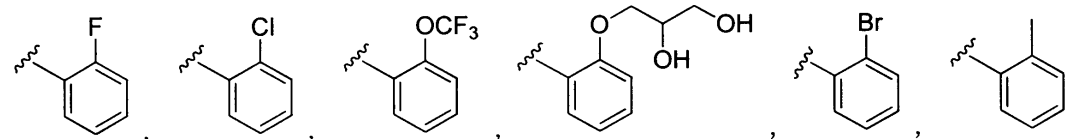
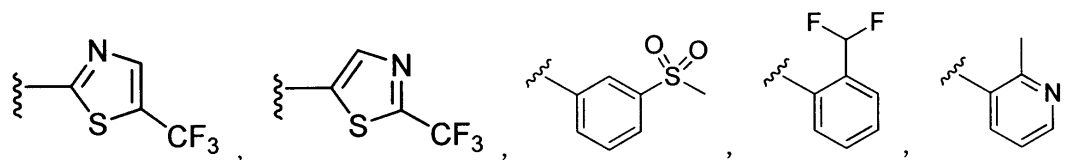
30

40

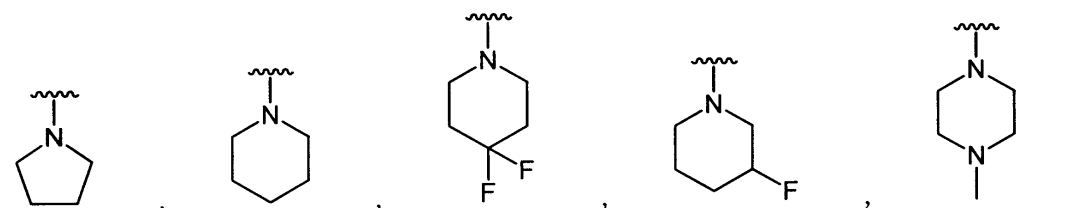
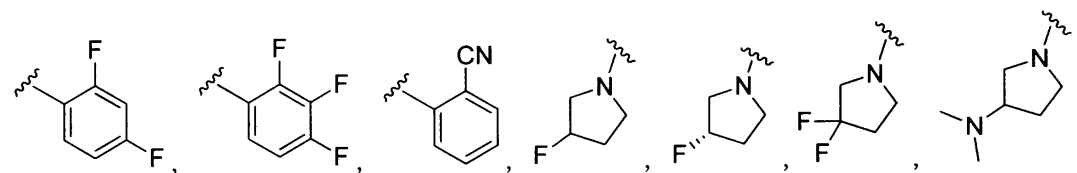




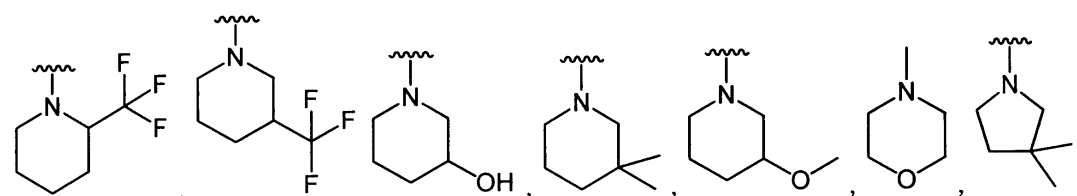
10



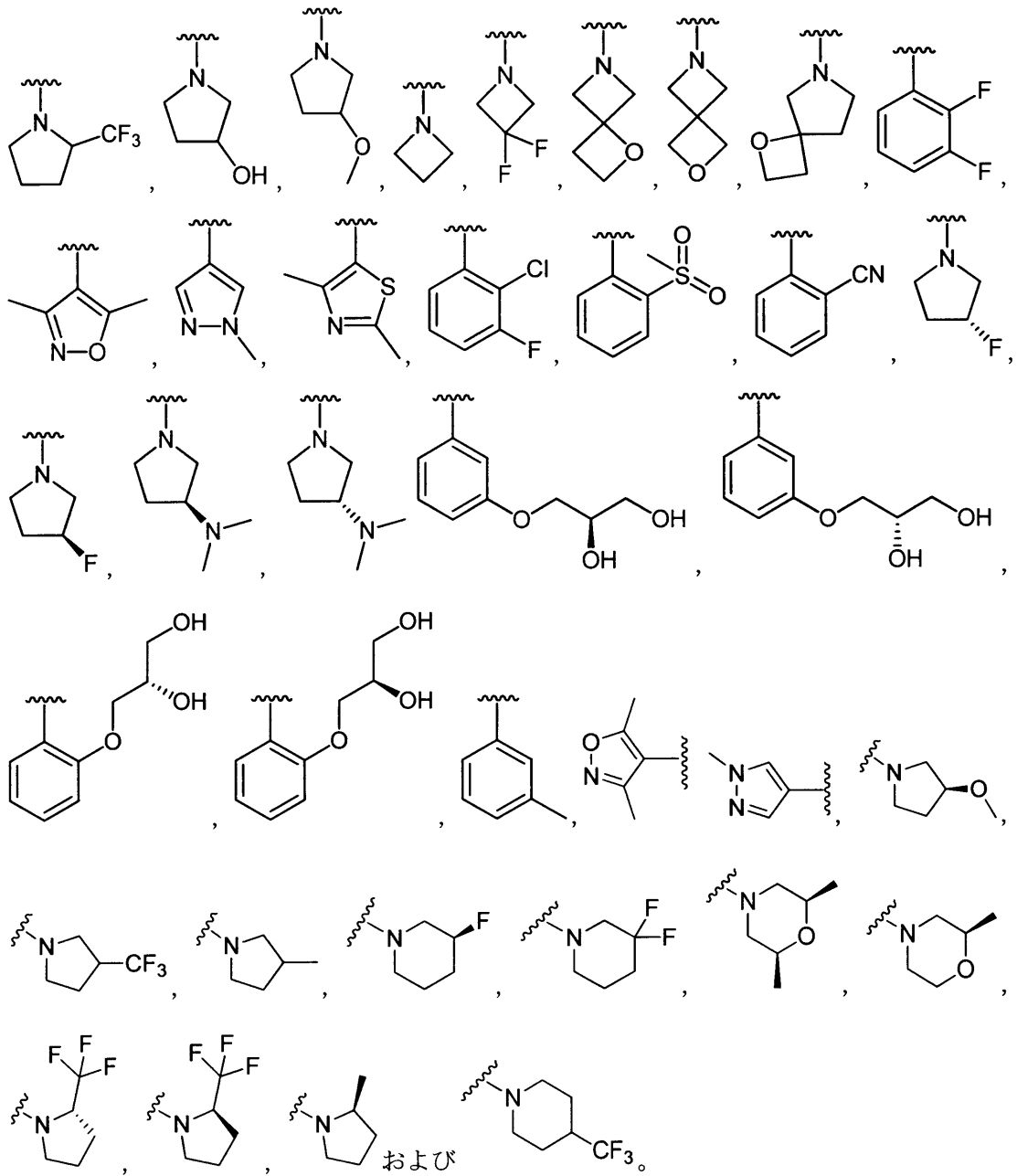
20



30



40



10

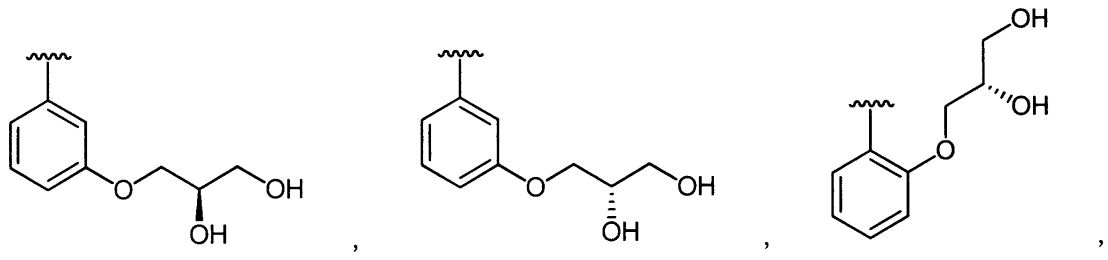
20

30

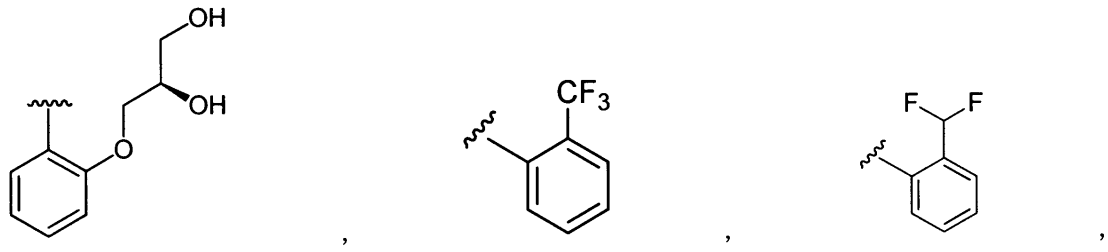
【請求項7】

R²が、下記から選択される、請求項6に記載の化合物：

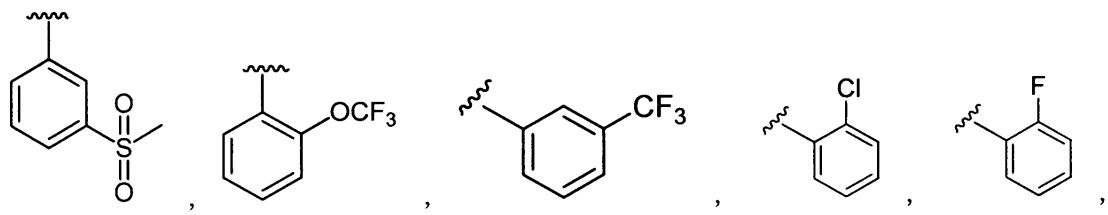
【化7】



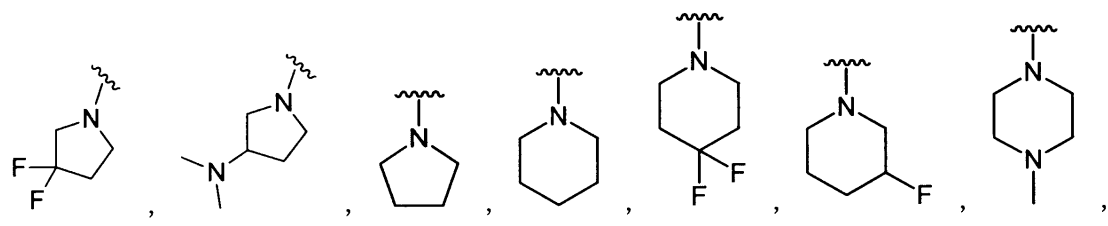
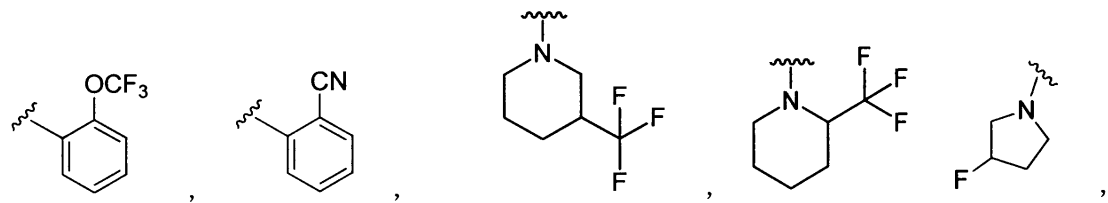
10



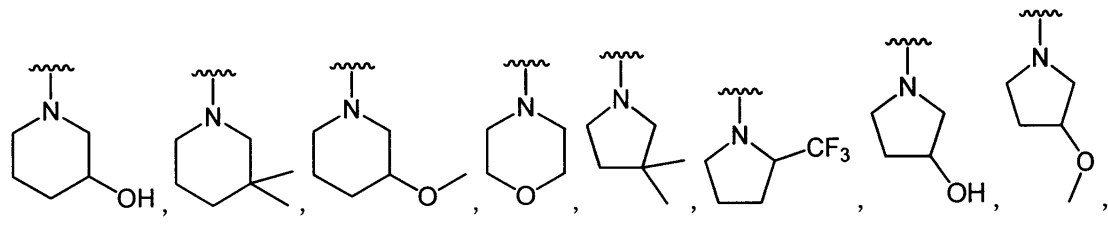
20

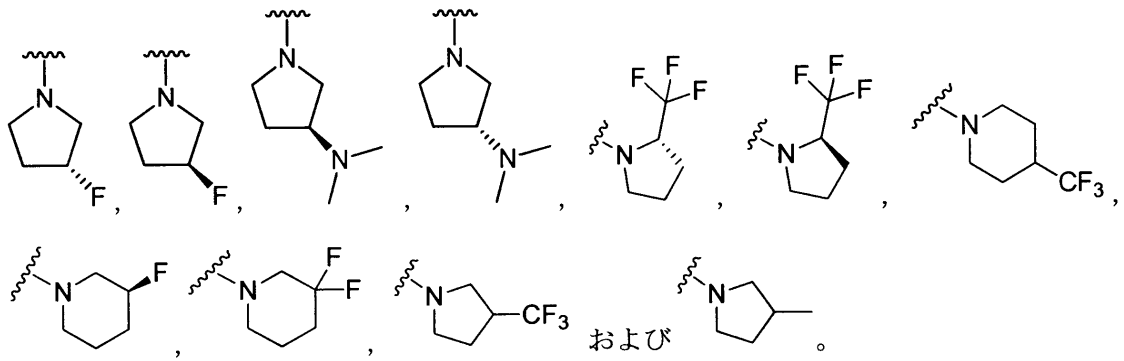


30



40





【請求項 8】

R² が、置換されていてもよい炭素環および置換されていてもよい非芳香族複素環から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

X が C(=O) - NH - である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

X が NH - C(=O) である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

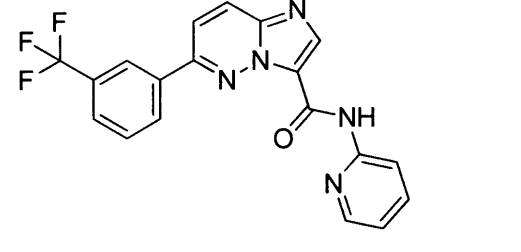
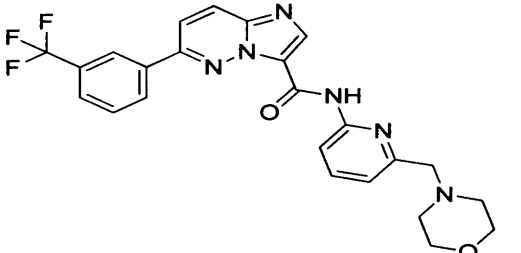
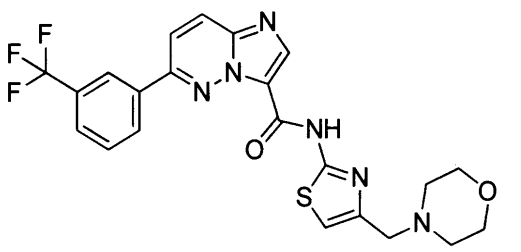
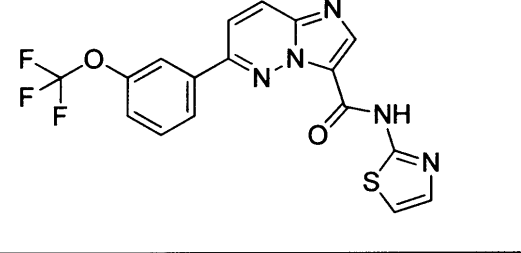
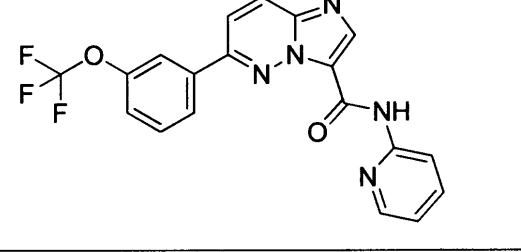
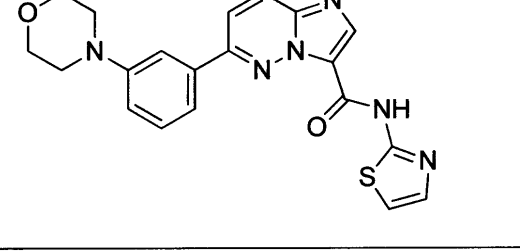
前記化合物が、下記のいずれか一つである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 8】

化合物番号	構造
2	
3	

30

40

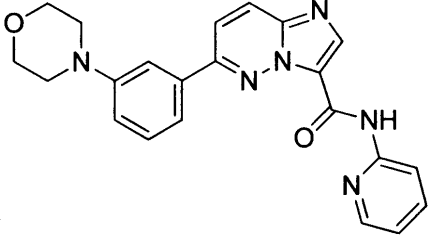
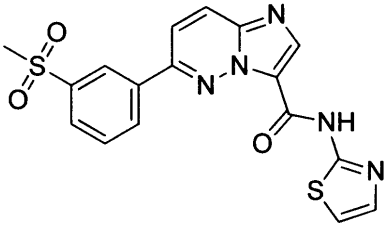
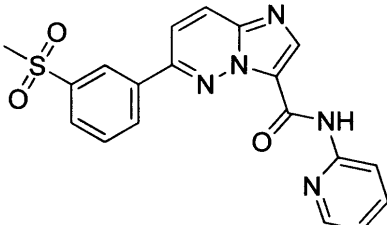
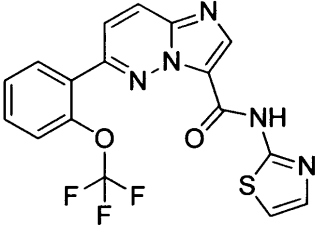
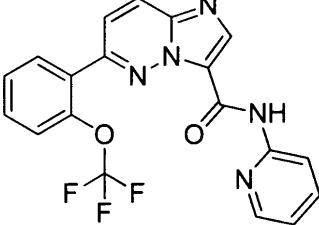
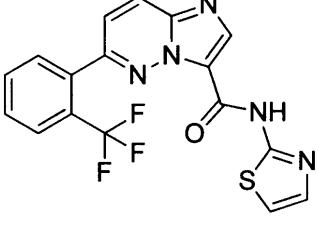
4	
5	
6	
7	
8	
9	

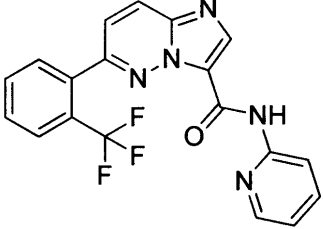
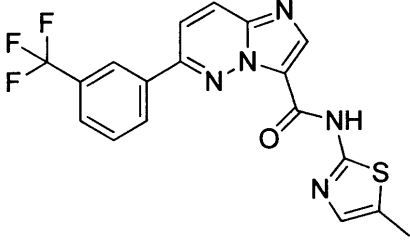
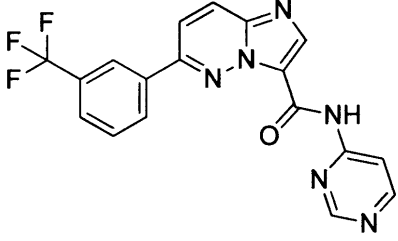
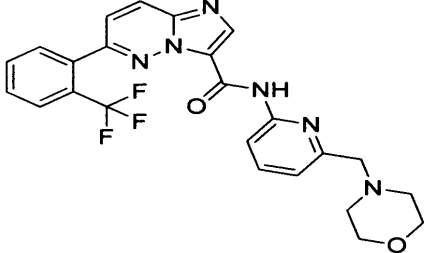
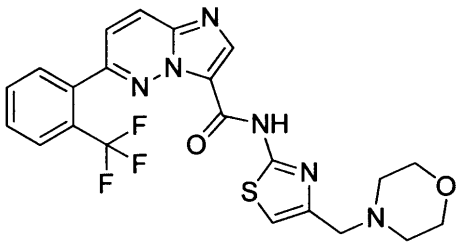
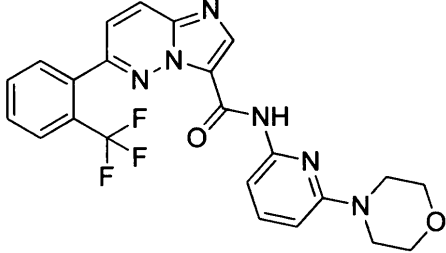
10

20

30

40

10		
11		10
12		20
13		
14		30
15		40

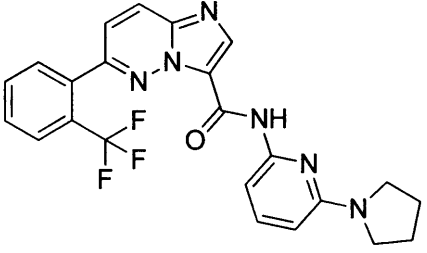
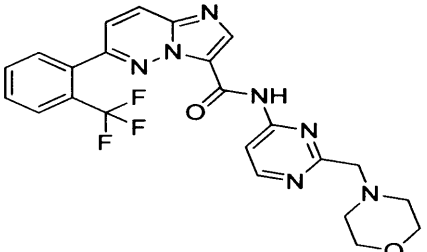
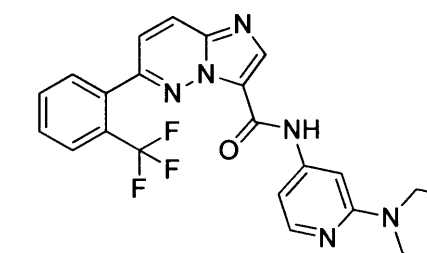
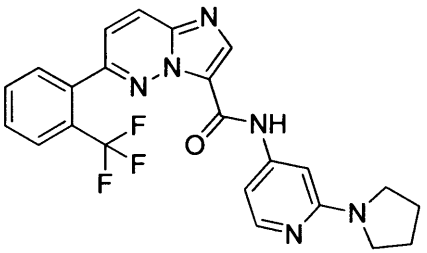
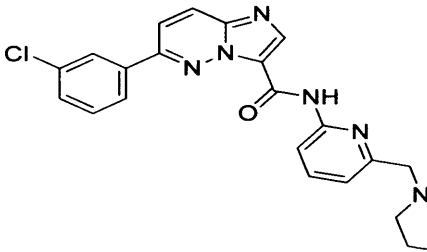
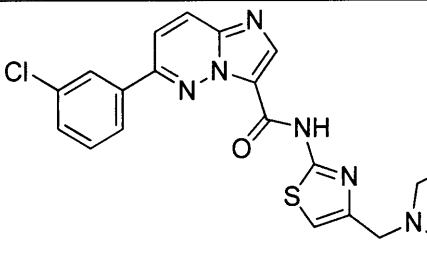
16	
17	
18	
19	
20	
21	

10

20

30

40

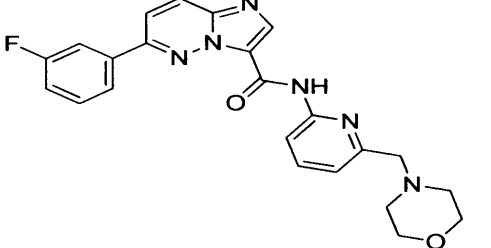
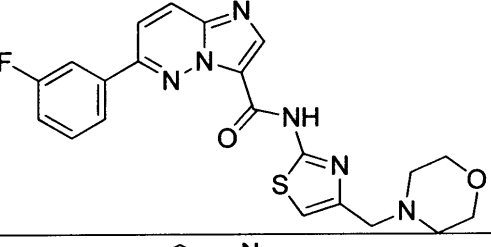
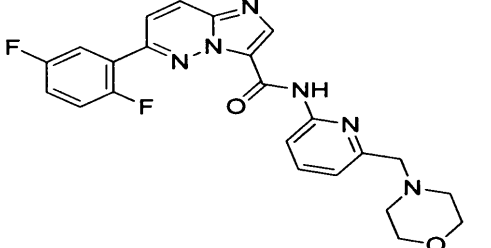
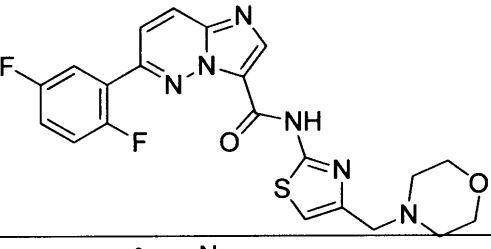
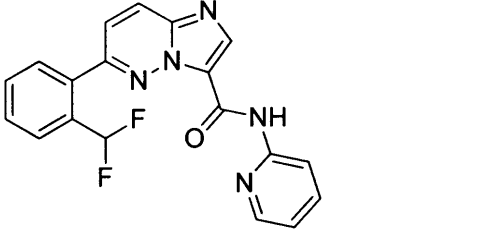
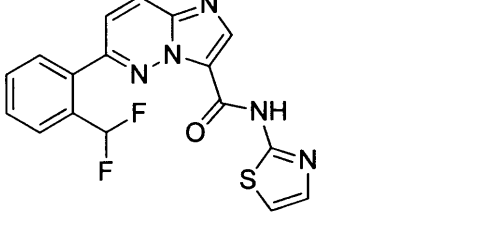
22	
23	
24	
25	
26	
27	

10

20

30

40

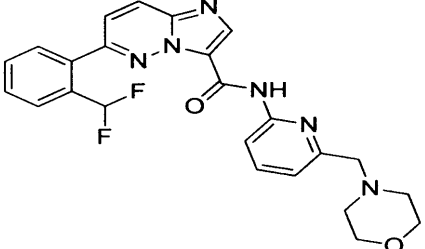
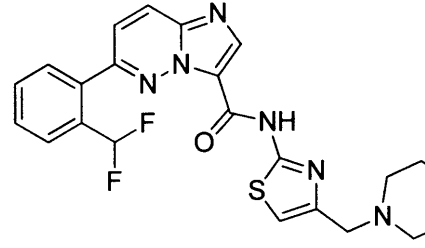
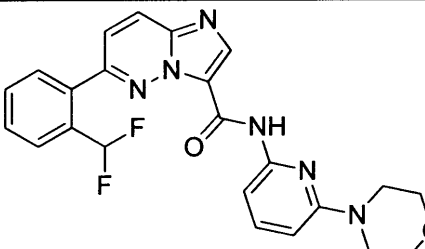
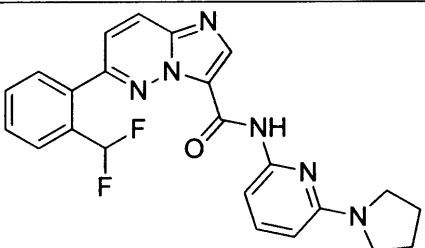
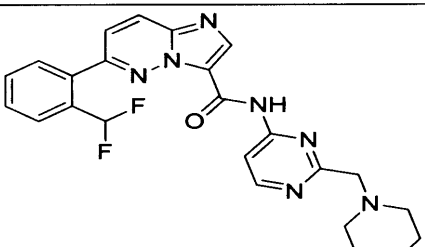
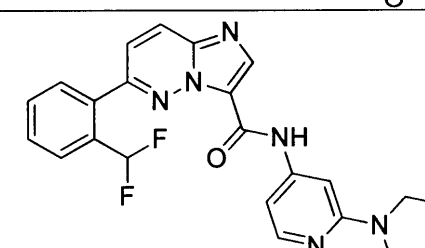
28	
29	
30	
31	
32	
33	

10

20

30

40

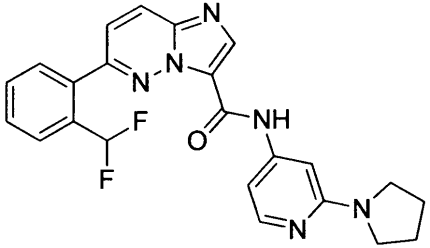
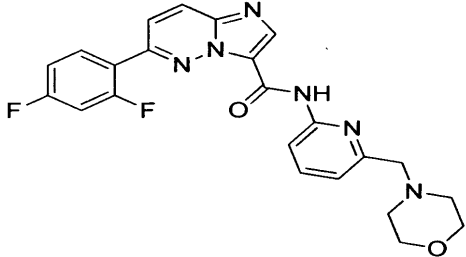
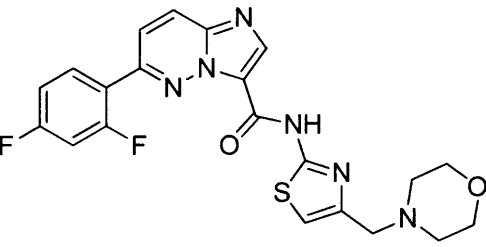
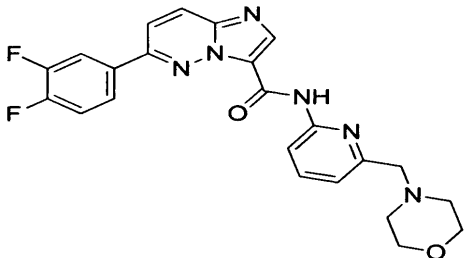
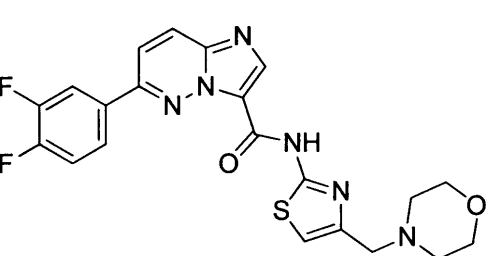
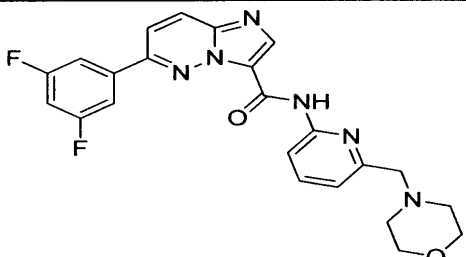
34	
35	
36	
37	
38	
39	

10

20

30

40

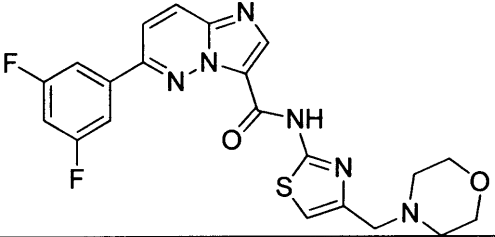
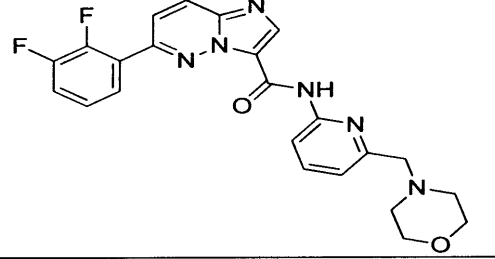
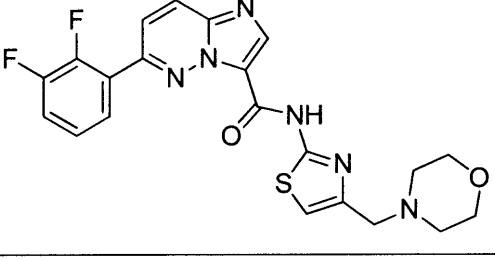
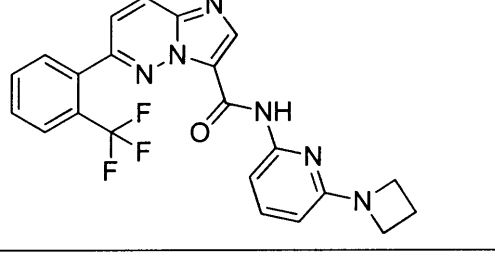
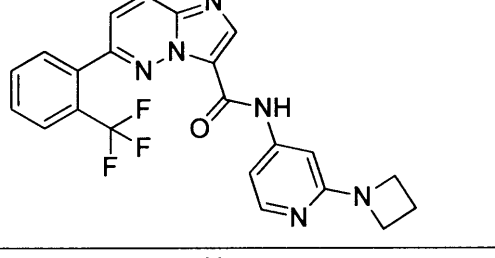
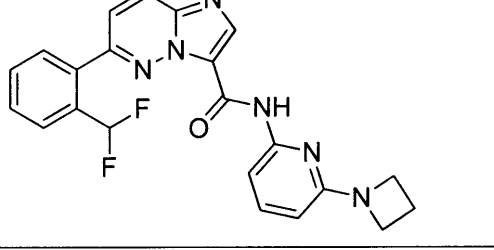
40	
41	
42	
43	
44	
45	

10

20

30

40

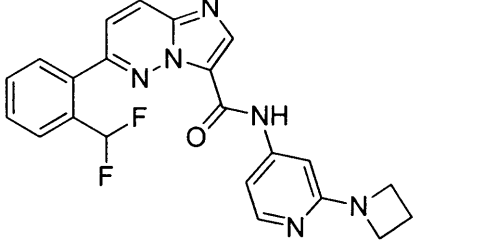
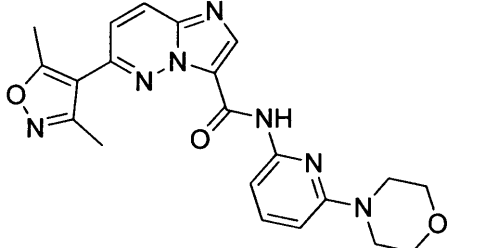
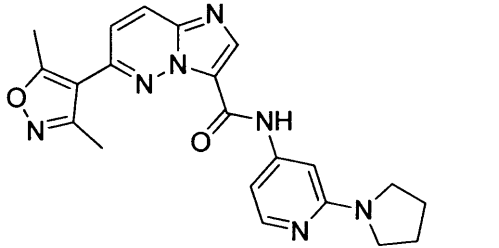
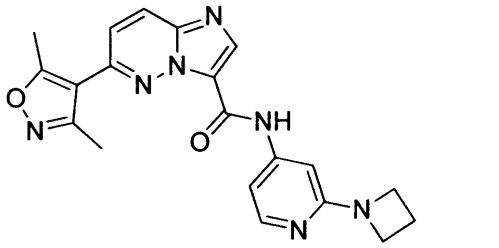
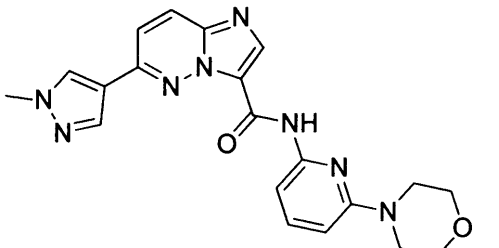
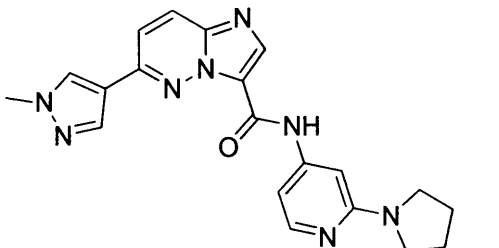
46	
47	
48	
49	
50	
51	

10

20

30

40

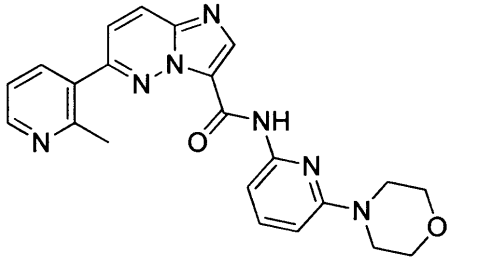
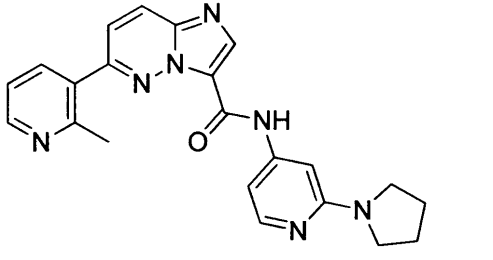
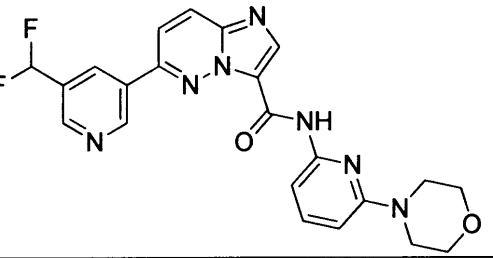
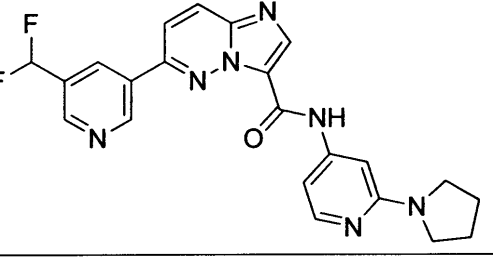
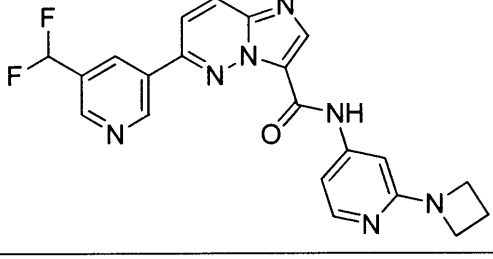
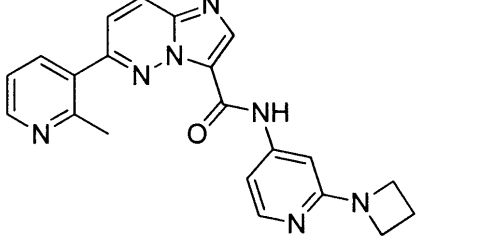
52	
53	
54	
55	
56	
57	

10

20

30

40

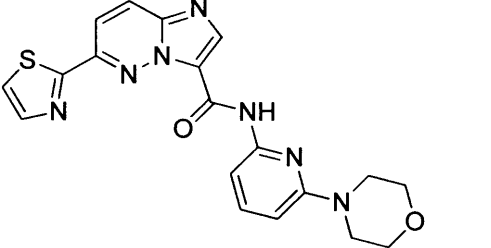
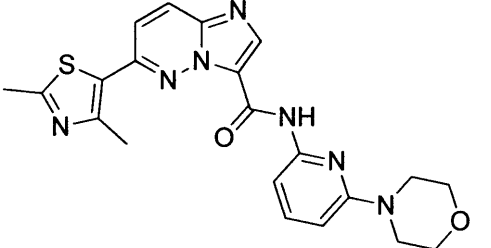
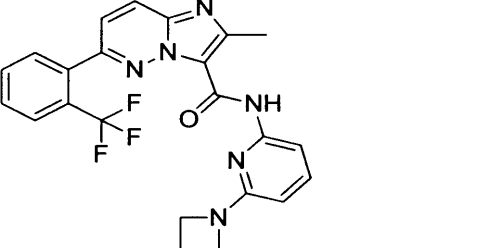
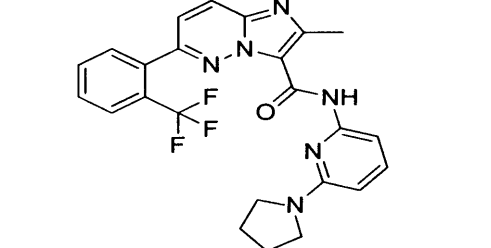
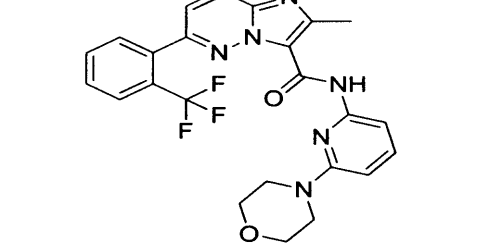
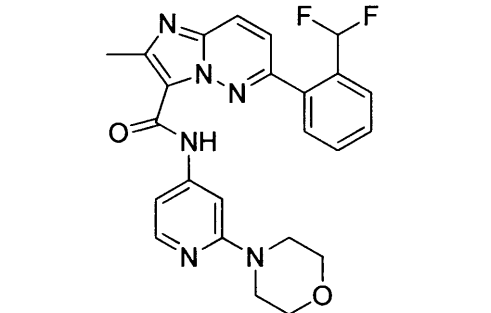
58	
59	
60	
61	
62	
63	

10

20

30

40

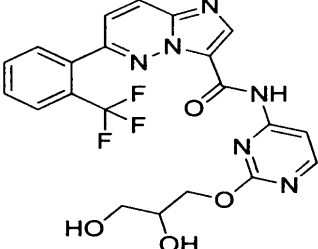
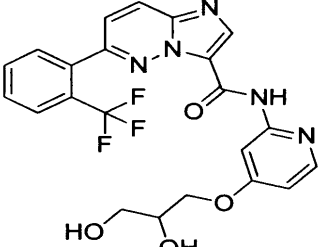
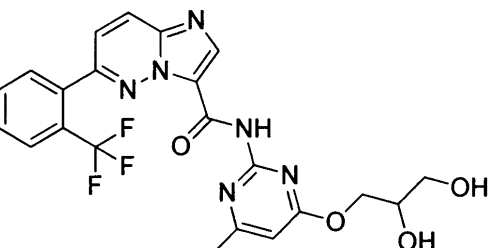
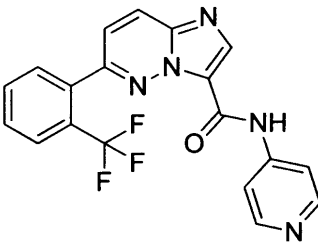
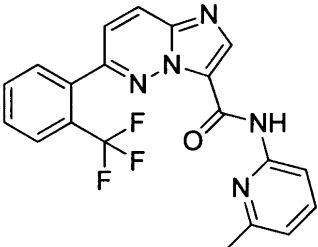
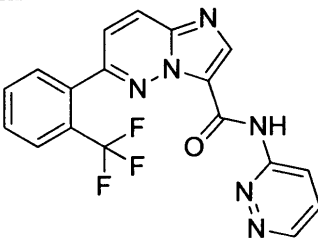
64	
65	
69	
70	
71	
72	

10

20

30

40

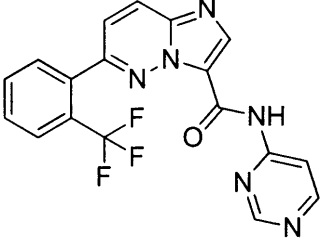
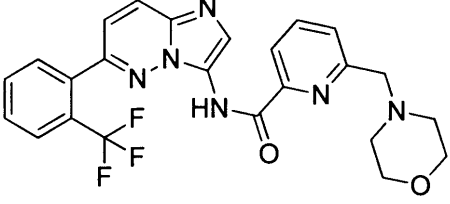
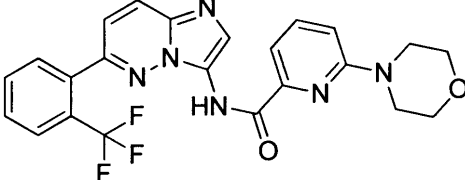
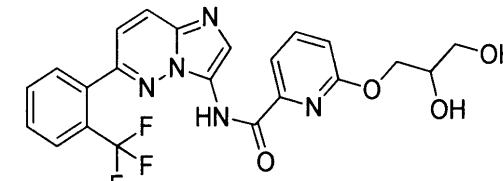
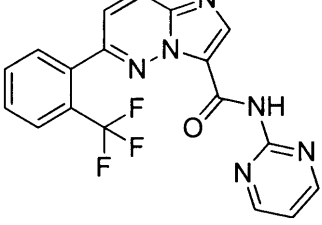
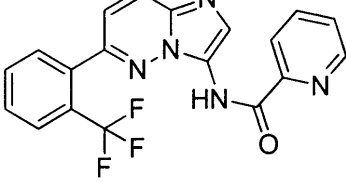
74	
75	
76	
77	
78	
79	

10

20

30

40

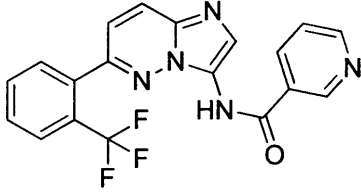
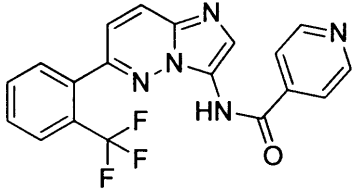
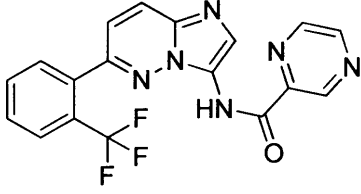
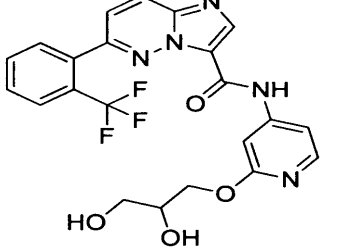
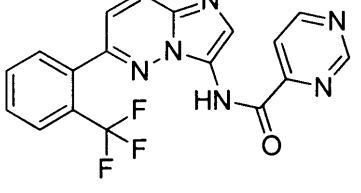
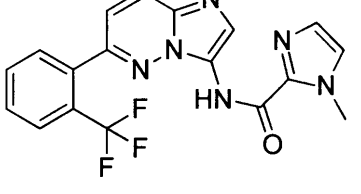
80	
81	
82	
83	
84	
85	

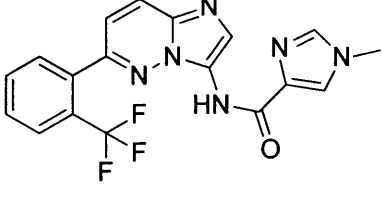
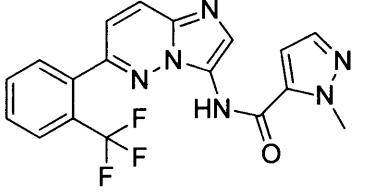
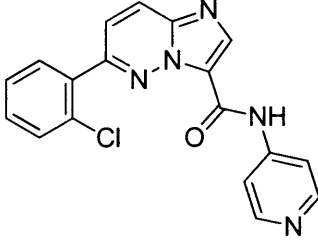
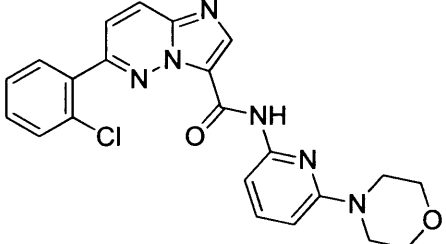
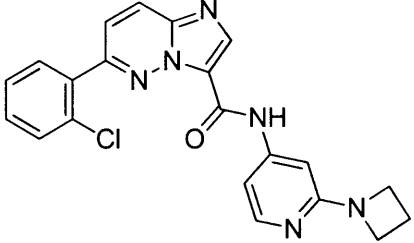
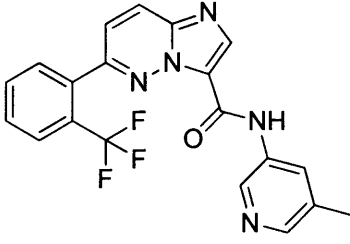
10

20

30

40

86		
87		10
88		20
89		
90		30
91		40

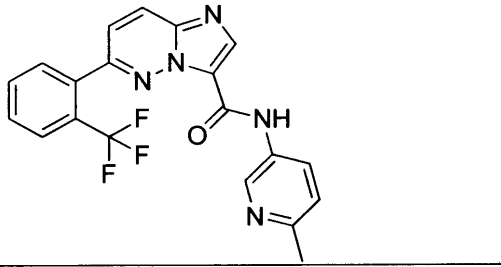
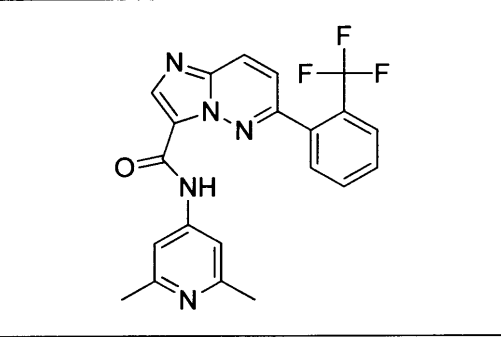
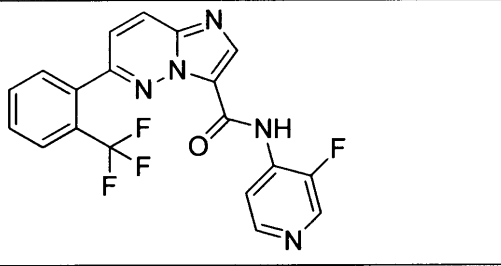
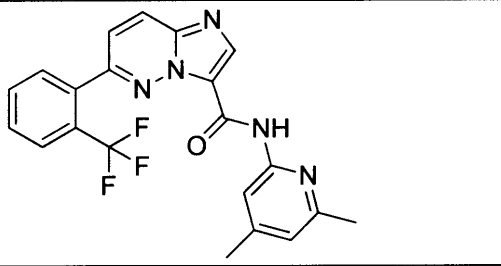
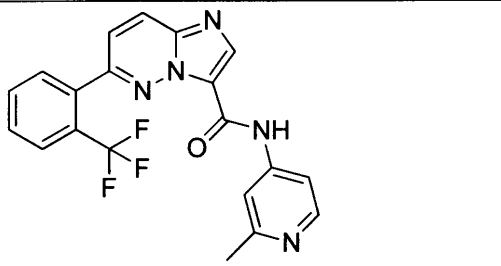
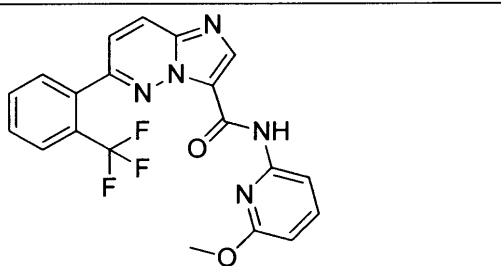
92	
93	
94	
95	
96	
97	

10

20

30

40

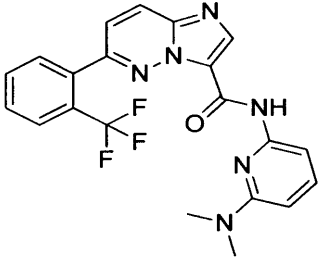
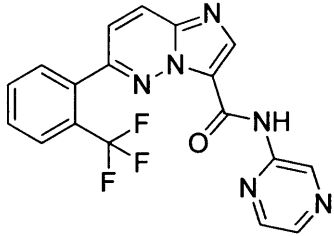
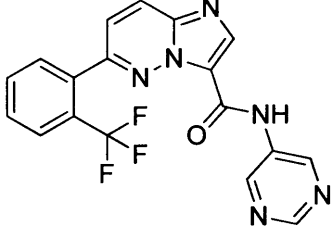
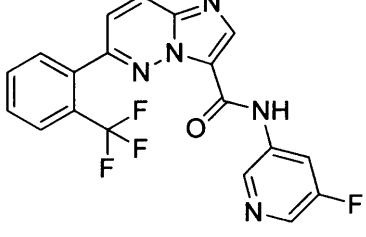
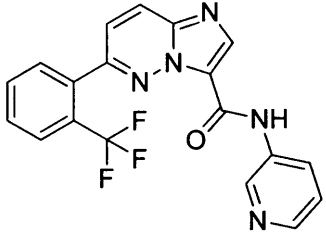
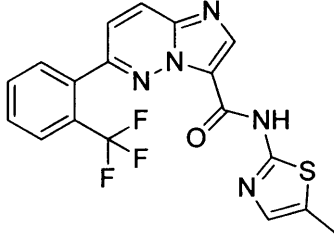
98	
99	
100	
101	
102	
103	

10

20

30

40

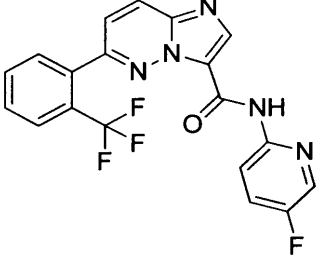
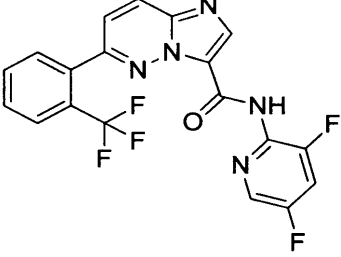
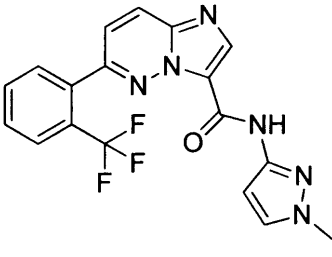
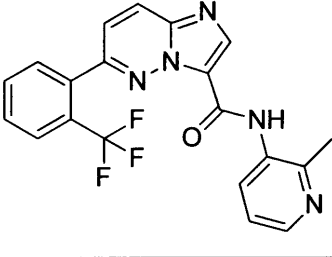
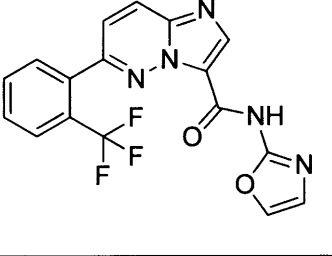
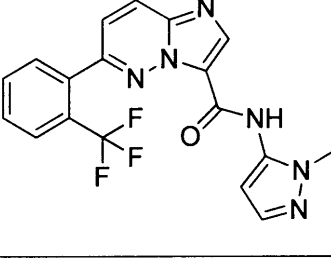
104	 <chem>CN1C=CN=C1NC(=O)c2nc3ccccc3n2C(F)(F)F</chem>
105	 <chem>Nc1nc2ccccc2n1C(=O)c3nc4ccccc4n3C(F)(F)F</chem>
106	 <chem>Nc1cn2ccccc2n1C(=O)c3nc4ccccc4n3C(F)(F)F</chem>
107	 <chem>Fc1cn2ccccc2n1C(=O)c3nc4ccccc4n3C(F)(F)F</chem>
108	 <chem>Nc1cn2ccccc2n1C(=O)c3nc4ccccc4n3C(F)(F)F</chem>
109	 <chem>Cc1nsc(C)n1NC(=O)c2nc3ccccc3n2C(F)(F)F</chem>

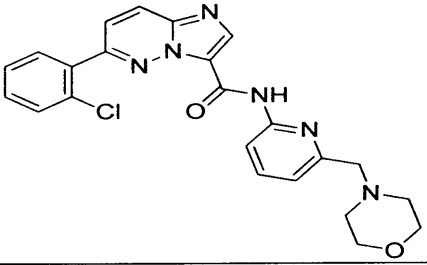
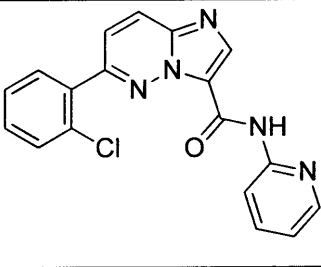
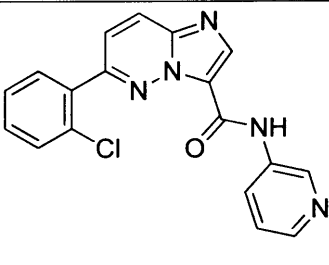
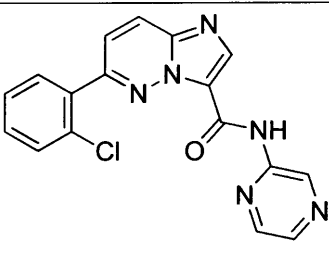
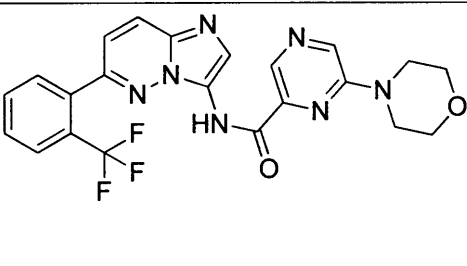
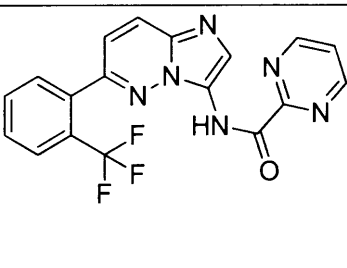
10

20

30

40

110		
111		10
112		20
113		
114		30
115		40

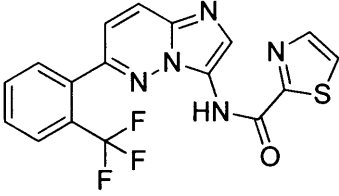
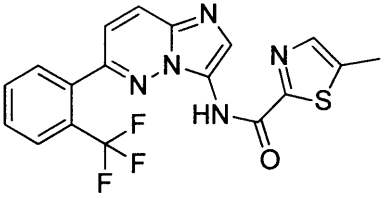
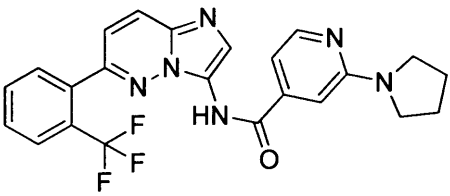
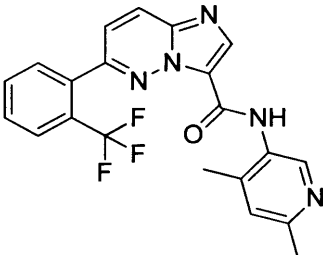
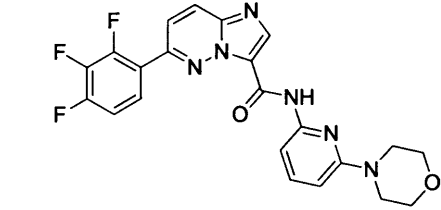
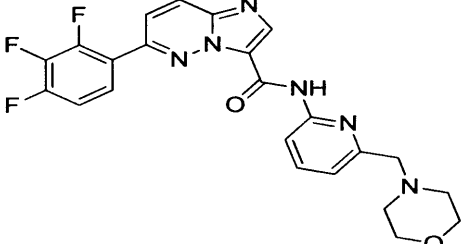
116	
117	
118	
119	
120	
121	

10

20

30

40

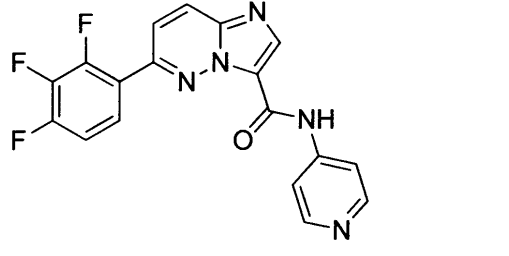
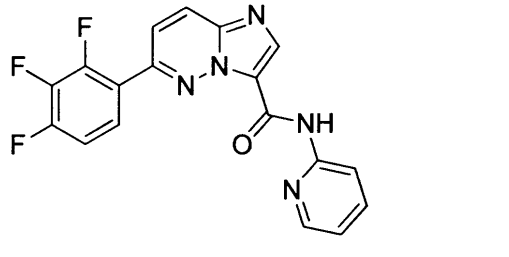
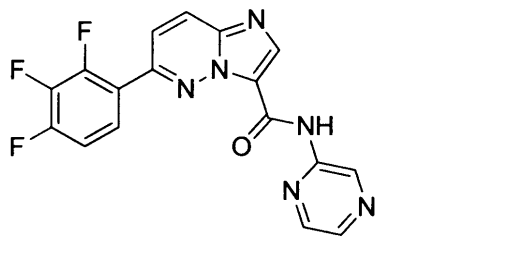
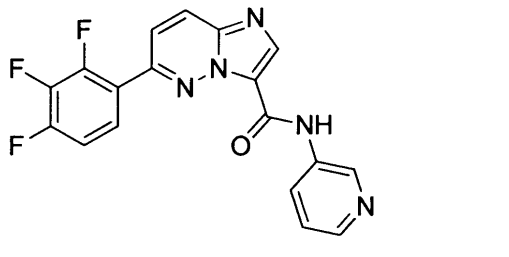
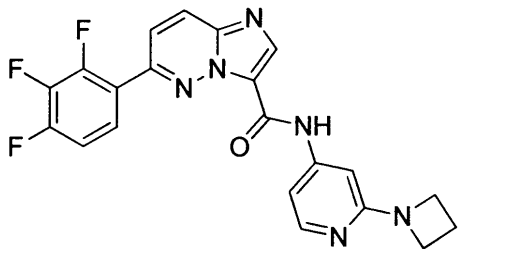
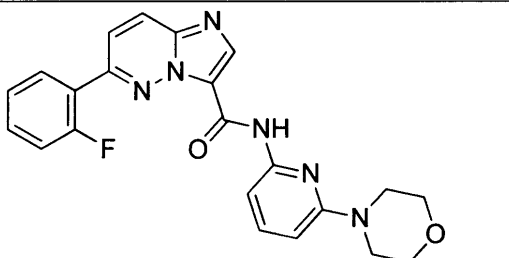
122	
123	
124	
125	
126	
127	

10

20

30

40

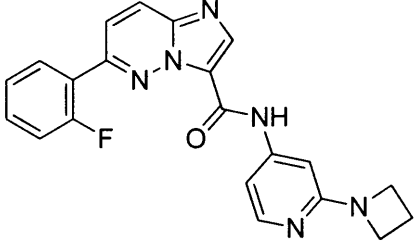
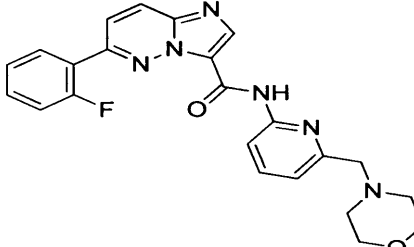
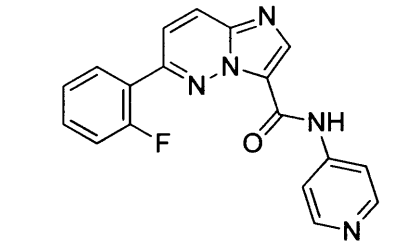
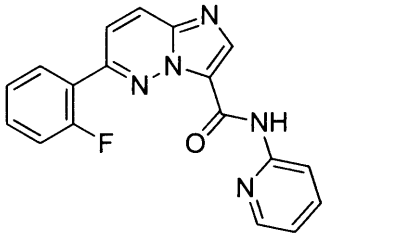
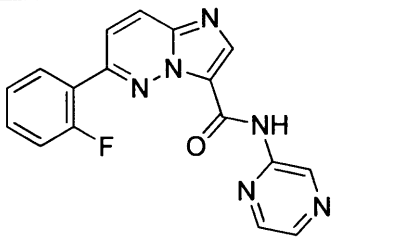
128	
129	
130	
131	
132	
133	

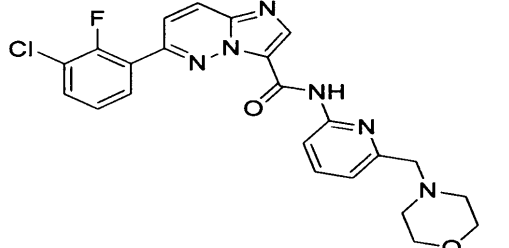
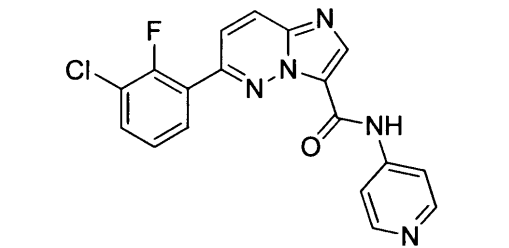
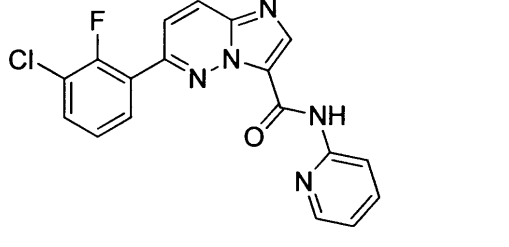
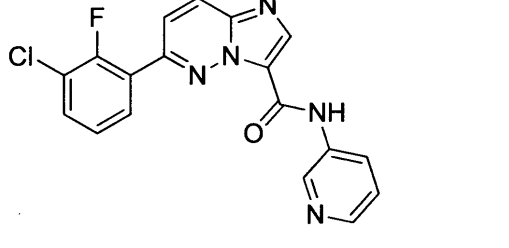
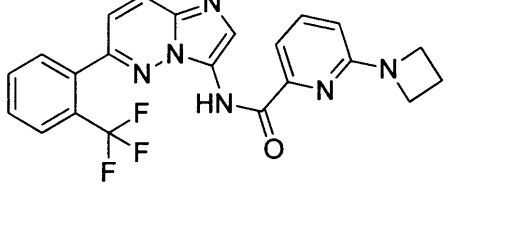
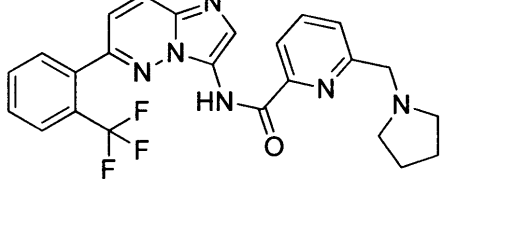
10

20

30

40

134		
135		10
136		20
137		
138		30
139		40

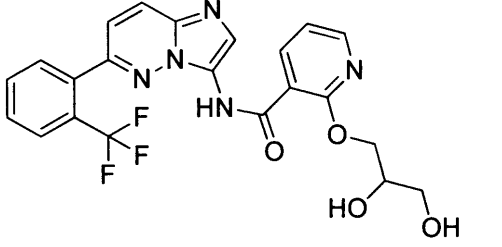
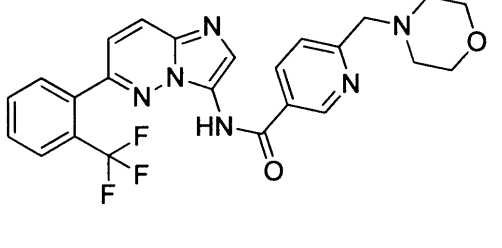
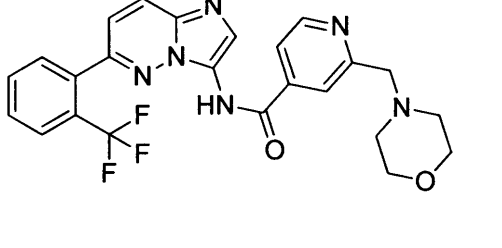
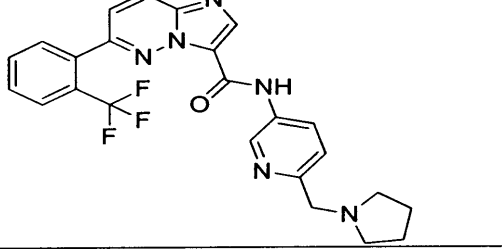
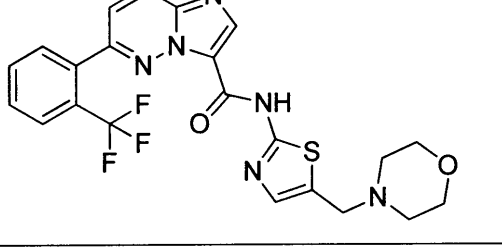
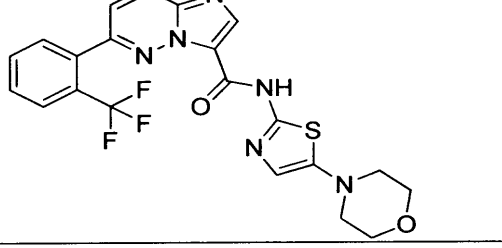
140	
141	
142	
143	
144	
145	

10

20

30

40

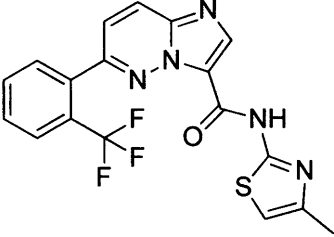
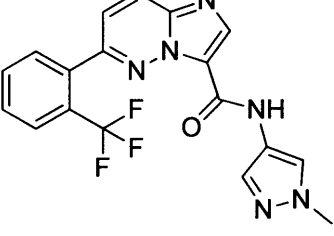
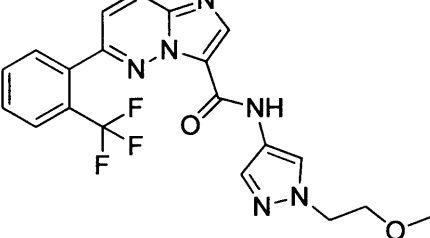
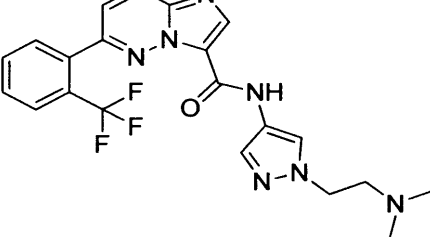
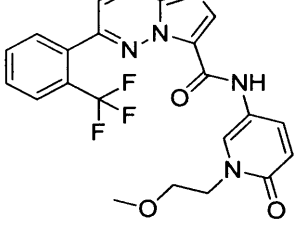
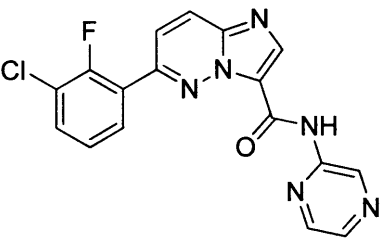
146	
147	
148	
149	
150	
151	

10

20

30

40

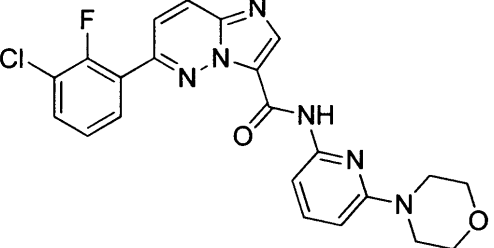
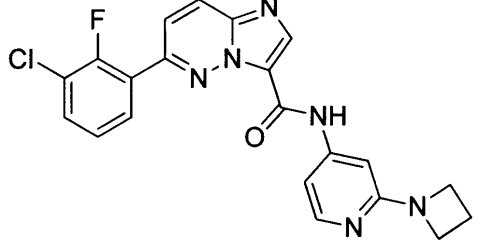
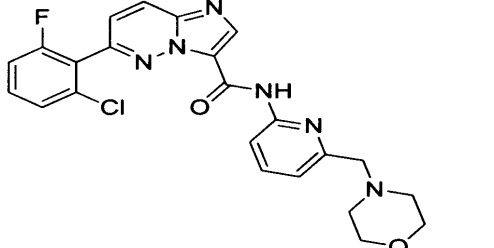
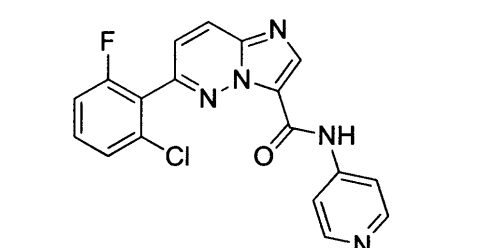
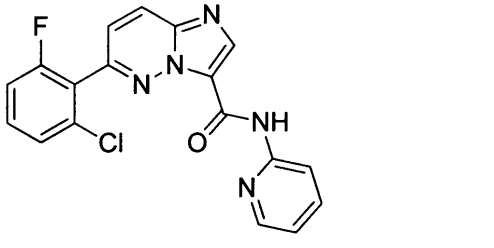
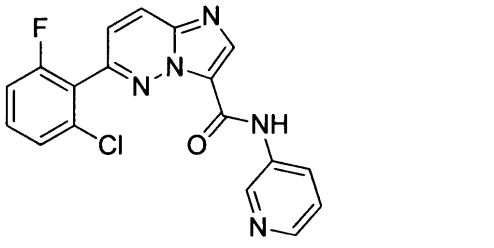
152	
153	
154	
155	
156	
157	

10

20

30

40

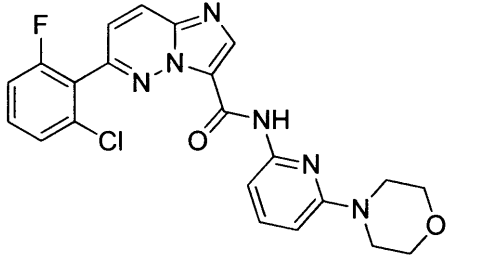
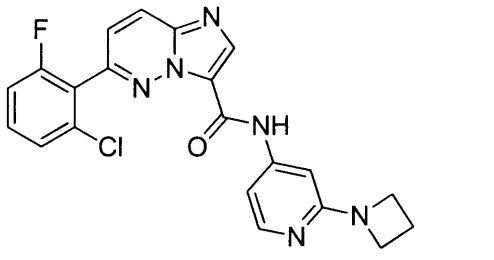
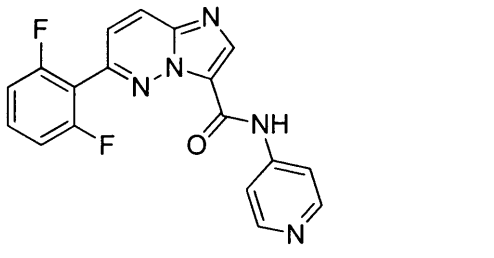
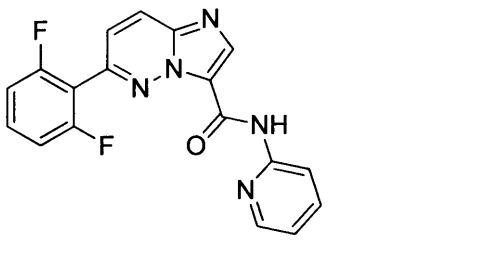
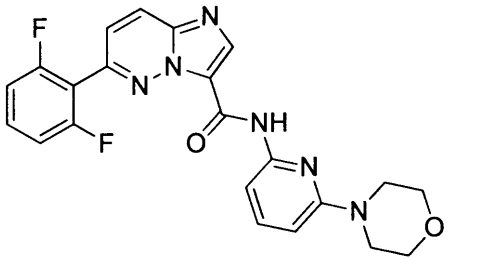
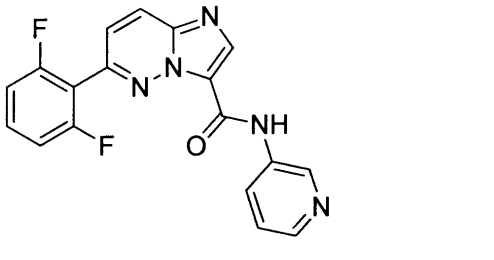
158	
159	
160	
161	
162	
163	

10

20

30

40

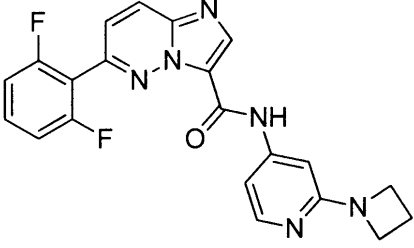
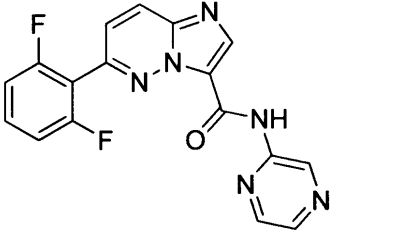
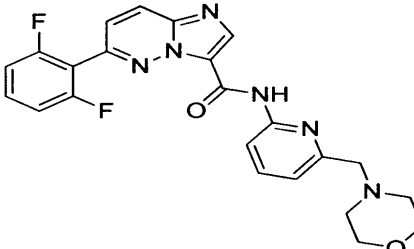
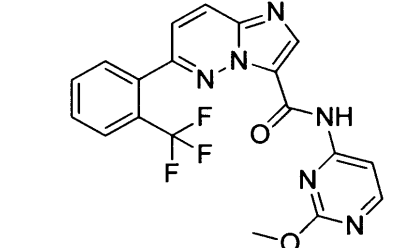
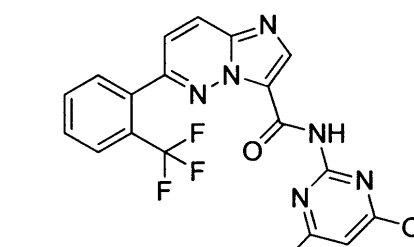
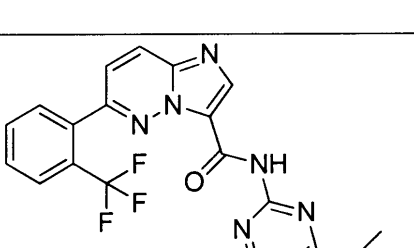
164	 <chem>Clc1ccc(F)cc1-c2nc3ccnnc3n2C(=O)Nc4ccn(c4)N5CCOCC5</chem>
165	 <chem>Clc1ccc(F)cc1-c2nc3ccnnc3n2C(=O)Nc4ccn(c4)N5CCN5</chem>
166	 <chem>Fc1cc(F)ccc1-c2nc3ccnnc3n2C(=O)Nc4ccncc4</chem>
167	 <chem>Fc1cc(F)ccc1-c2nc3ccnnc3n2C(=O)Nc4ccncc4</chem>
168	 <chem>Fc1cc(F)ccc1-c2nc3ccnnc3n2C(=O)Nc4ccn(c4)N5CCOCC5</chem>
169	 <chem>Fc1cc(F)ccc1-c2nc3ccnnc3n2C(=O)Nc4ccncc4</chem>

10

20

30

40

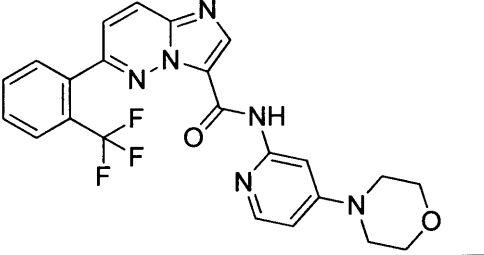
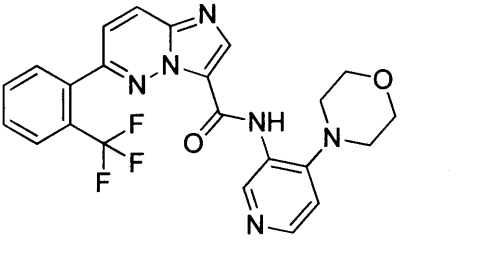
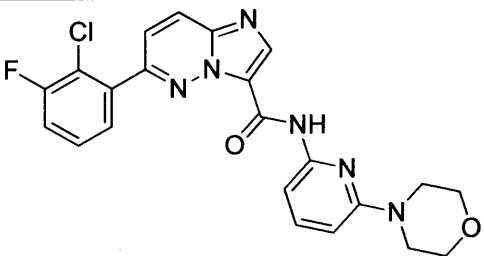
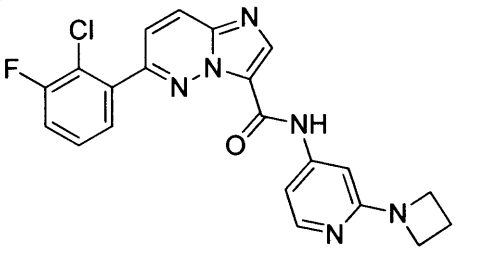
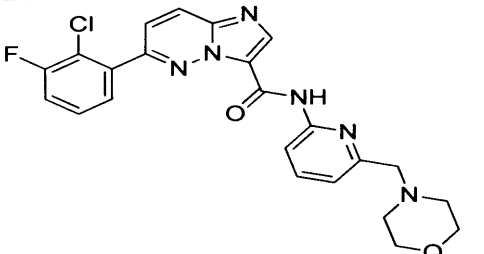
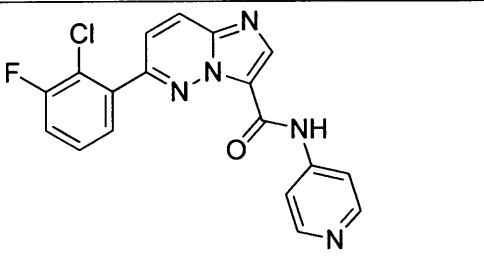
170	
171	
172	
173	
174	
175	

10

20

30

40

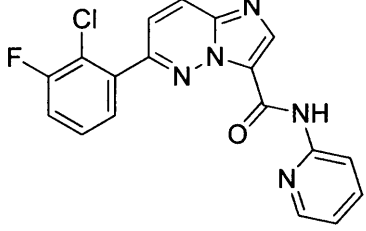
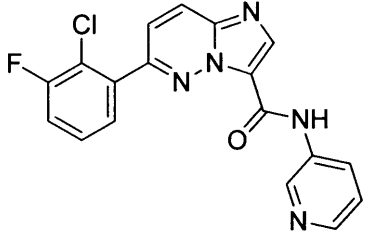
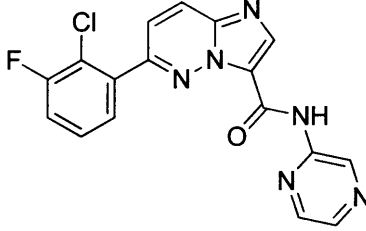
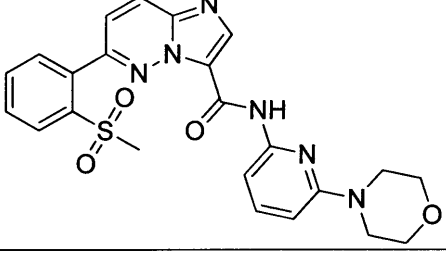
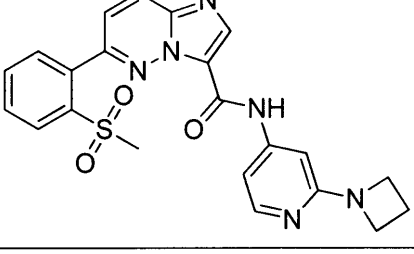
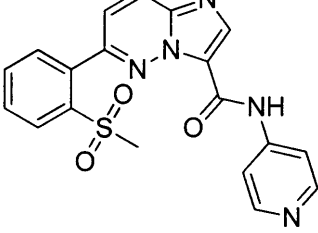
176	
177	
178	
179	
180	
181	

10

20

30

40

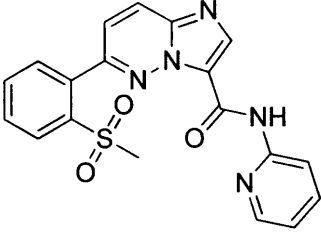
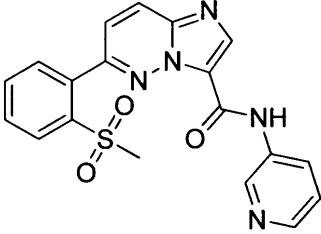
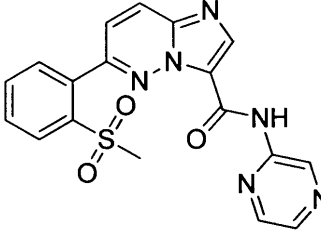
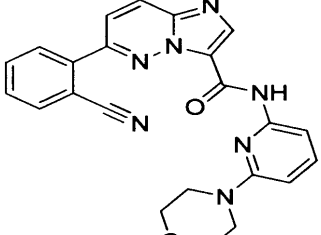
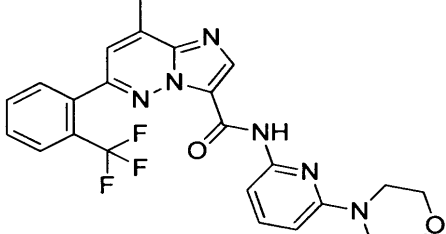
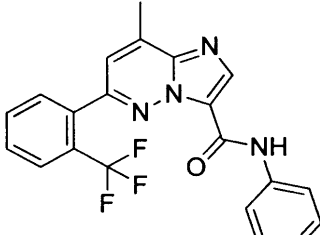
182	
183	
184	
185	
186	
187	

10

20

30

40

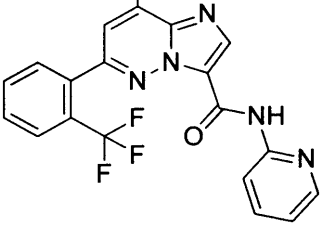
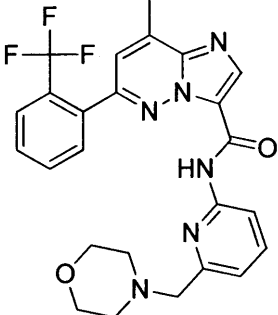
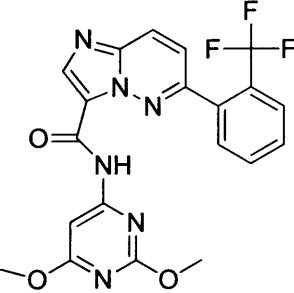
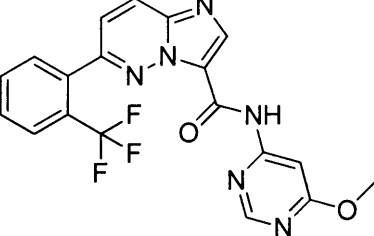
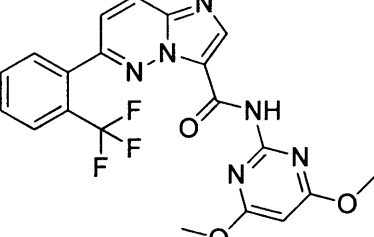
188	
189	
190	
191	
192	
193	

10

20

30

40

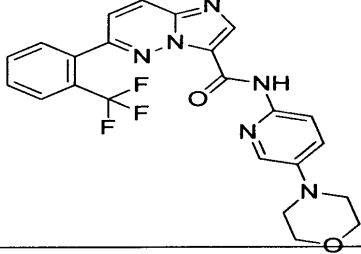
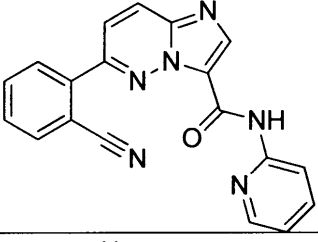
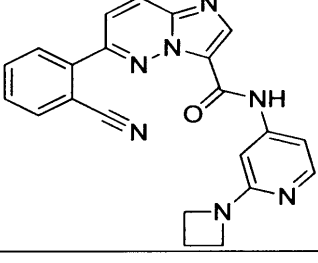
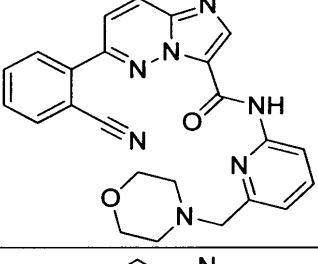
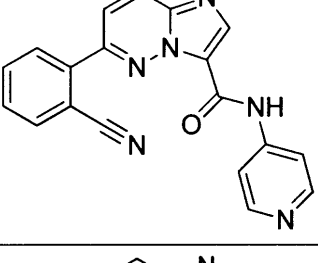
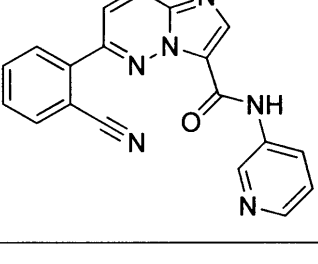
194	
195	
196	
197	
198	

10

20

30

40

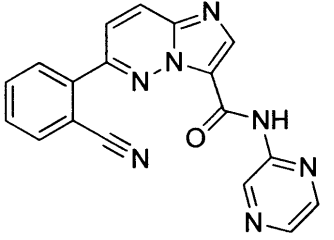
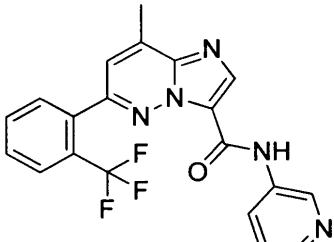
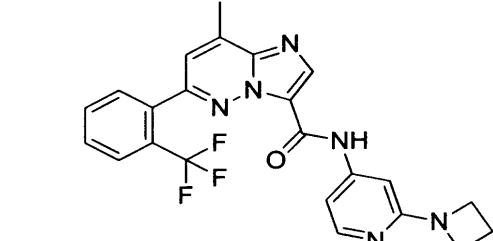
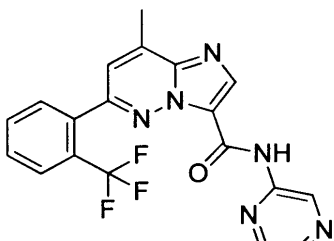
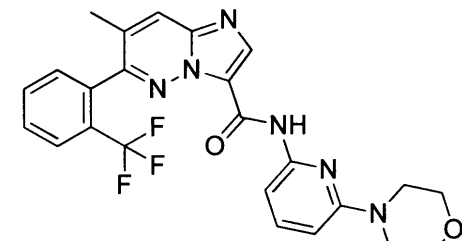
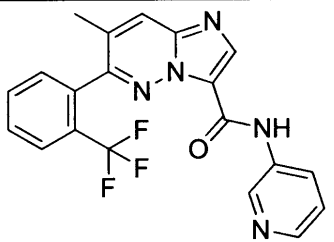
199	
200	
201	
202	
203	
204	

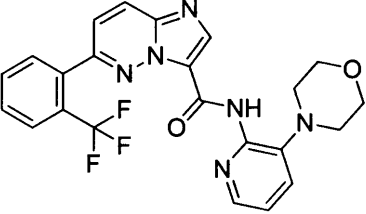
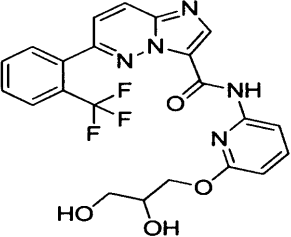
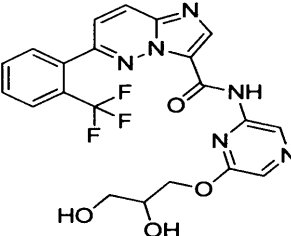
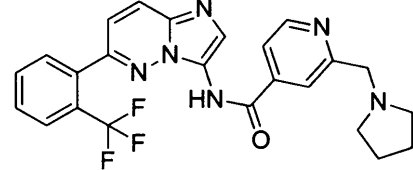
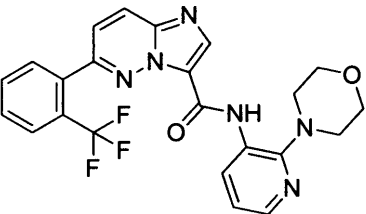
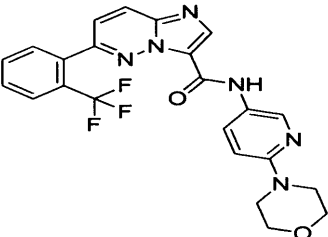
10

20

30

40

205		
206		10
207		20
208		
209		30
210		40

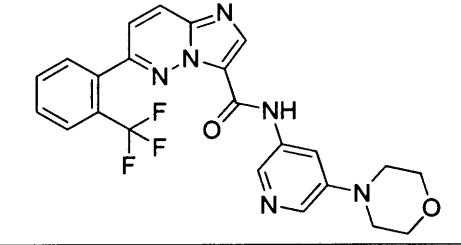
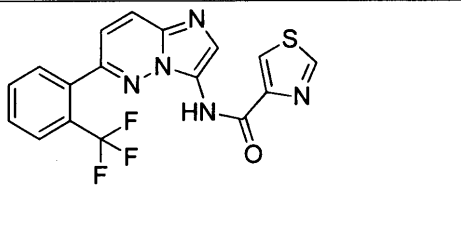
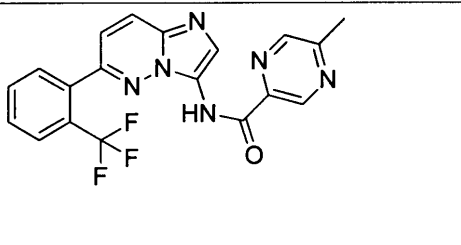
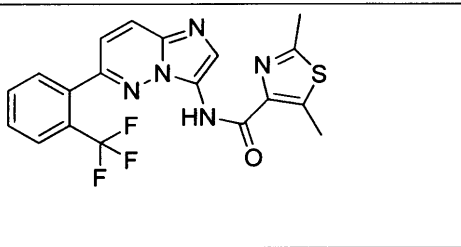
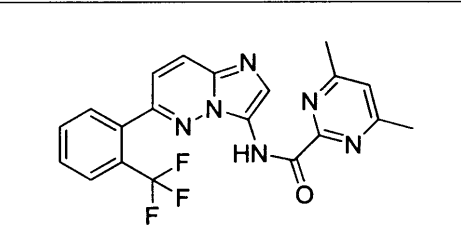
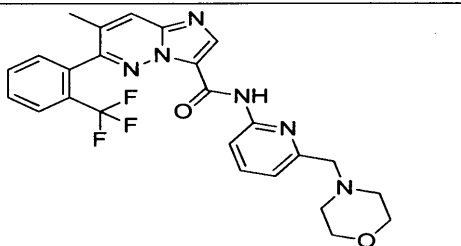
211	
212	
213	
214	
215	
216	

10

20

30

40

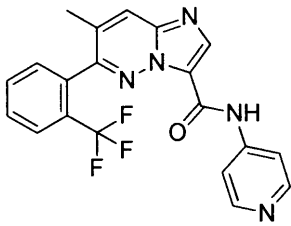
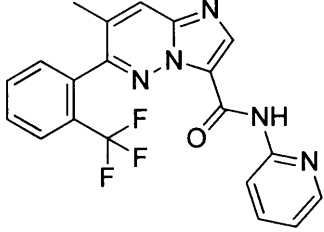
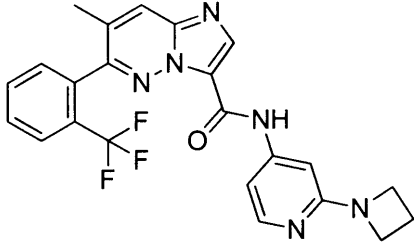
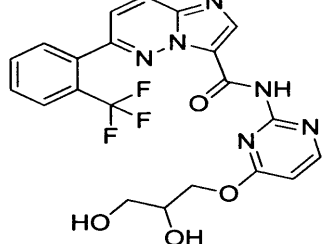
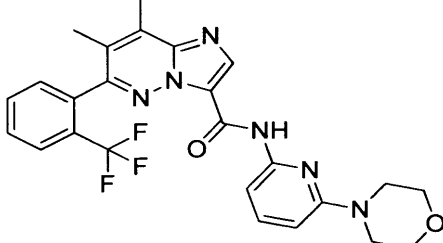
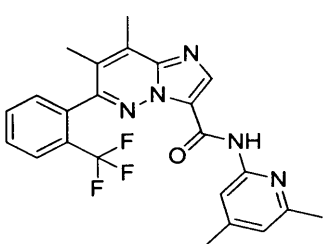
217	
218	
219	
220	
221	
222	

10

20

30

40

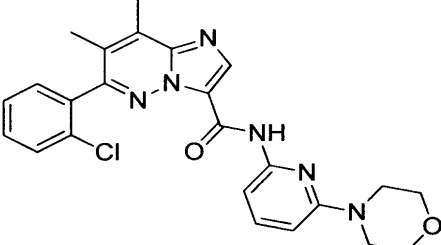
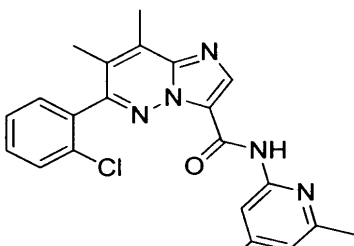
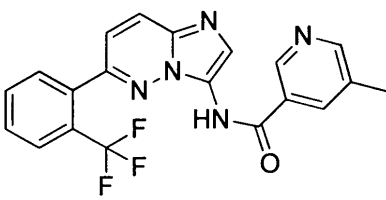
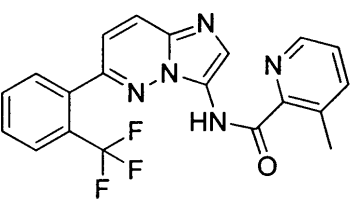
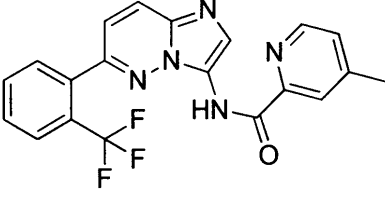
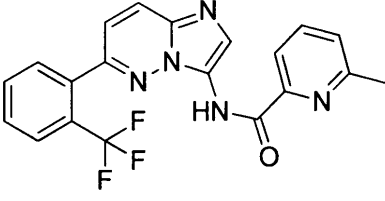
223	
224	
225	
226	
227	
228	

10

20

30

40

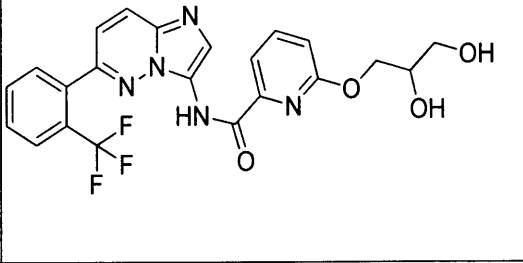
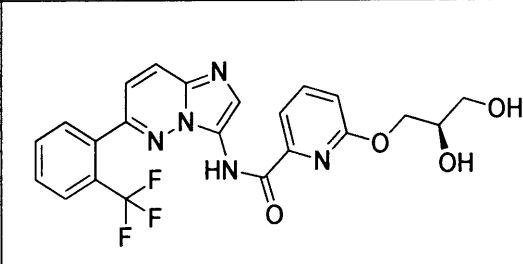
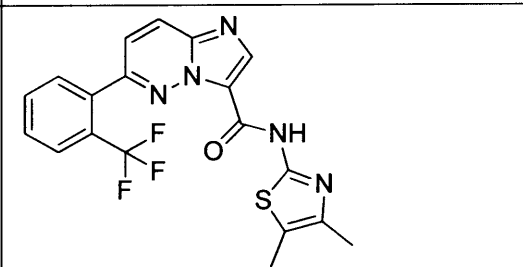
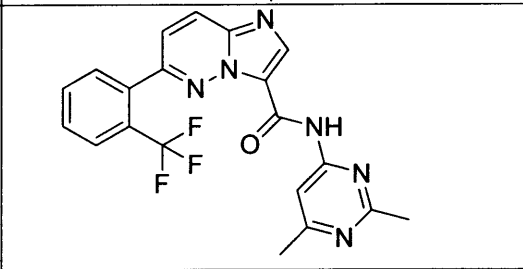
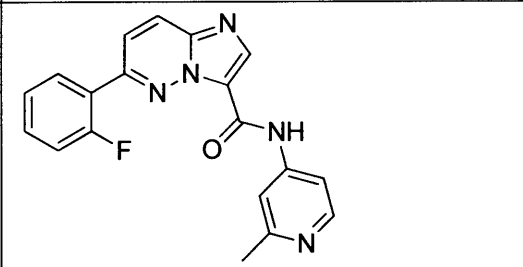
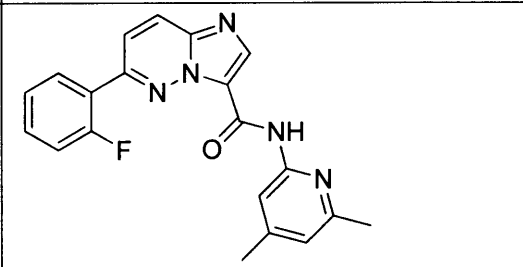
229	
230	
231	
232	
233	
234	

10

20

30

40

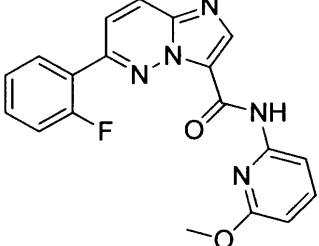
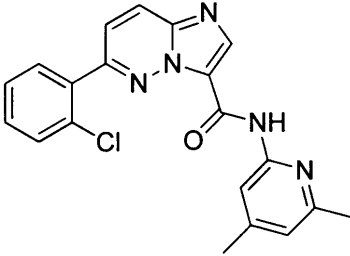
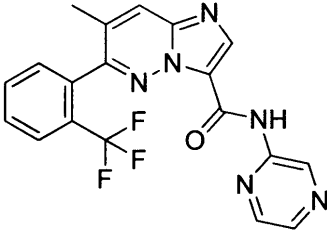
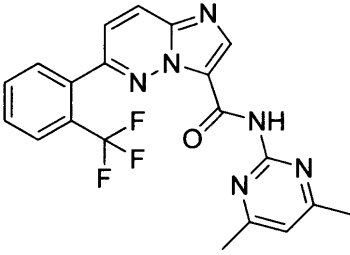
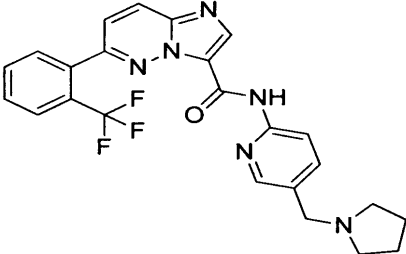
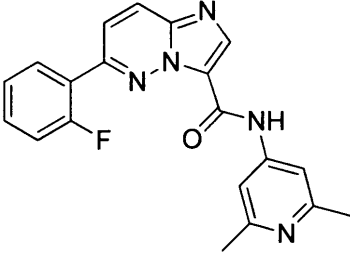
235	
236	
237	
238	
242	
243	

10

20

30

40

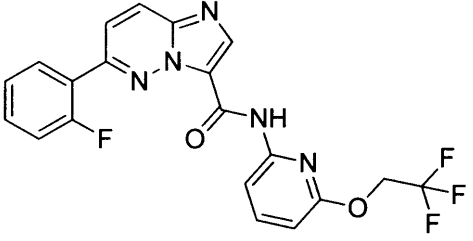
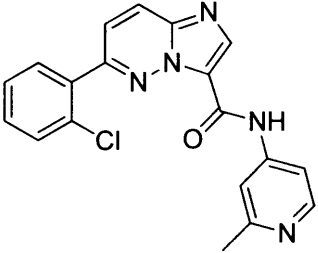
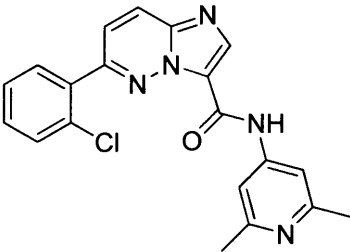
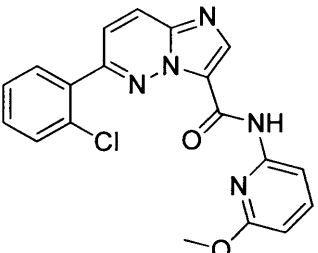
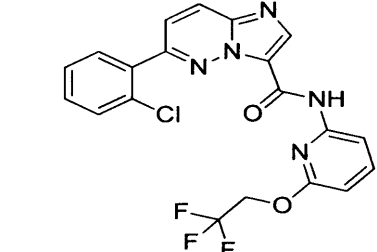
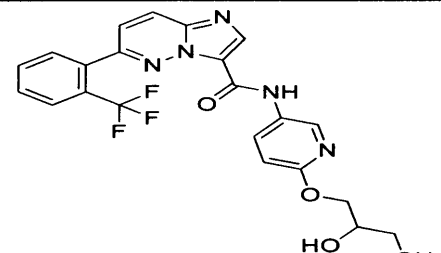
244	
245	
246	
247	
248	
257	

10

20

30

40

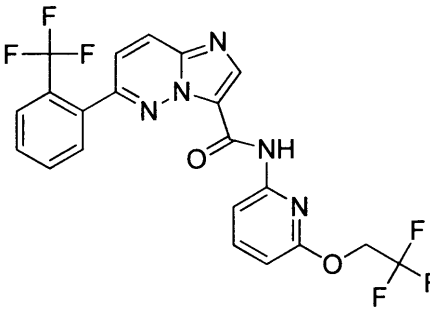
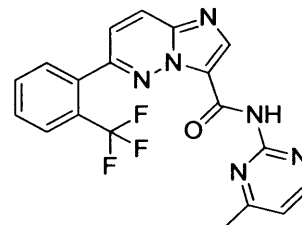
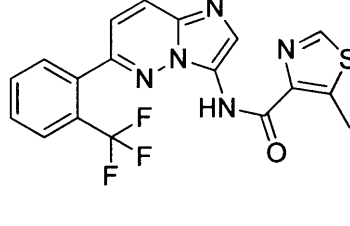
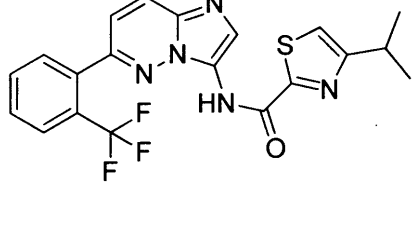
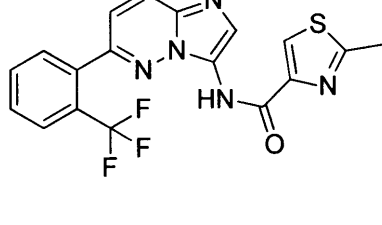
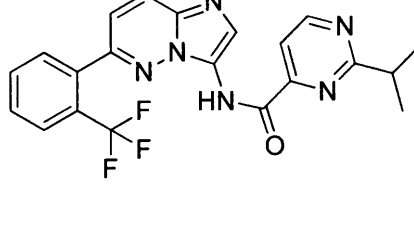
258	
259	
260	
261	
262	
263	

10

20

30

40

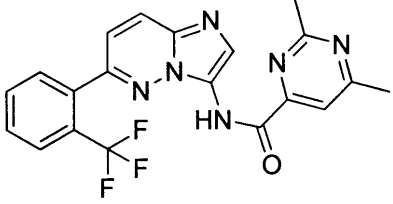
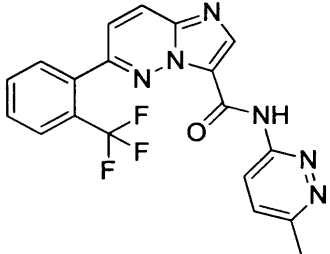
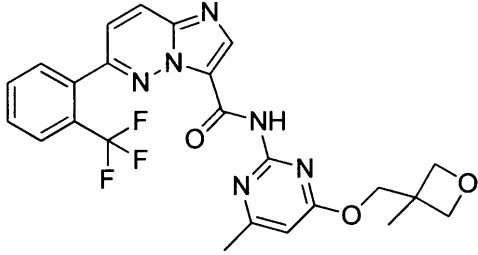
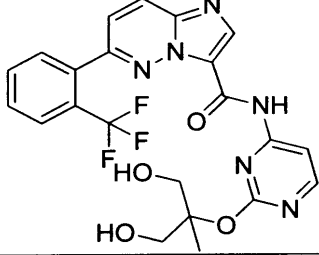
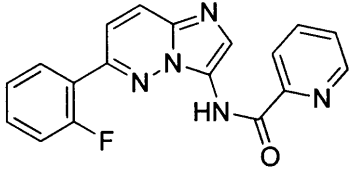
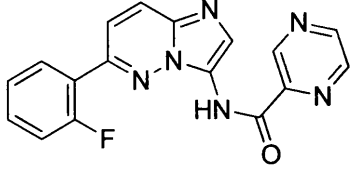
264	
270	
271	
272	
273	
274	

10

20

30

40

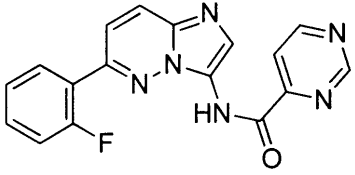
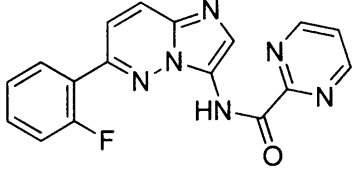
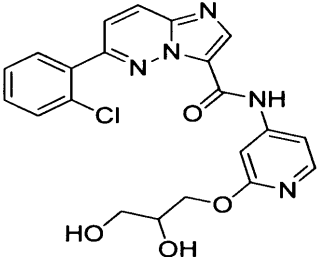
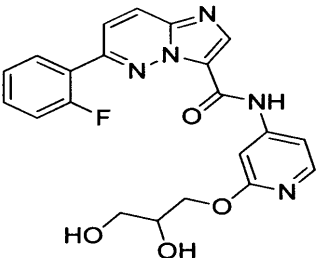
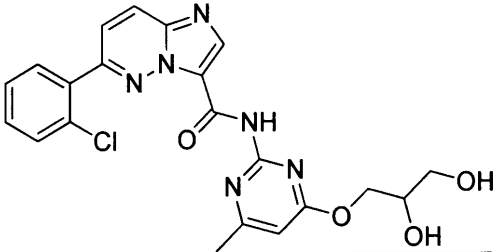
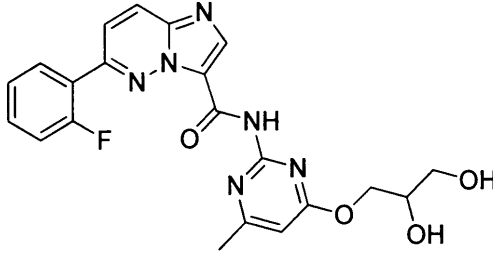
275	
276	
277	
278	
279	
280	

10

20

30

40

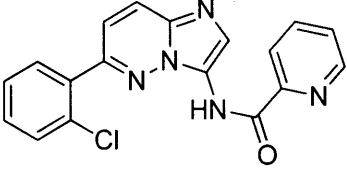
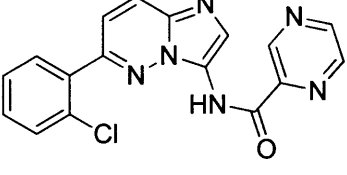
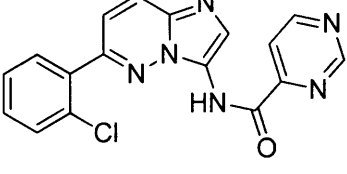
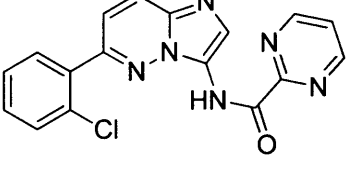
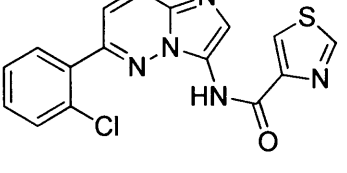
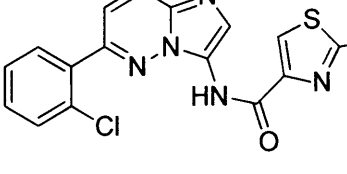
281	
282	
283	
284	
285	
286	

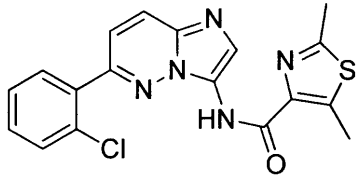
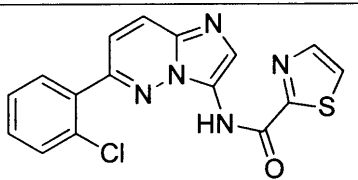
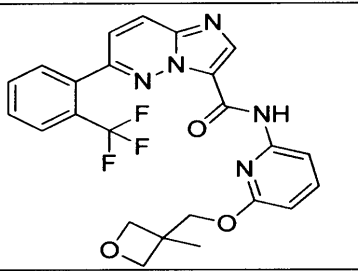
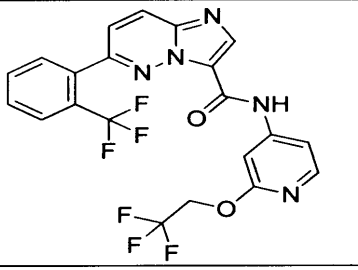
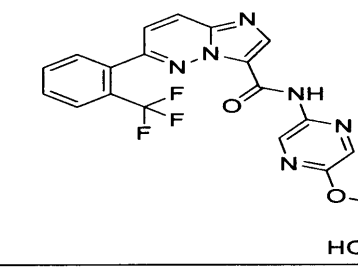
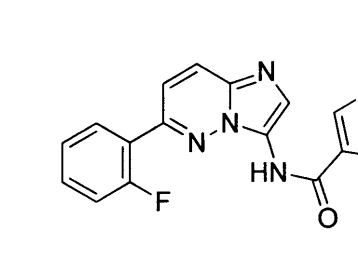
10

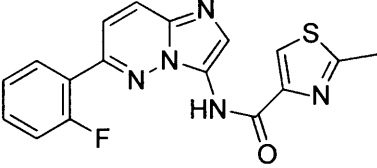
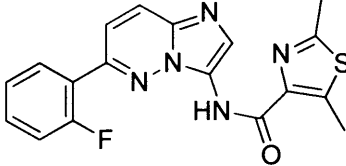
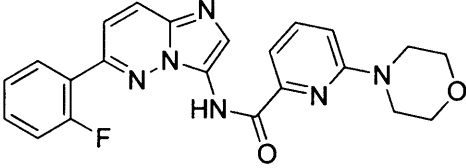
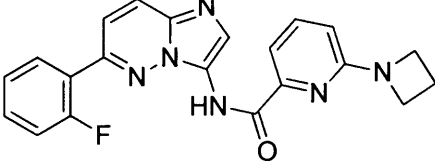
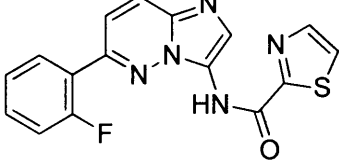
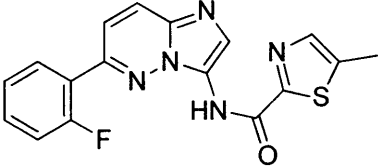
20

30

40

287		
288		10
289		20
290		
291		30
292		40

293		
294		10
295		20
296		
297		30
298		40

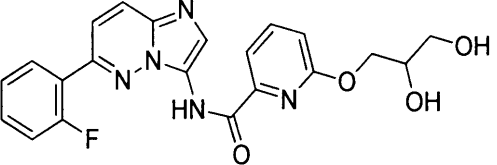
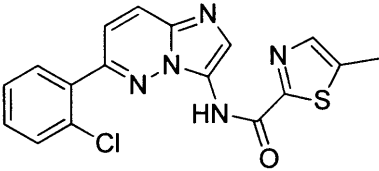
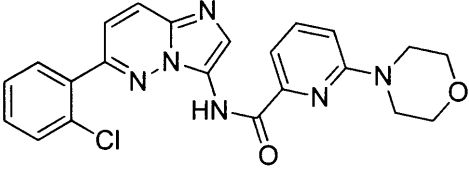
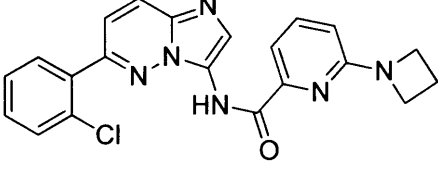
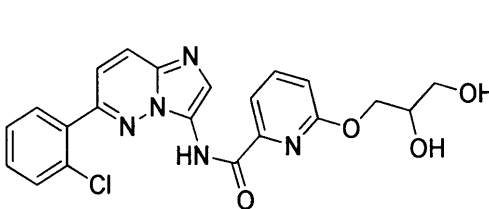
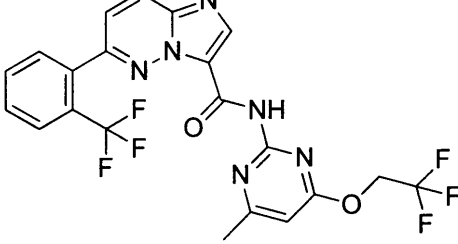
299	
300	
301	
302	
303	
304	

10

20

30

40

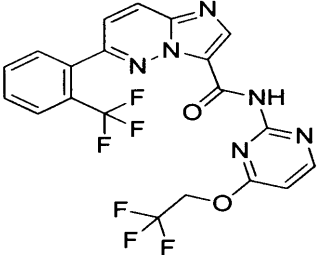
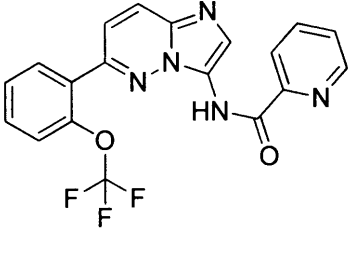
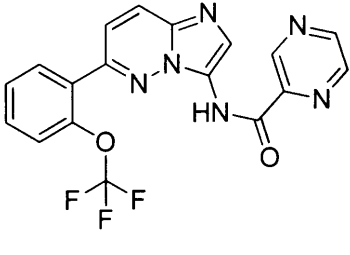
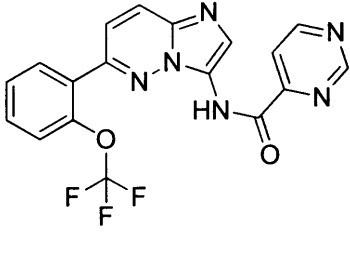
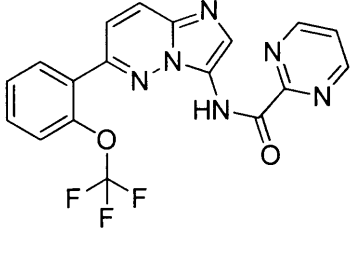
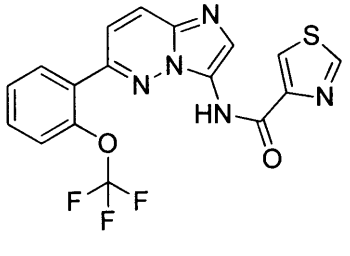
305	
306	
307	
308	
309	
310	

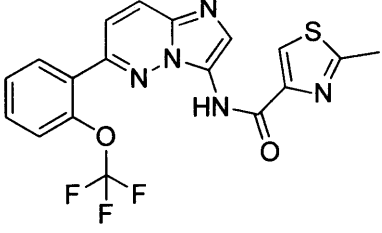
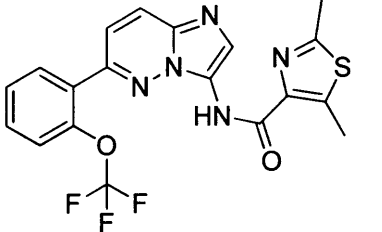
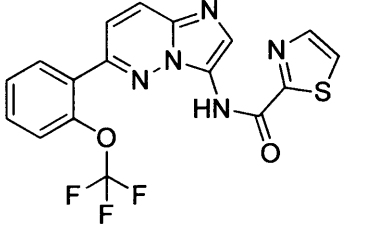
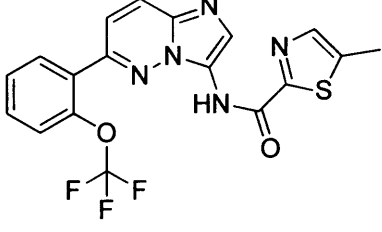
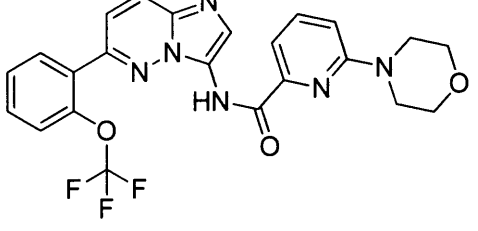
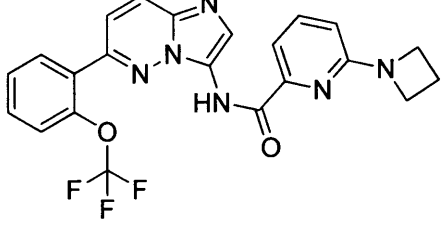
10

20

30

40

311		
312		10
313		20
314		
315		30
316		40

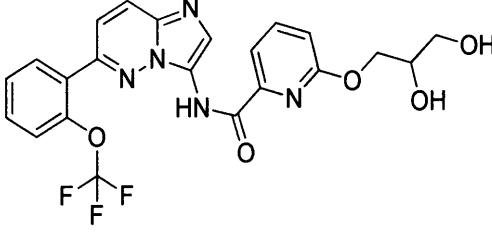
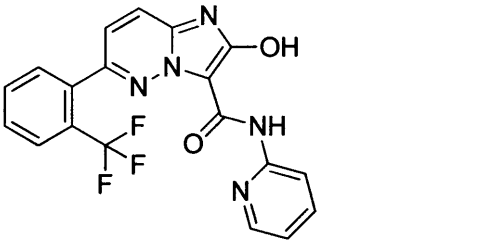
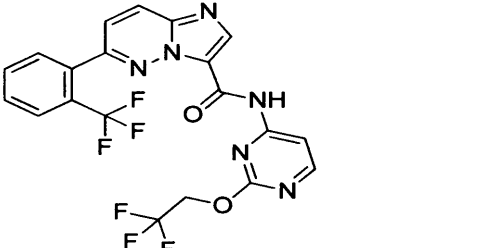
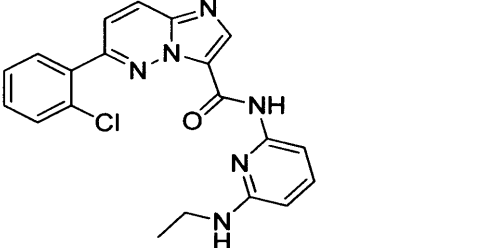
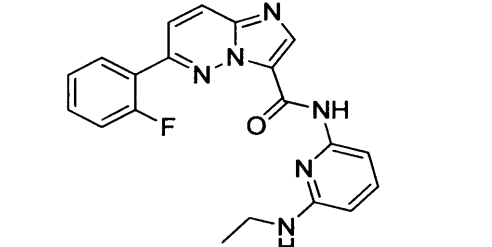
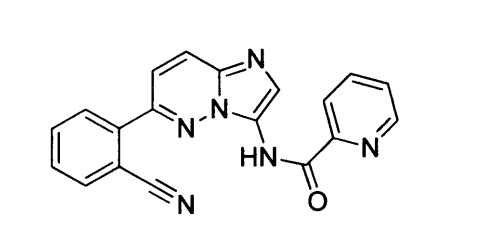
317	
318	
319	
320	
321	
322	

10

20

30

40

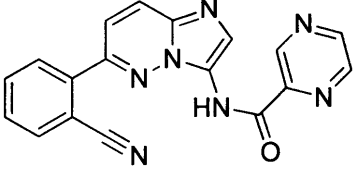
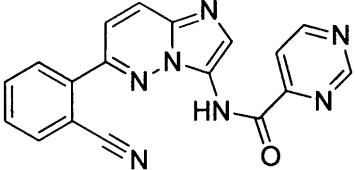
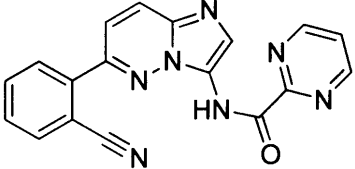
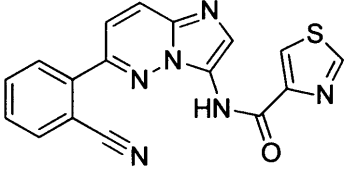
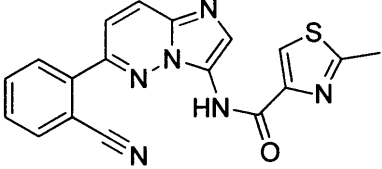
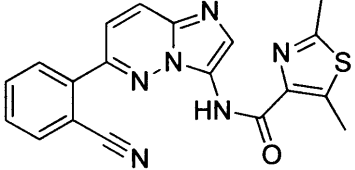
323	
324	
325	
326	
327	
328	

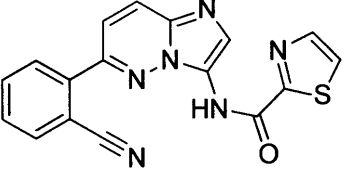
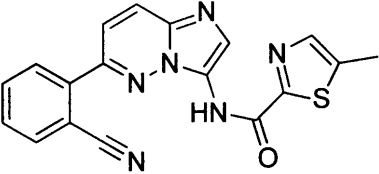
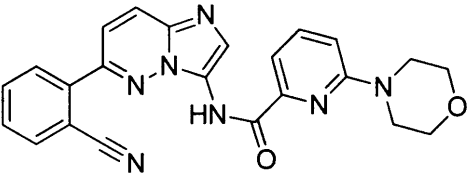
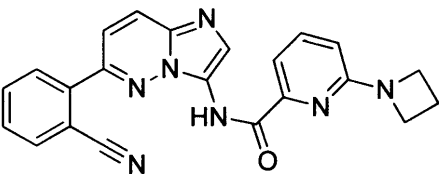
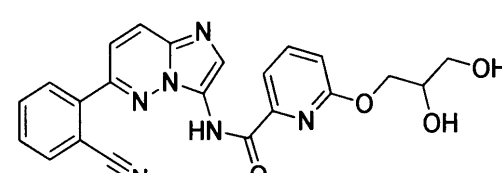
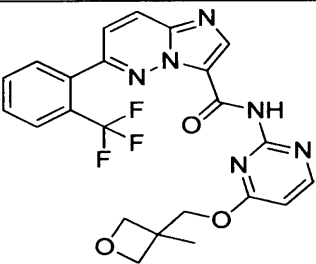
10

20

30

40

329		
330		10
331		20
332		
333		30
334		40

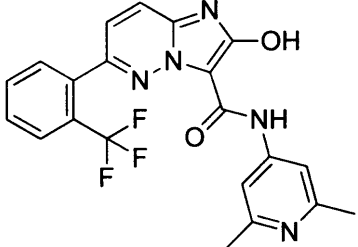
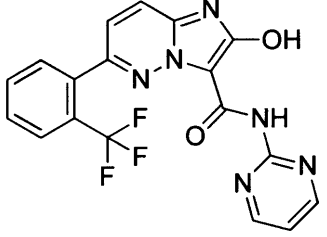
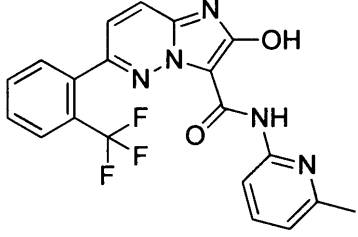
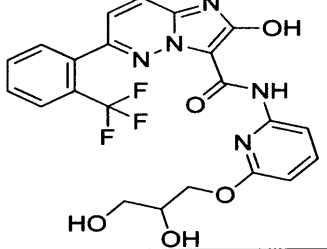
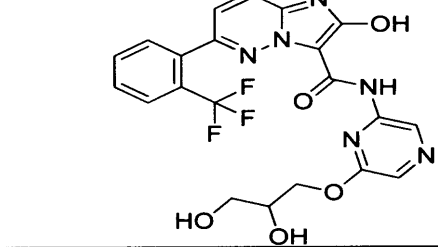
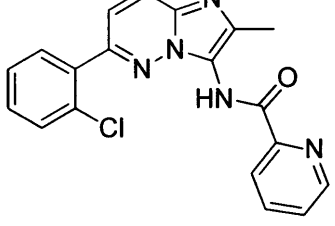
335	
336	
337	
338	
339	
340	

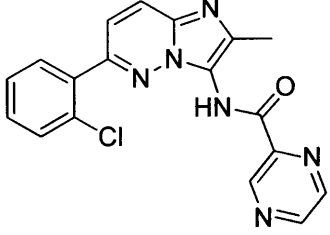
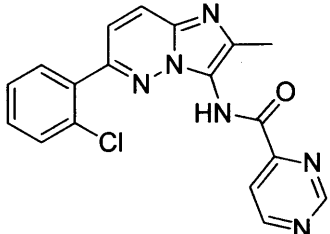
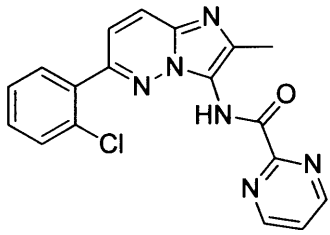
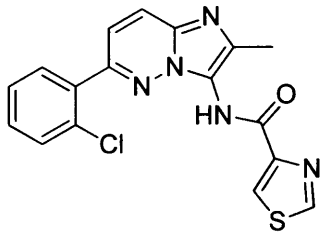
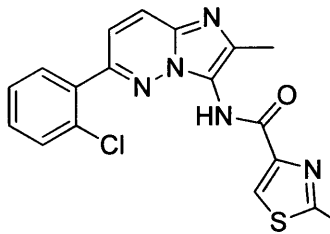
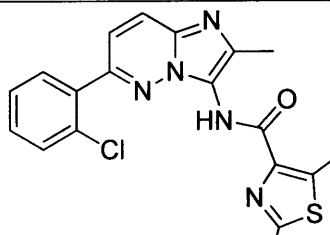
10

20

30

40

341		
342		10
343		20
344		
345		30
346		40

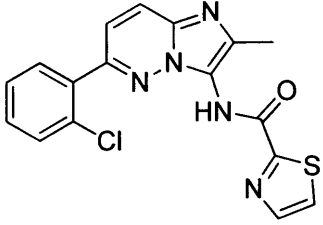
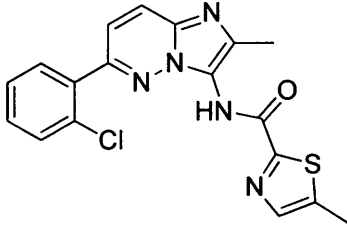
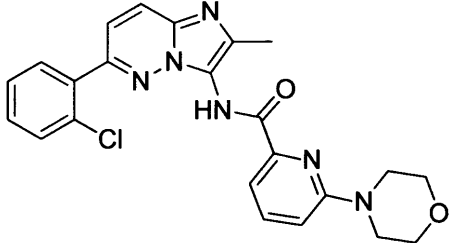
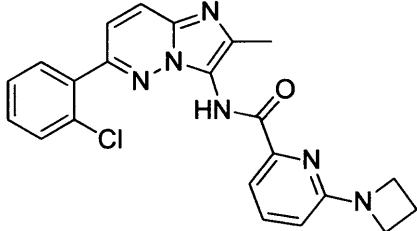
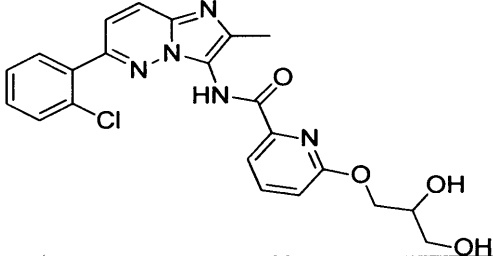
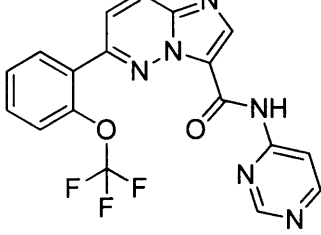
347	
348	
349	
350	
351	
352	

10

20

30

40

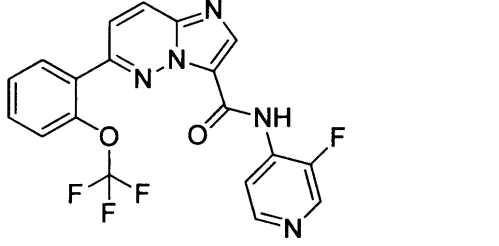
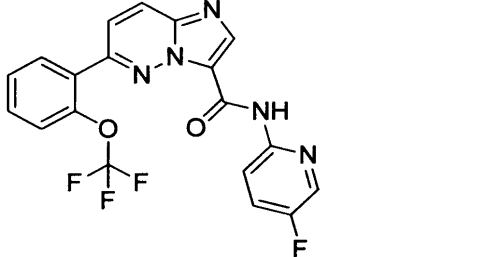
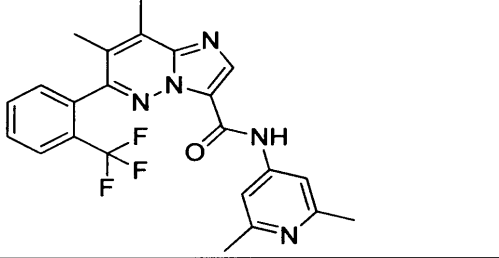
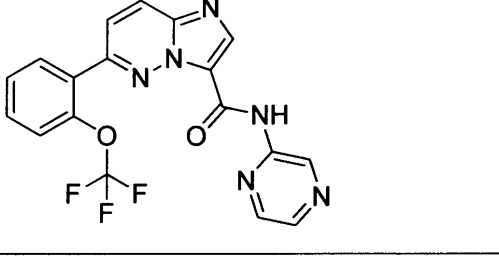
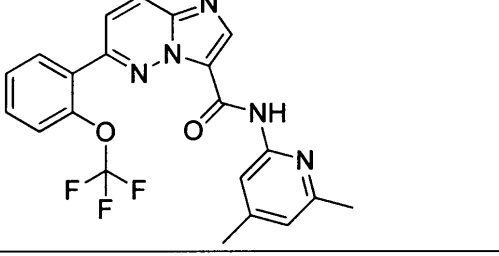
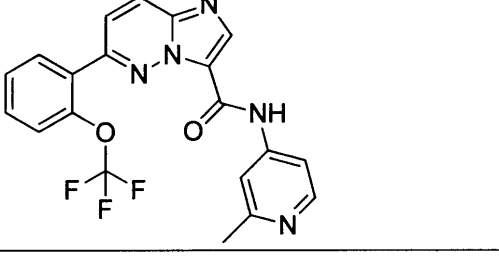
353	
354	
355	
356	
357	
358	

10

20

30

40

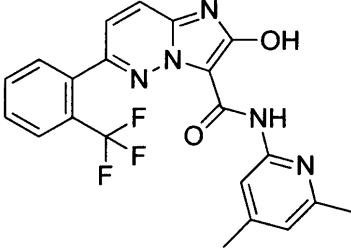
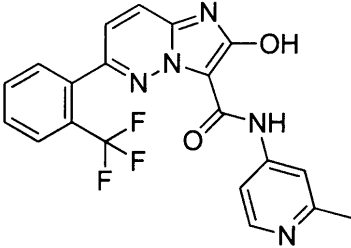
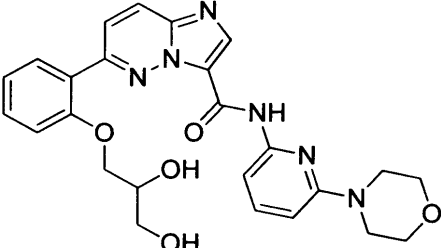
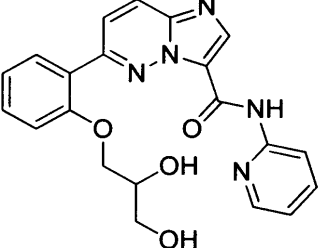
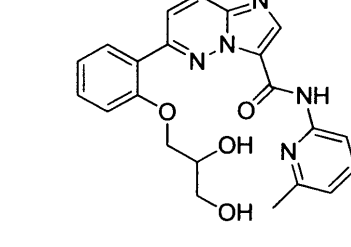
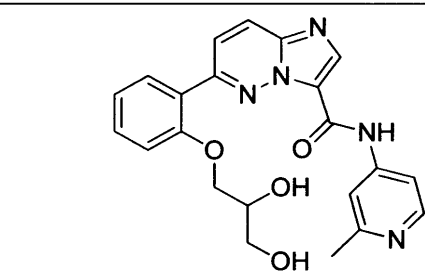
359	 <chem>COc1ccc(Oc2cc3c(cc2)ncn3C(=O)Nc4cc(F)cn4)cc1</chem>
360	 <chem>COc1ccc(Oc2cc3c(cc2)ncn3C(=O)Nc4ccc(F)cn4)cc1</chem>
361	 <chem>CC1=C(C)C(=NC1C(=O)Nc2cc(C)cn2C)c3cc(Oc4cc5c(cc3)ncn5)ccc4F(F)F</chem>
362	 <chem>COc1ccc(Oc2cc3c(cc2)ncn3C(=O)Nc4ccncc4)cc1</chem>
363	 <chem>CC1=C(C)C(=NC1C(=O)Nc2cc(C)cn2)C3=CC=CC=C3OC(F)(F)F</chem>
364	 <chem>CC1=C(C)C(=NC1C(=O)Nc2ccc(C)cn2)C3=CC=CC=C3OC(F)(F)F</chem>

10

20

30

40

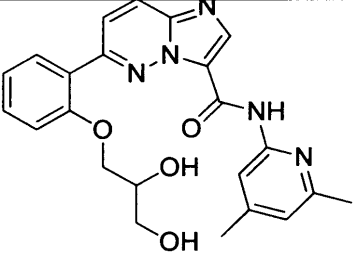
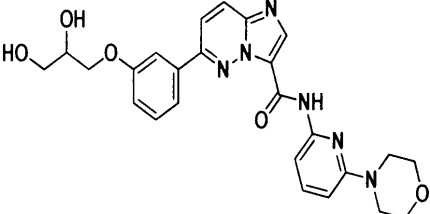
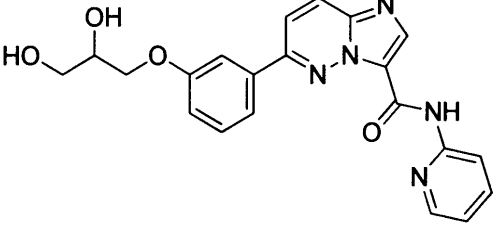
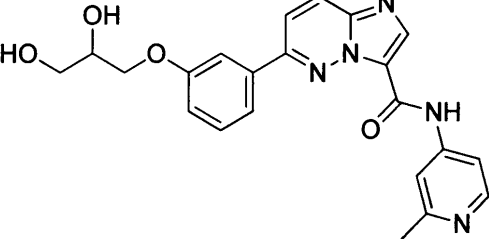
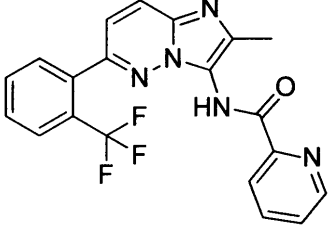
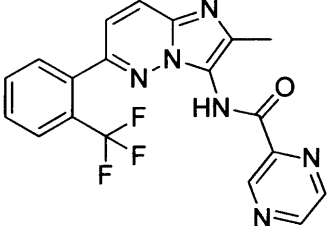
365	
366	
367	
368	
369	
370	

10

20

30

40

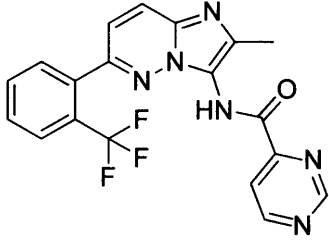
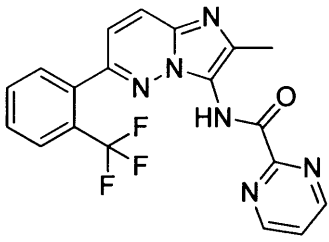
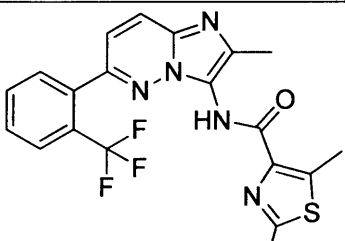
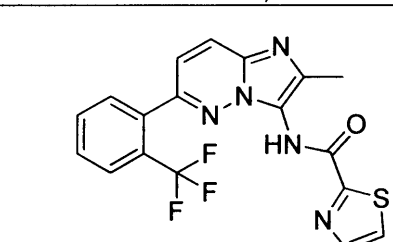
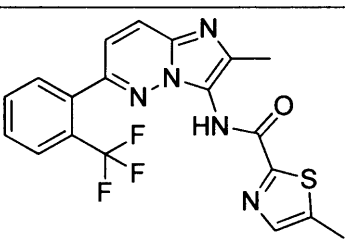
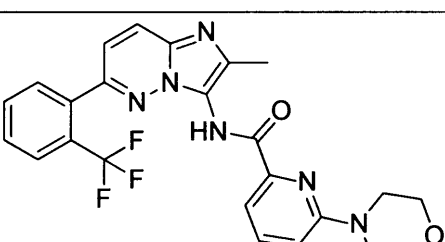
371	
372	
373	
374	
375	
376	

10

20

30

40

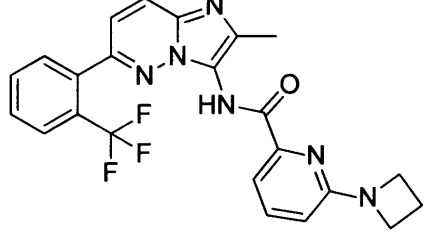
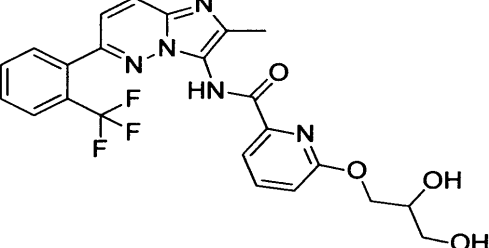
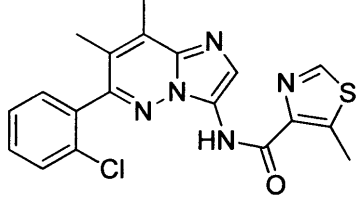
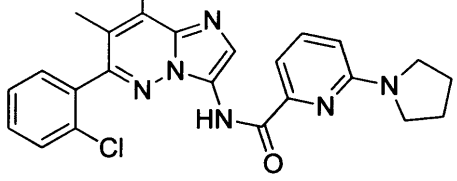
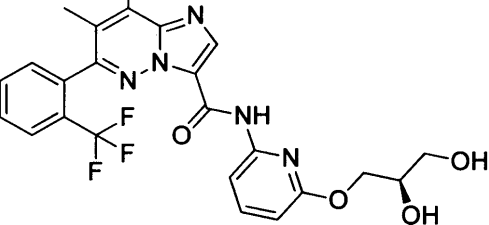
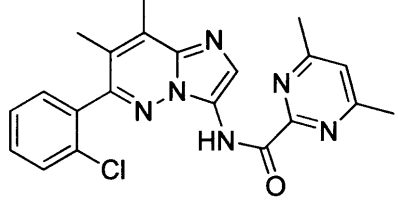
377	
378	
379	
380	
381	
382	

10

20

30

40

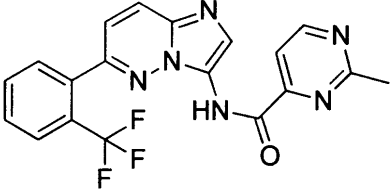
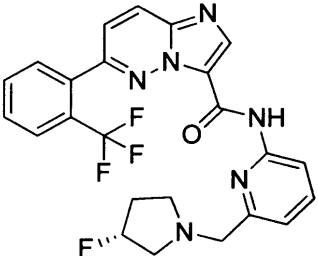
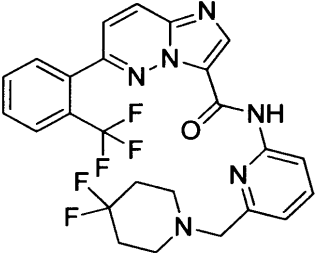
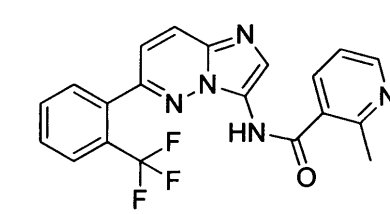
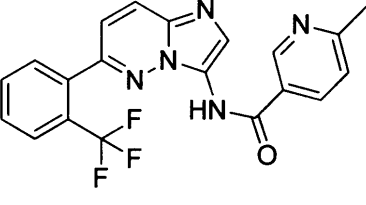
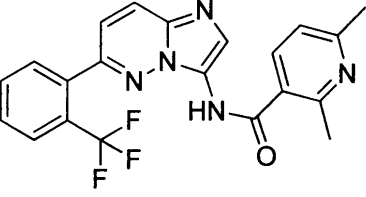
383	
384	
385	
386	
387	
388	

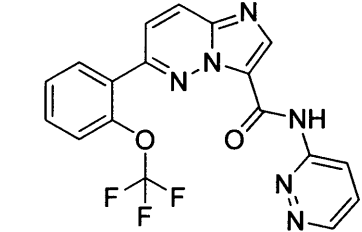
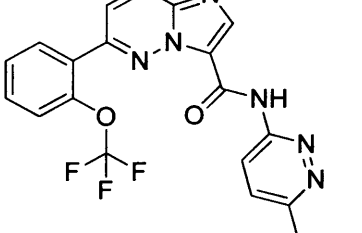
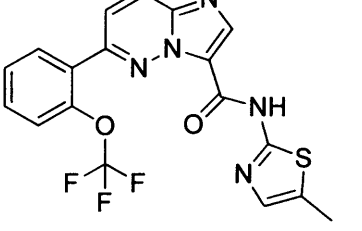
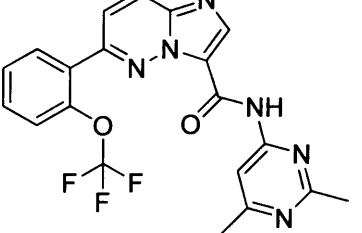
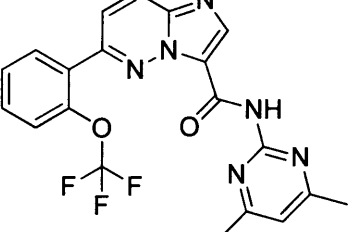
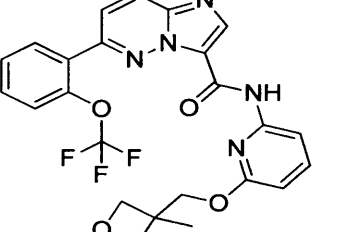
10

20

30

40

389		
390		10
391		20
392		
393		30
394		40

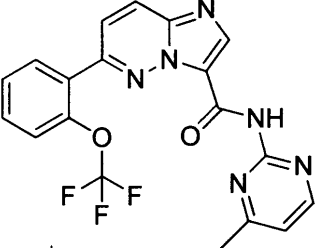
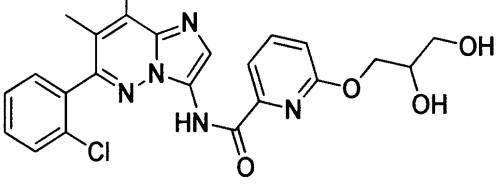
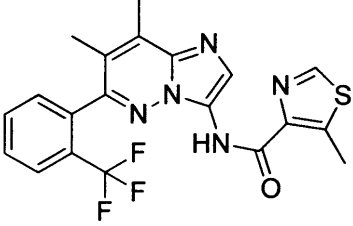
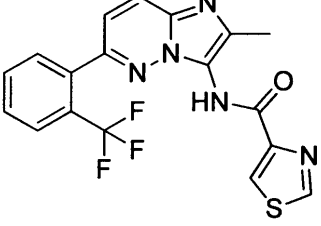
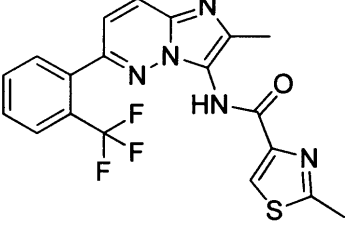
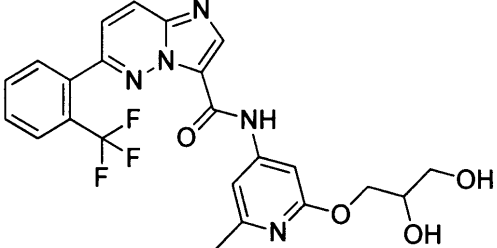
395	
396	
397	
398	
399	
400	

10

20

30

40

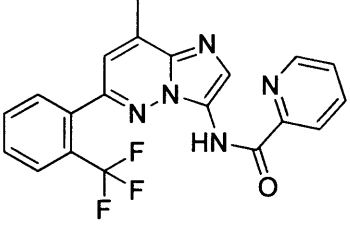
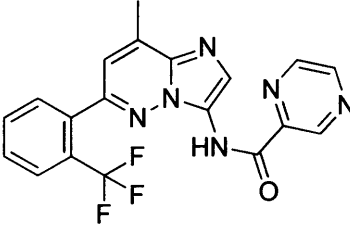
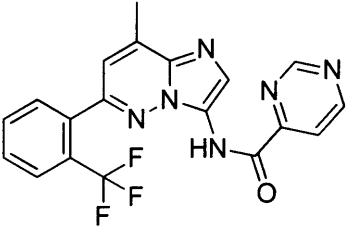
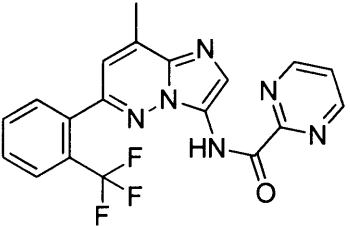
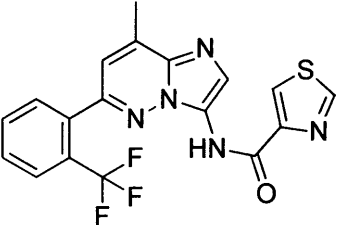
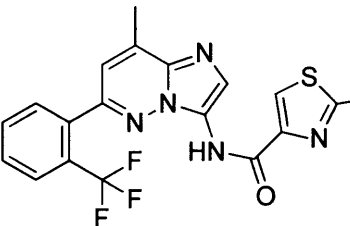
401	
402	
403	
404	
405	
406	

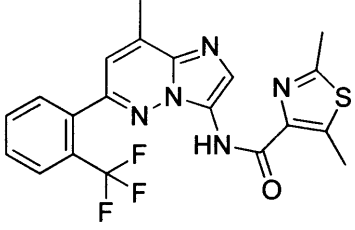
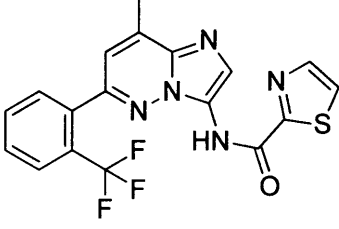
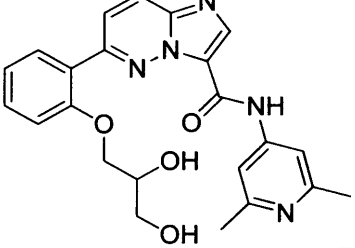
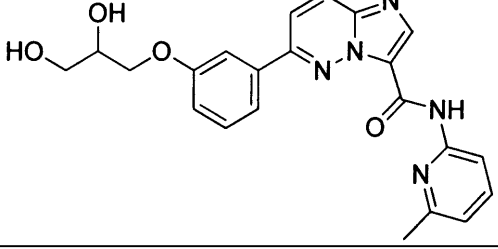
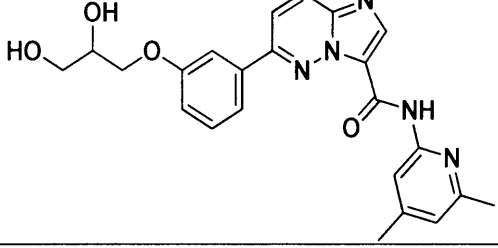
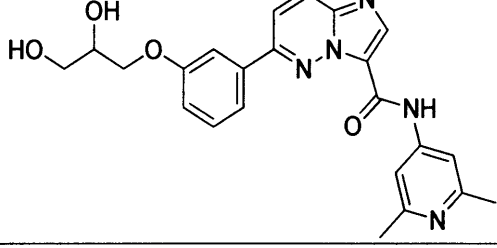
10

20

30

40

407		
408		10
409		20
410		
411		30
412		40

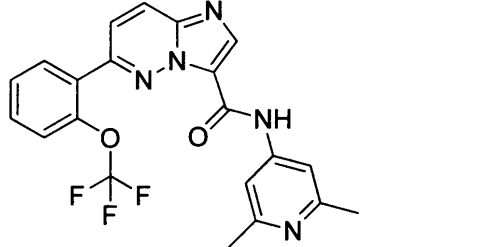
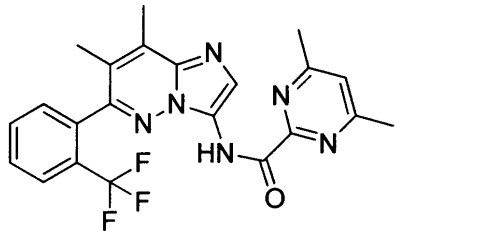
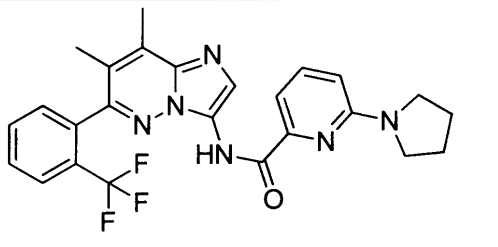
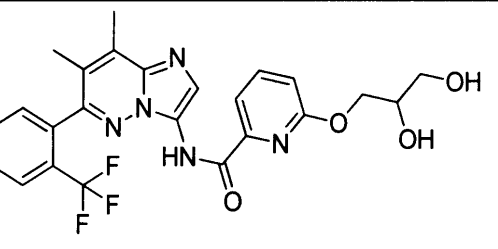
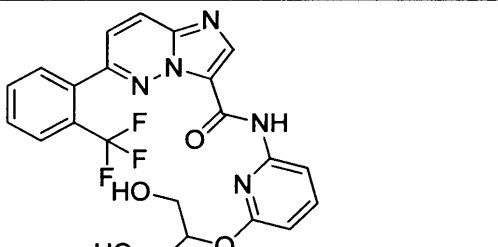
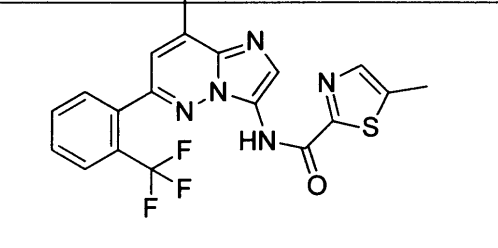
413	
414	
415	
416	
417	
418	

10

20

30

40

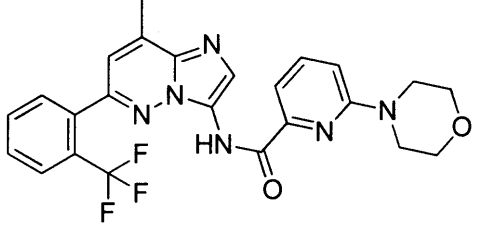
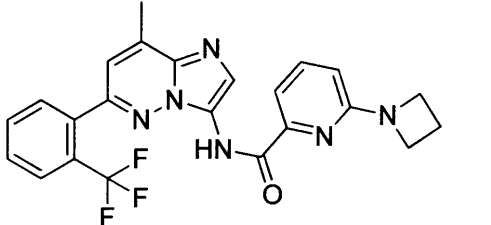
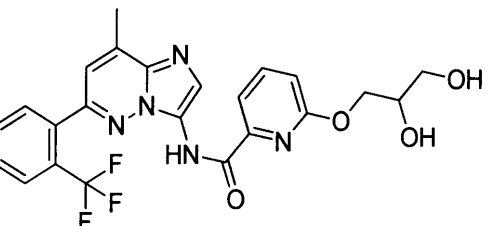
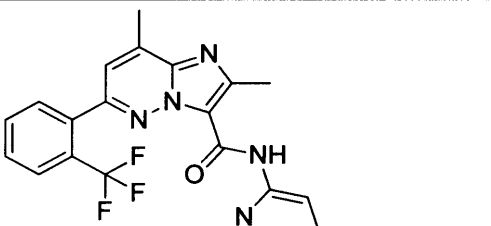
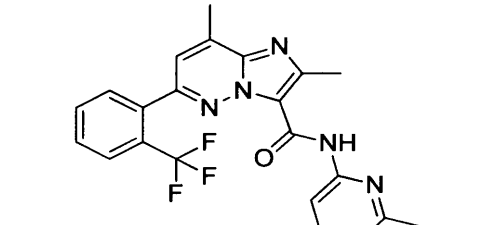
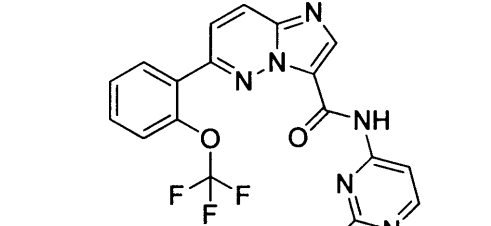
419	
420	
421	
422	
423	
424	

10

20

30

40

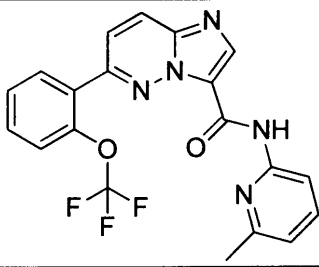
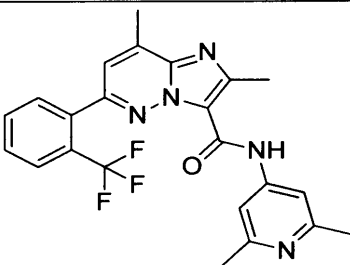
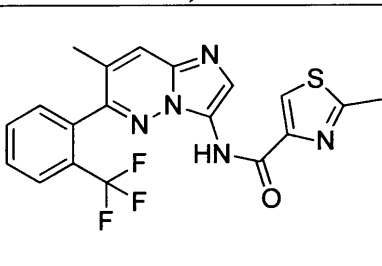
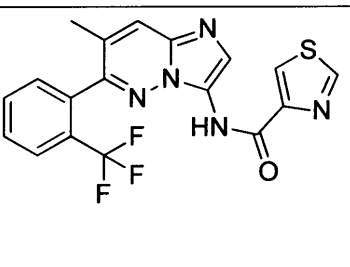
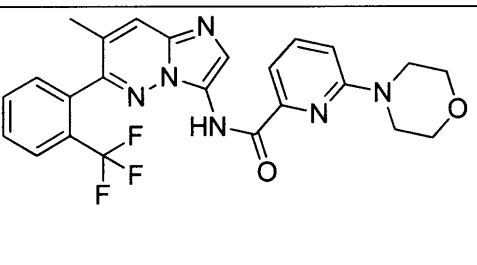
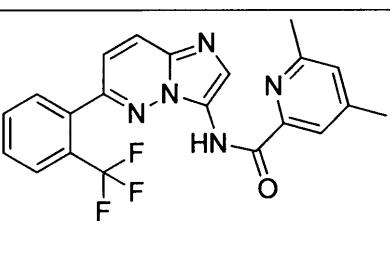
425	
426	
427	
428	
429	
430	

10

20

30

40

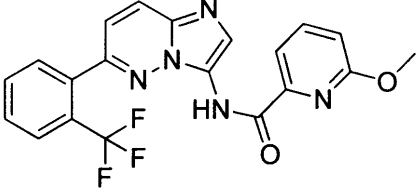
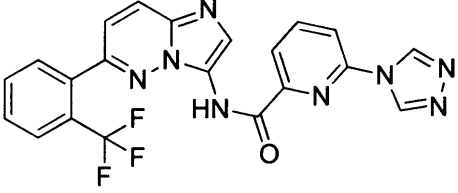
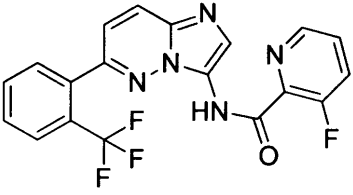
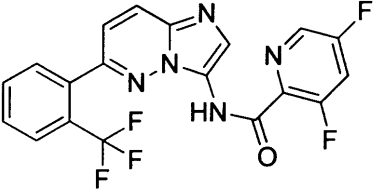
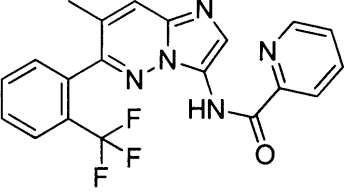
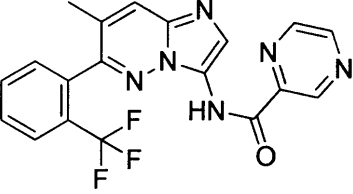
431	
432	
433	
434	
435	
436	

10

20

30

40

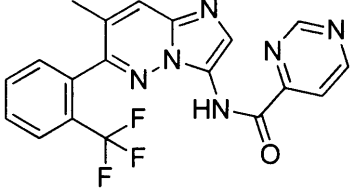
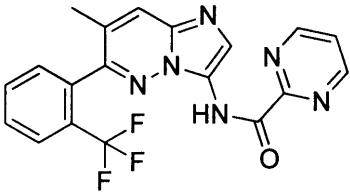
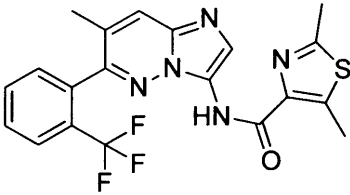
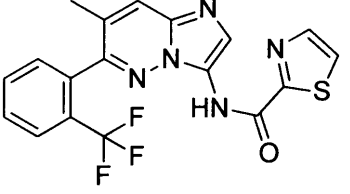
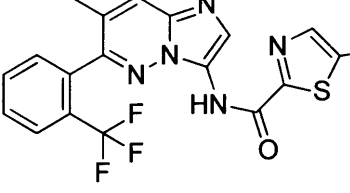
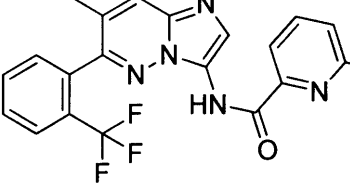
437	
438	
439	
440	
441	
442	

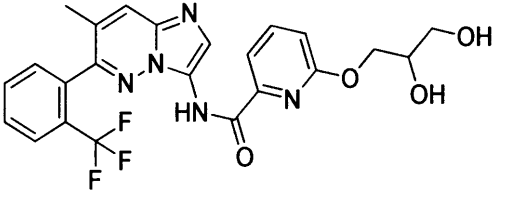
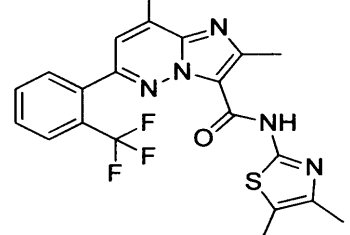
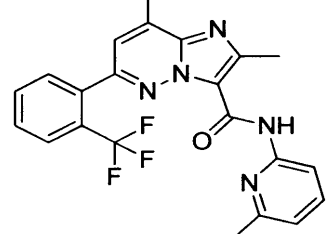
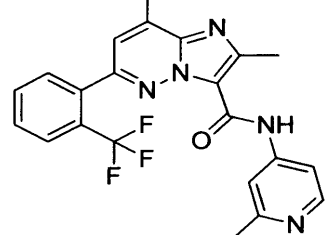
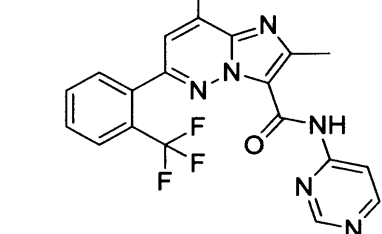
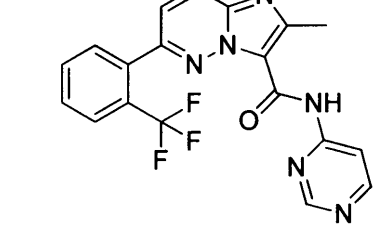
10

20

30

40

443		
444		10
445		20
446		
447		30
448		40

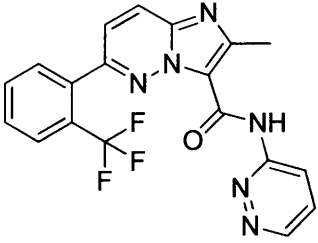
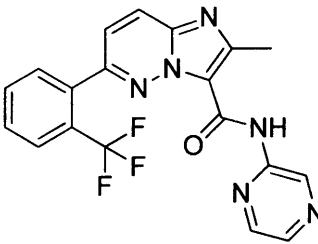
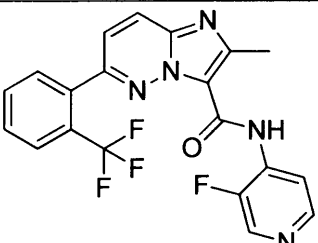
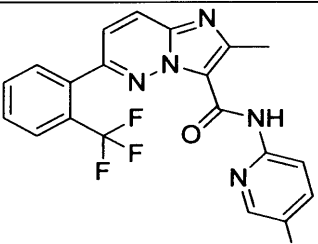
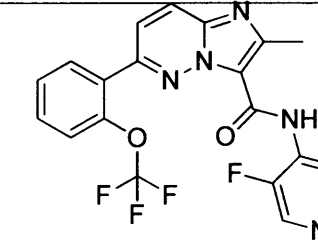
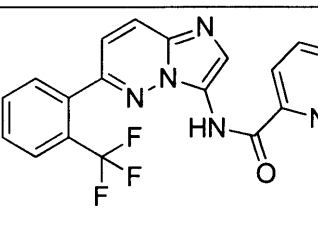
449	
457	
458	
459	
460	
461	

10

20

30

40

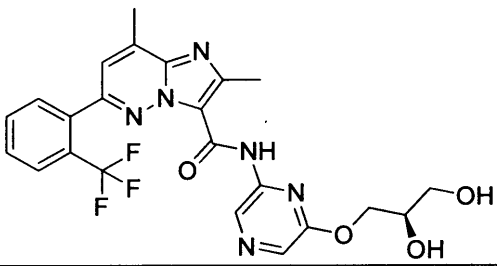
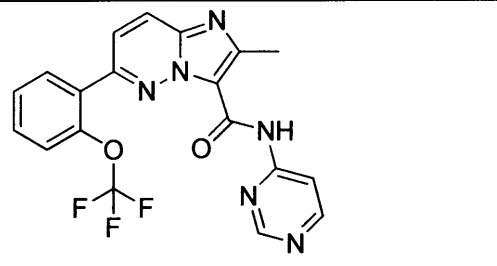
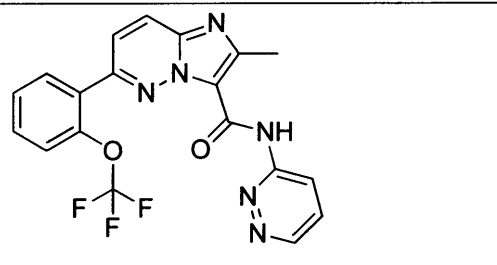
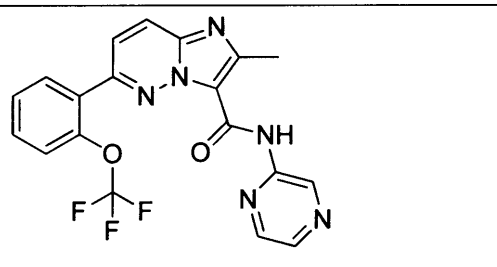
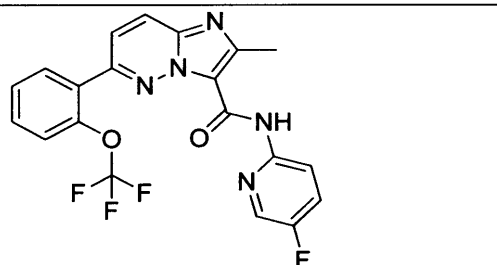
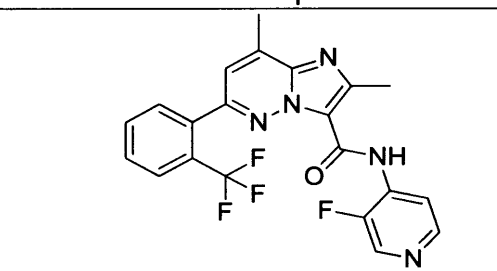
462	
463	
464	
465	
466	
467	

10

20

30

40

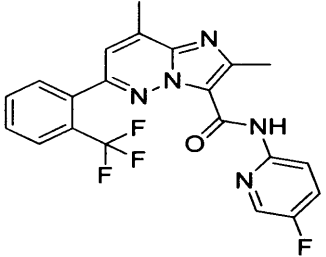
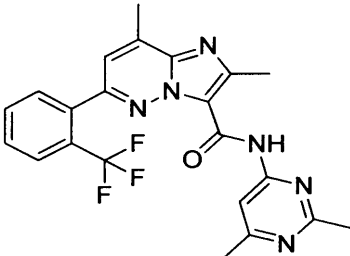
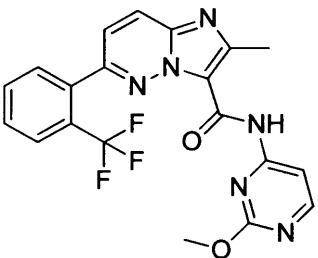
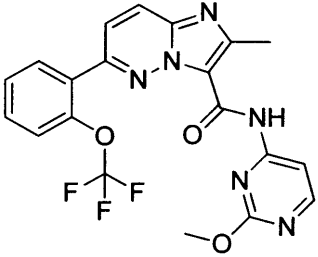
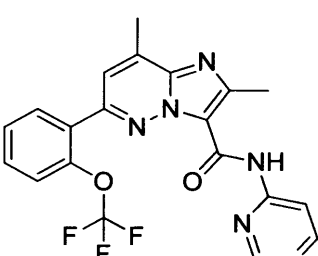
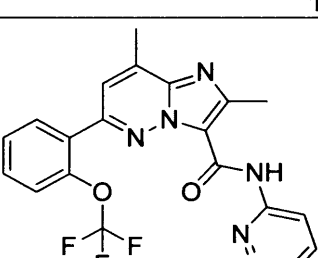
468	
469	
470	
471	
472	
473	

10

20

30

40

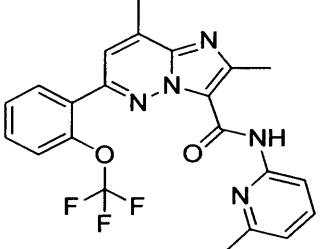
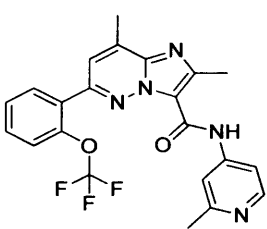
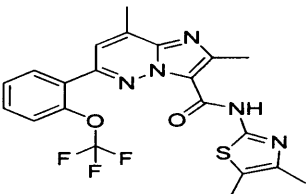
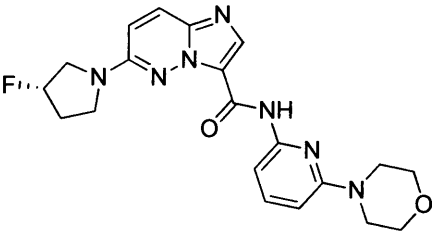
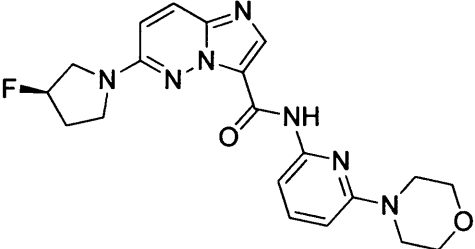
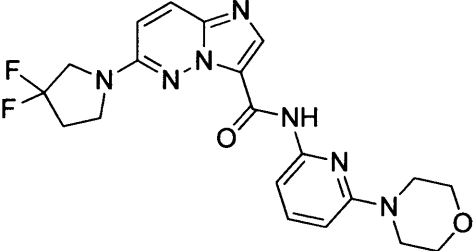
474	
475	
476	
477	
478	
479	

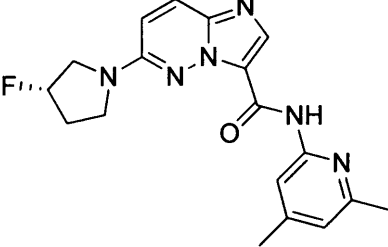
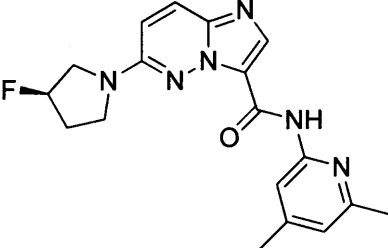
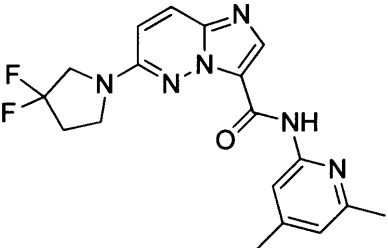
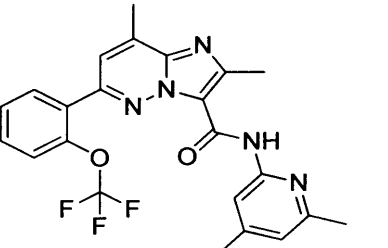
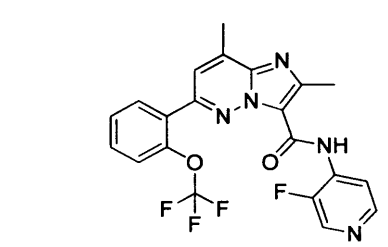
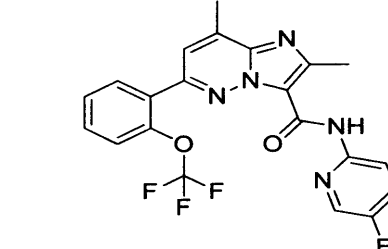
10

20

30

40

480		
481		10
482		20
487		
488		30
489		40

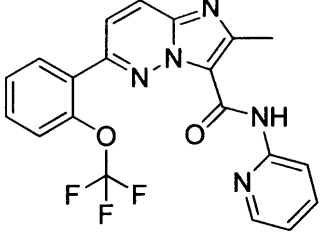
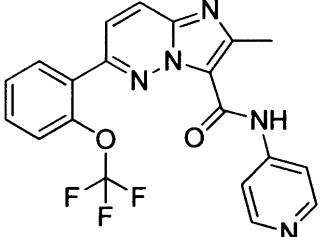
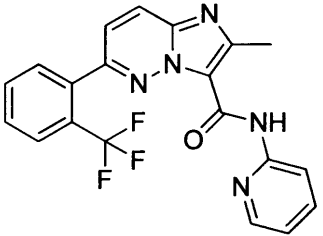
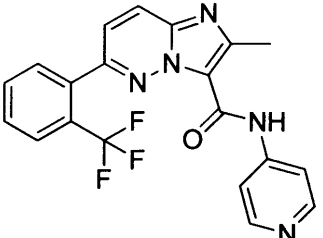
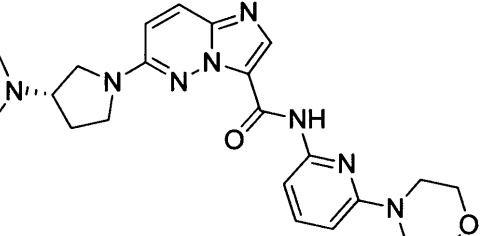
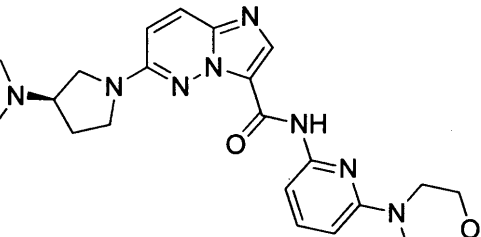
490	
491	
492	
493	
494	
495	

10

20

30

40

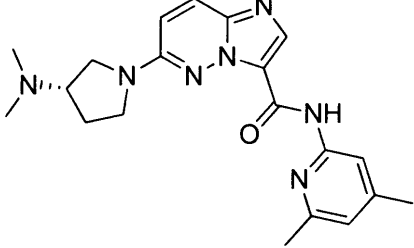
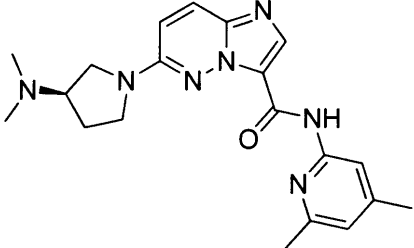
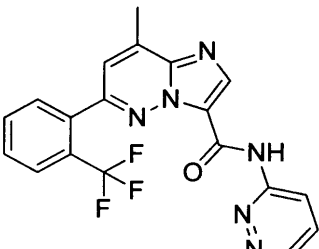
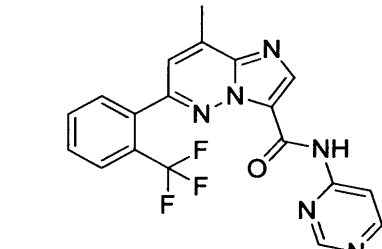
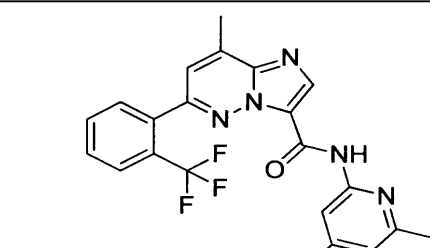
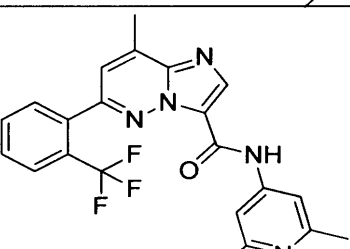
496	
497	
498	
499	
510	
511	

10

20

30

40

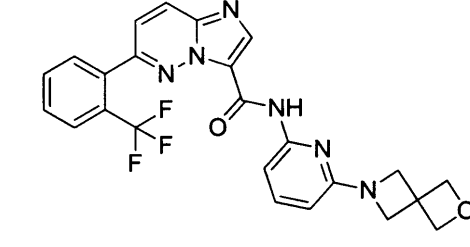
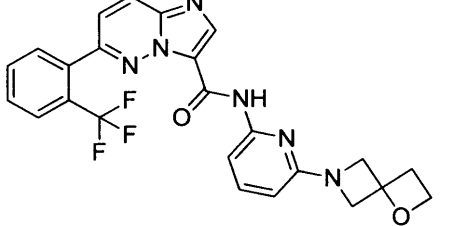
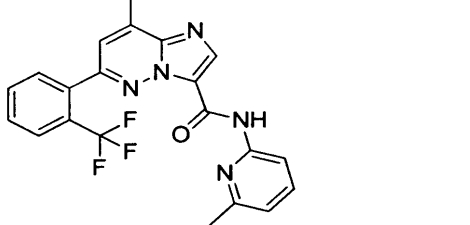
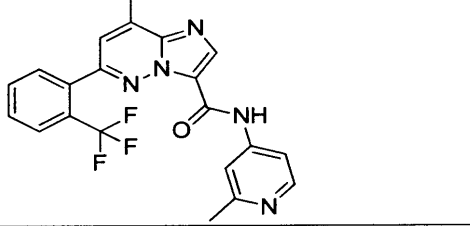
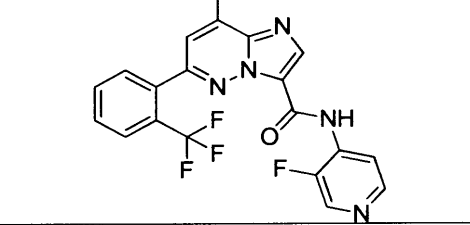
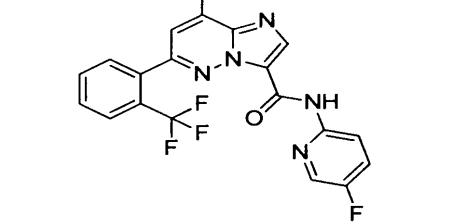
512	
513	
514	
515	
516	
528	

10

20

30

40

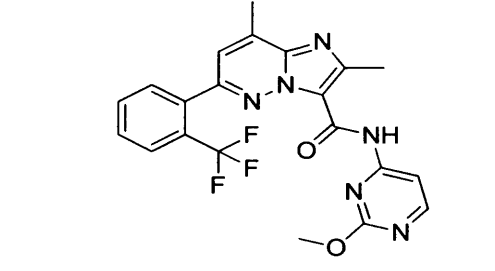
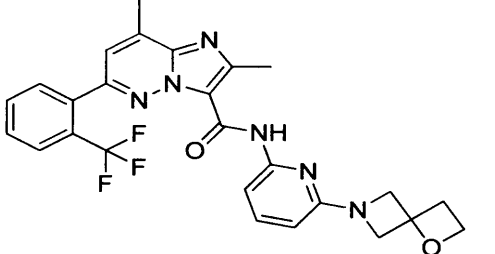
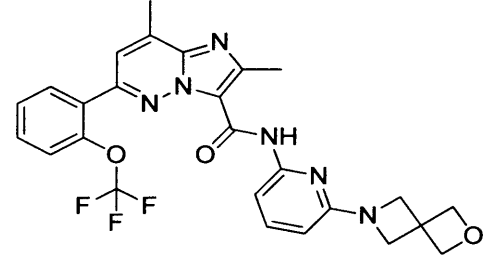
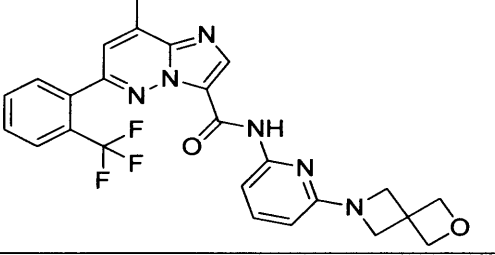
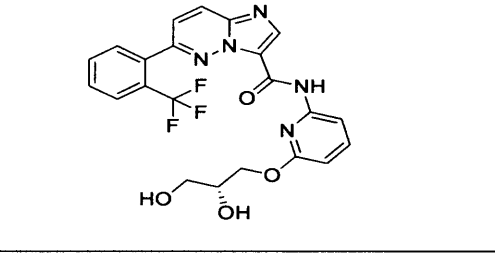
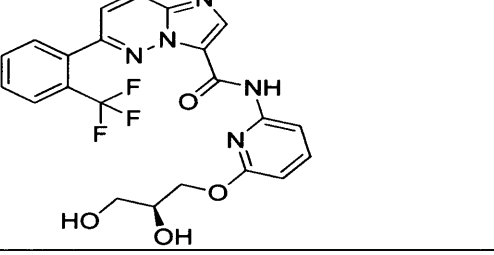
537	
538	
539	
540	
541	
542	

10

20

30

40

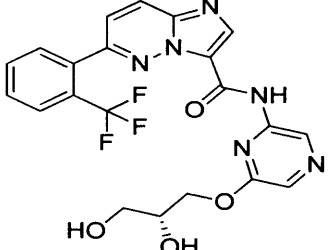
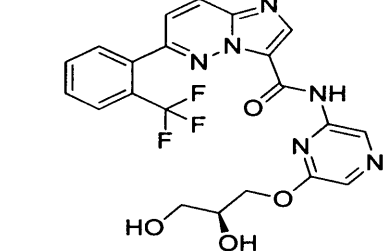
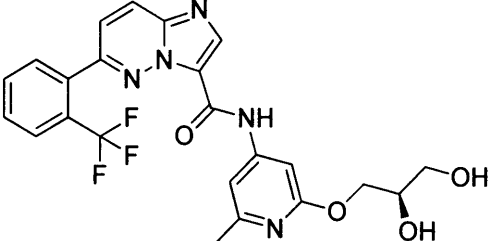
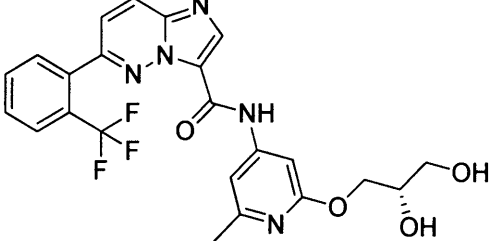
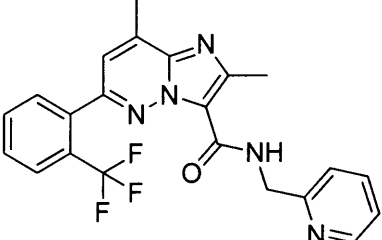
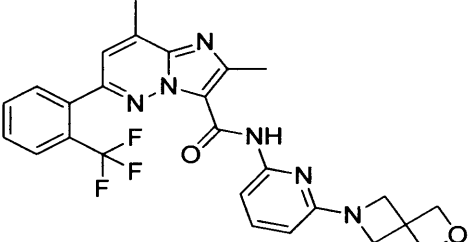
543	
544	
545	
546	
553	
554	

10

20

30

40

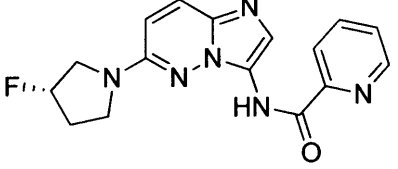
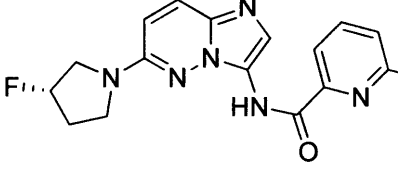
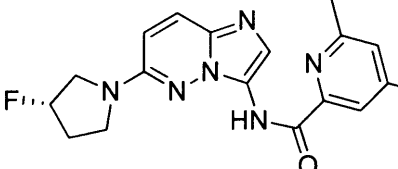
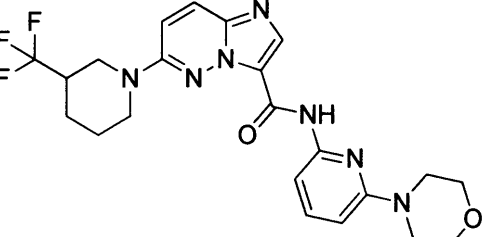
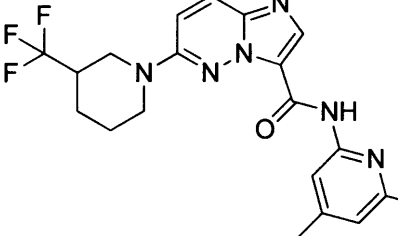
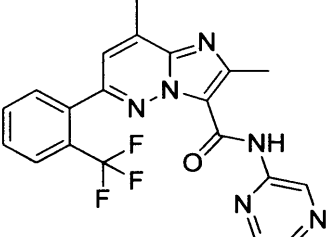
555	
556	
557	
558	
561	
562	

10

20

30

40

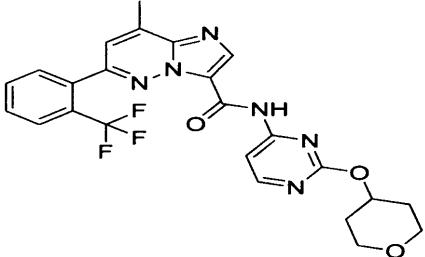
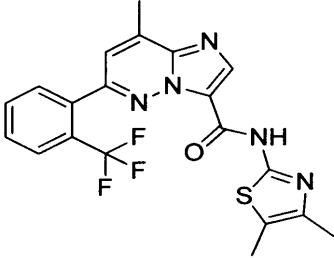
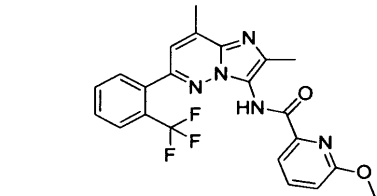
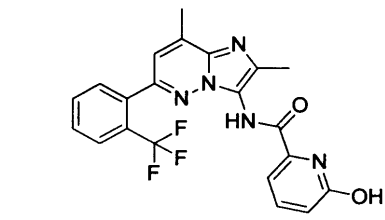
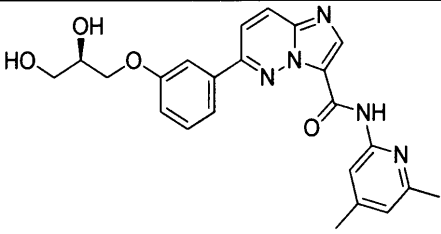
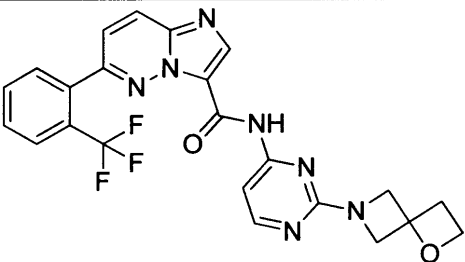
564	
565	
566	
578	
579	
586	

10

20

30

40

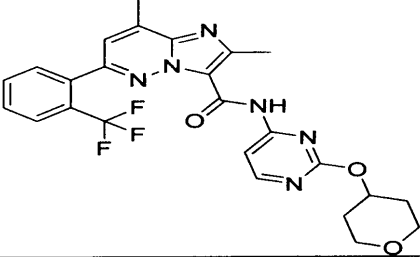
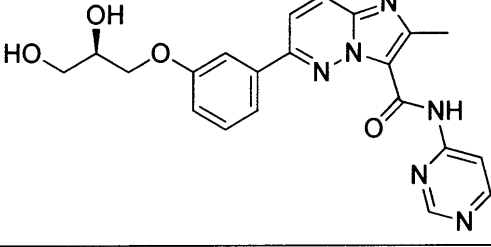
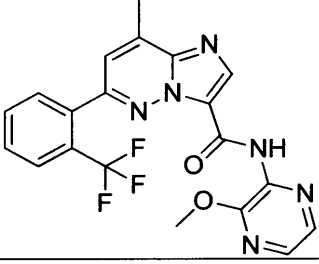
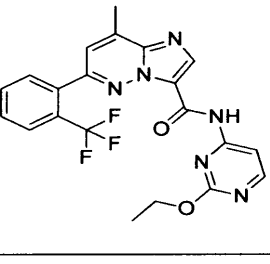
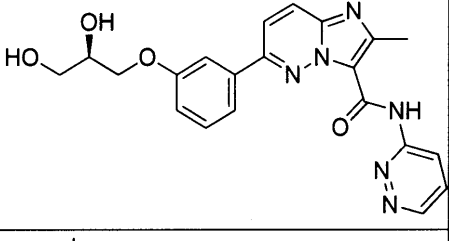
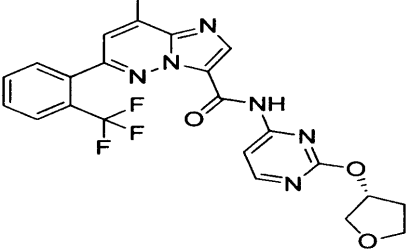
587	
588	
589	
590	
591	
592	

10

20

30

40

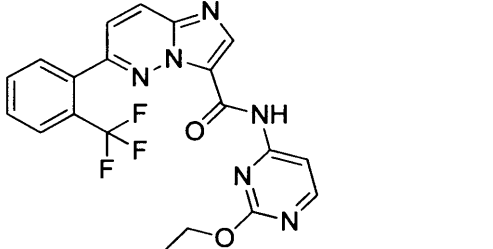
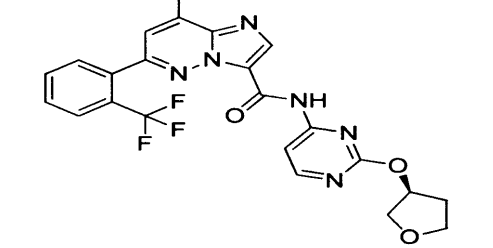
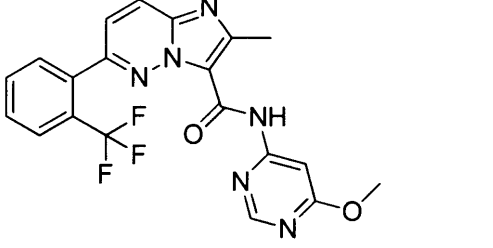
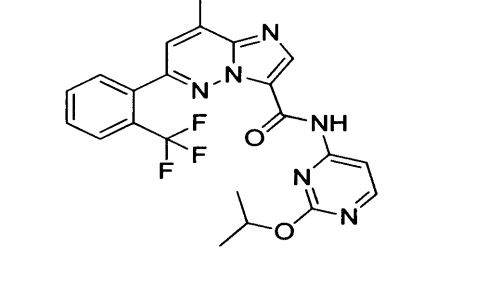
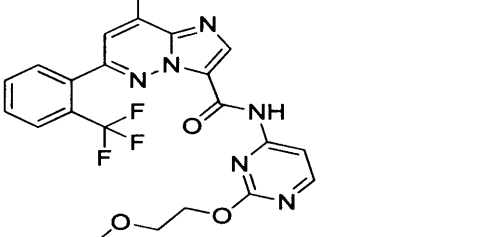
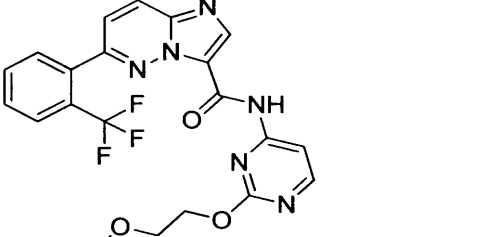
593	
594	
595	
596	
597	
598	

10

20

30

40

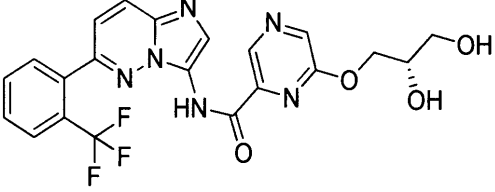
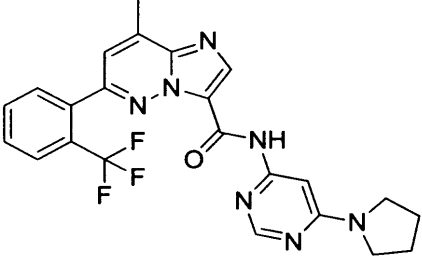
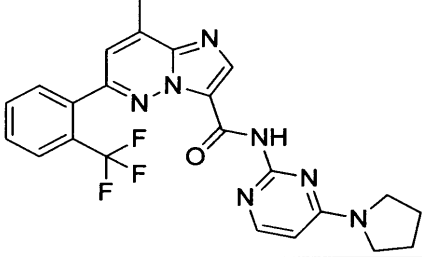
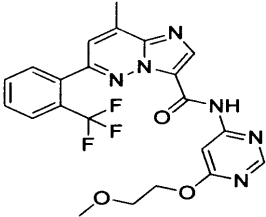
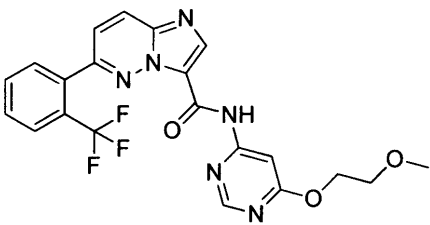
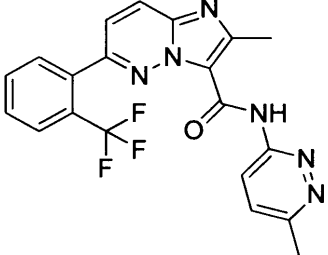
600	
601	
602	
615	
627	
634	

10

20

30

40

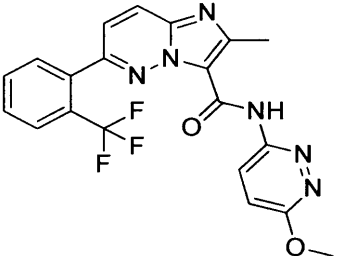
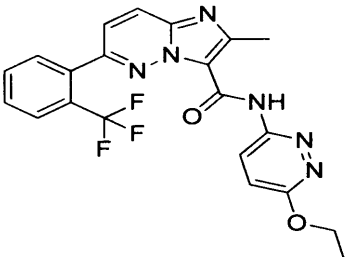
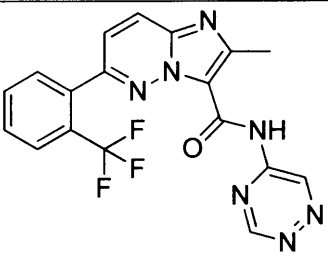
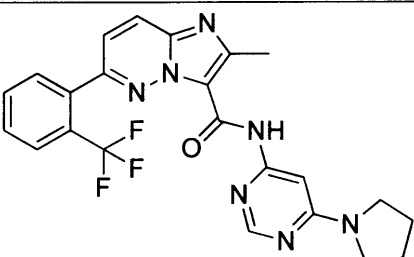
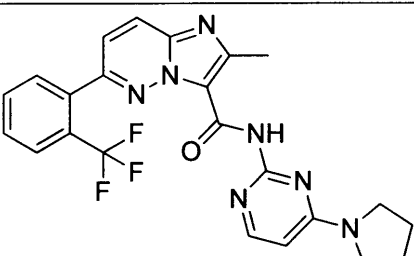
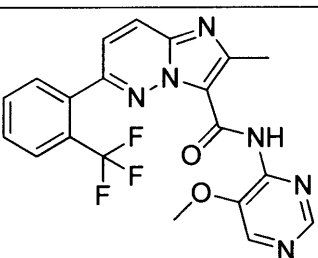
645	
646	
647	
662	
663	
664	

10

20

30

40

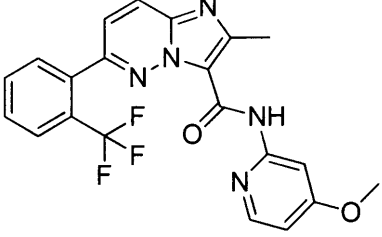
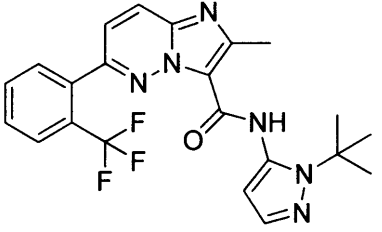
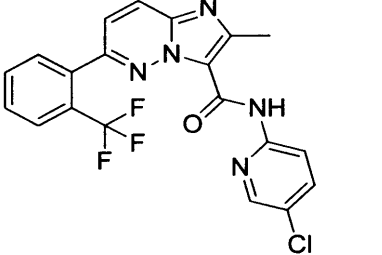
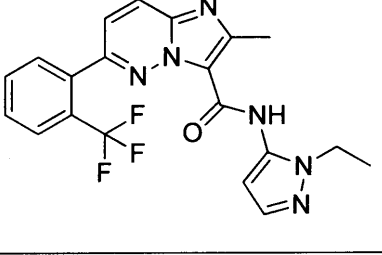
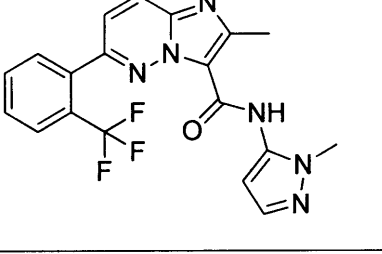
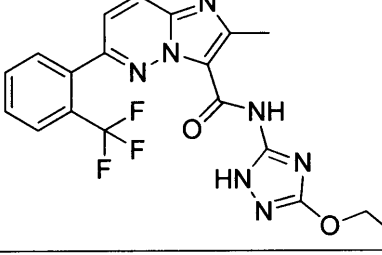
665	
666	
667	
668	
669	
670	

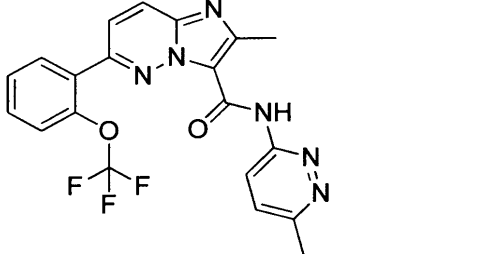
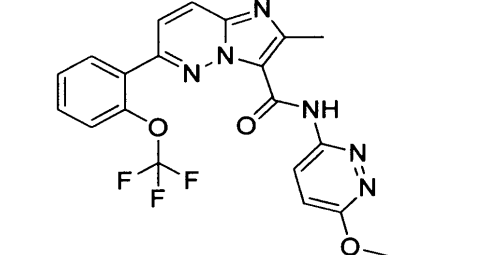
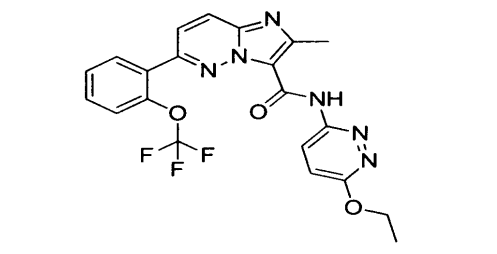
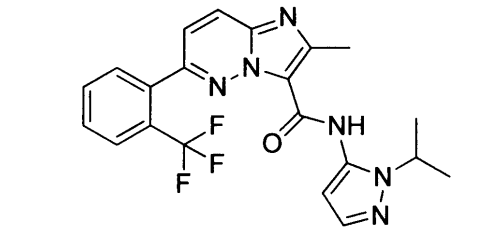
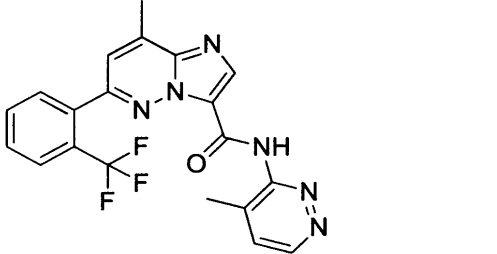
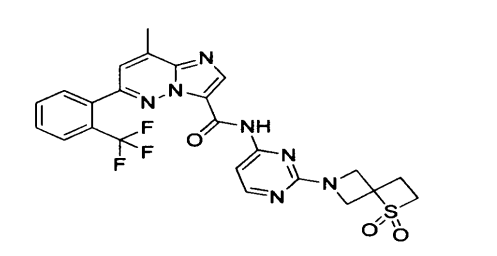
10

20

30

40

671		
672		10
673		20
674		
675		30
676		40

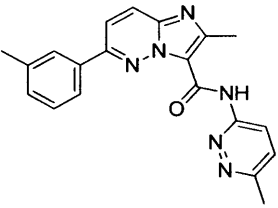
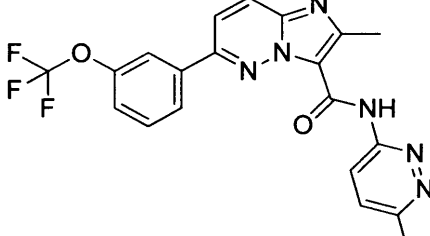
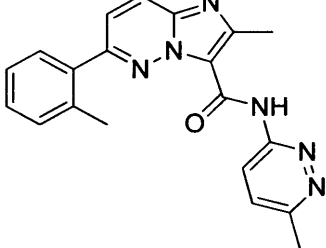
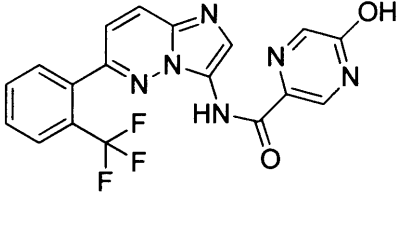
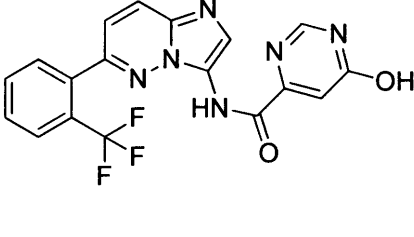
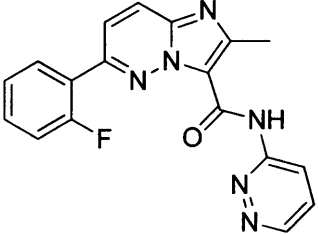
677	
678	
679	
680	
681	
691	

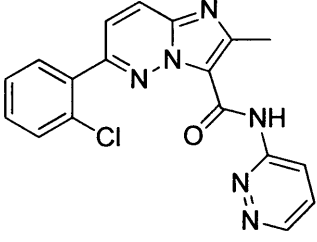
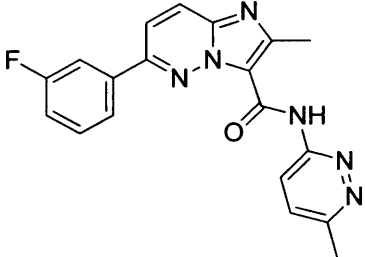
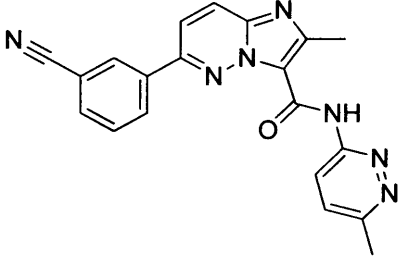
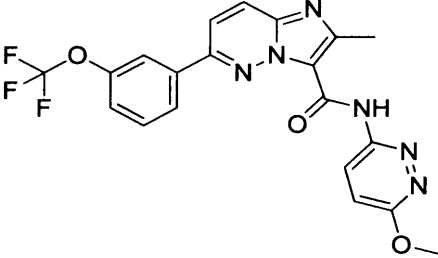
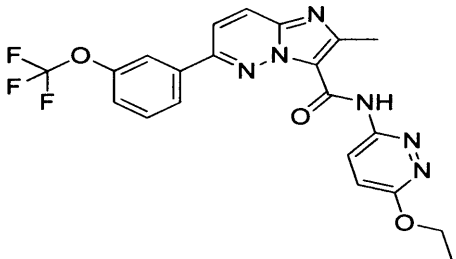
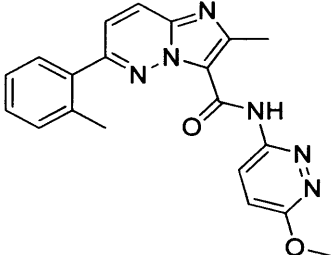
10

20

30

40

692		
693		10
694		20
704		
705		30
706		40

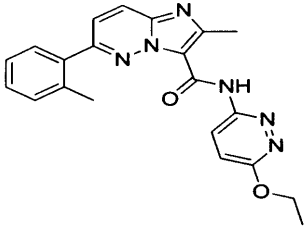
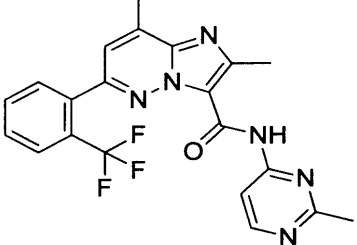
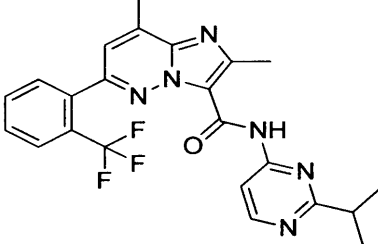
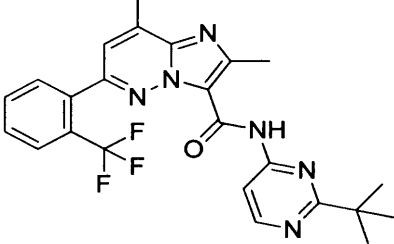
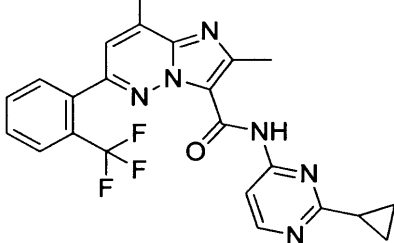
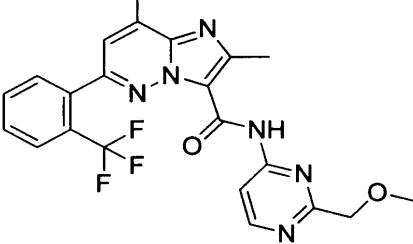
715	
716	
717	
718	
719	
720	

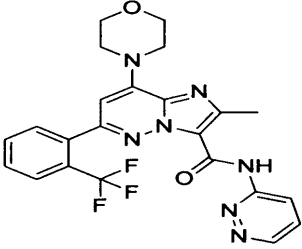
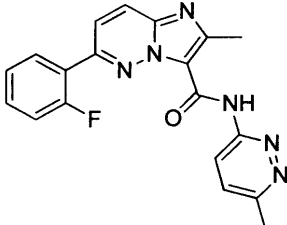
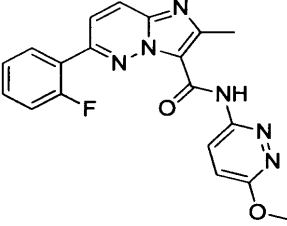
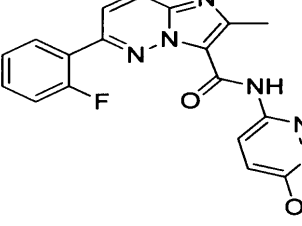
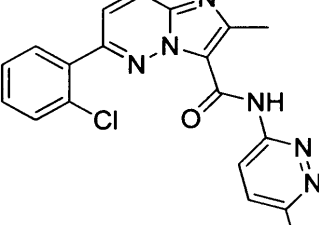
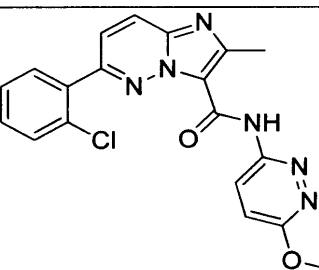
10

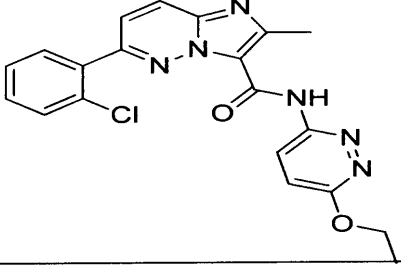
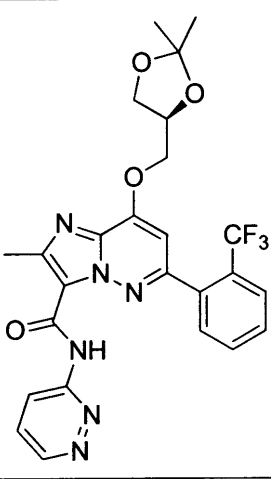
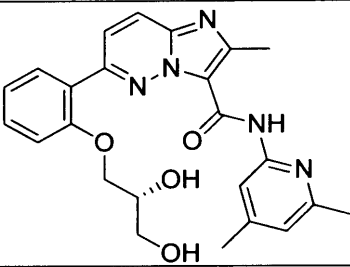
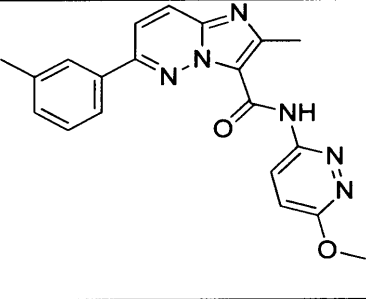
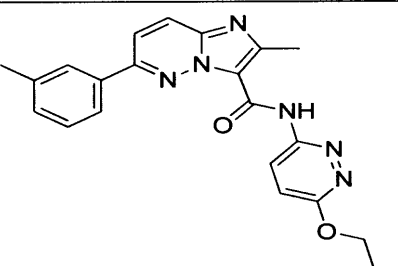
20

30

40

721		
729		10
730		20
731		30
732		30
733		40

738		
739		10
740		20
741		30
742		40
743		40

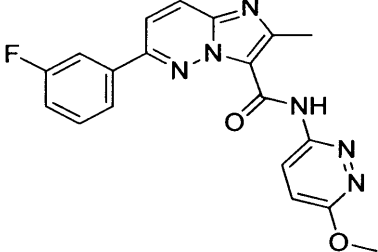
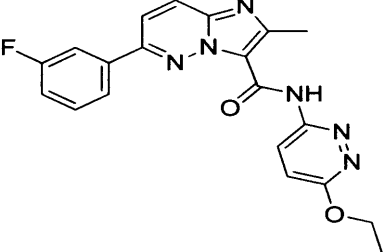
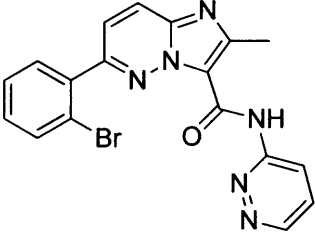
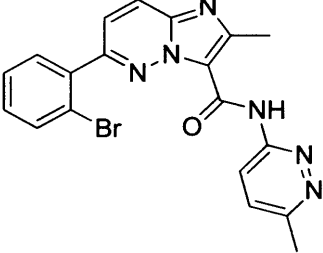
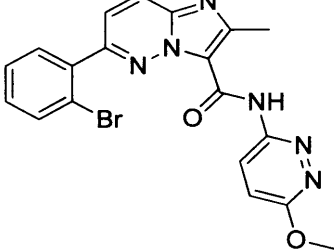
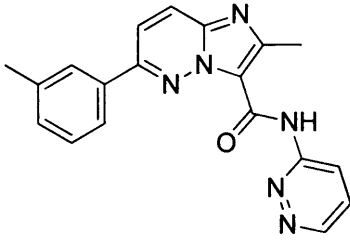
744	
745	
757	
759	
760	

10

20

30

40

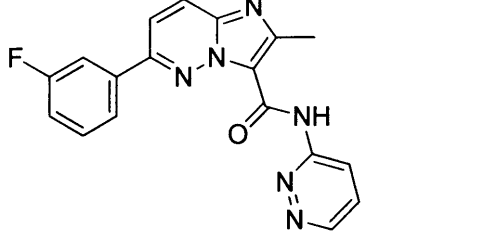
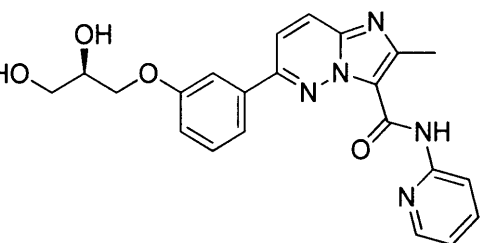
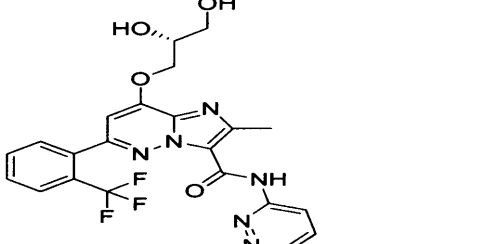
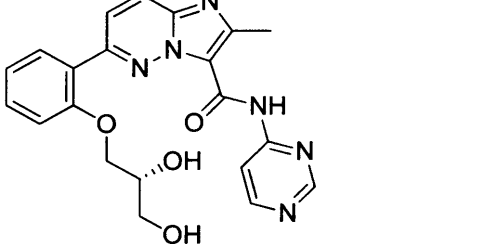
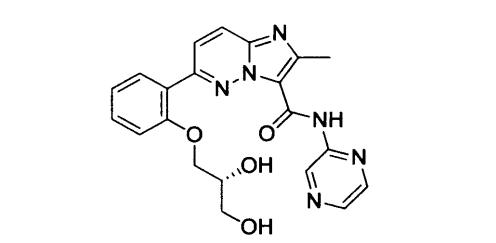
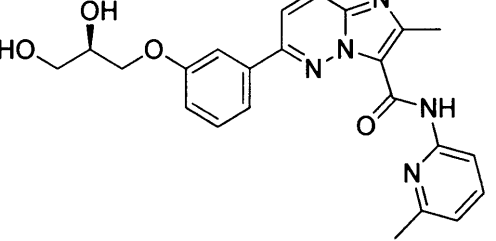
761	
762	
763	
764	
765	
766	

10

20

30

40

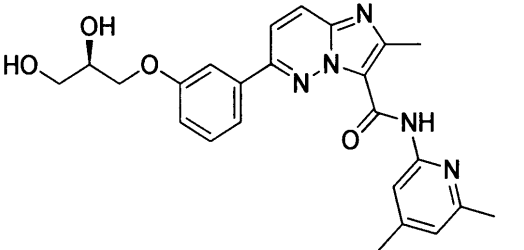
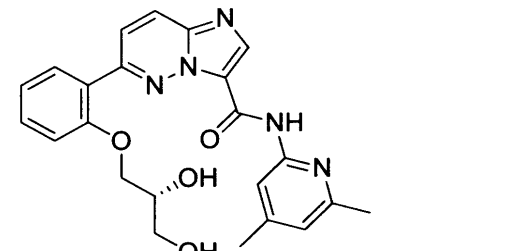
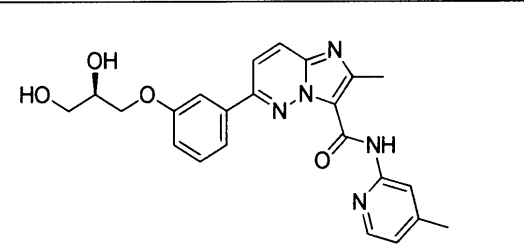
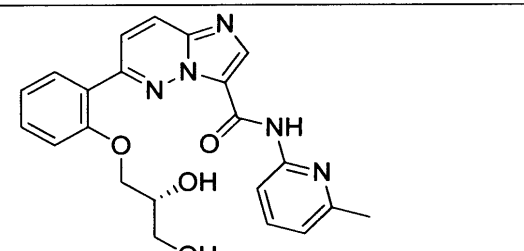
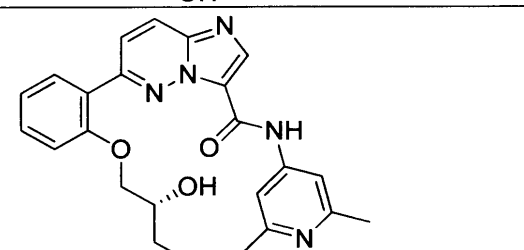
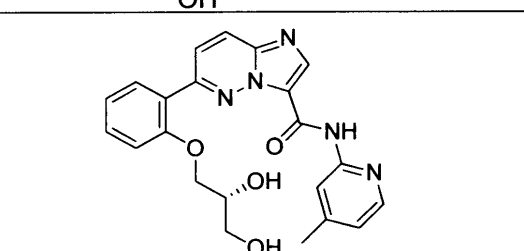
767	
772	
773	
774	
775	
790	

10

20

30

40

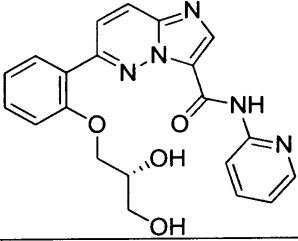
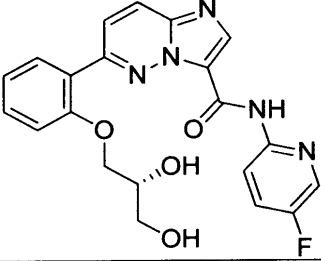
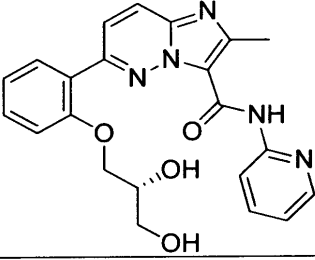
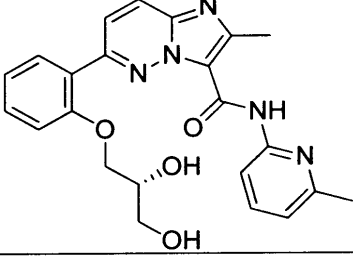
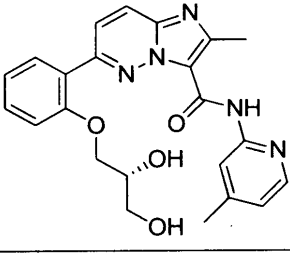
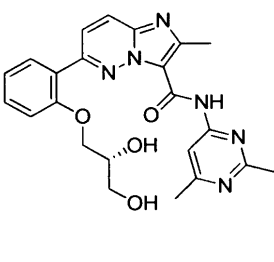
791	
792	
798	
804	
805	
811	

10

20

30

40

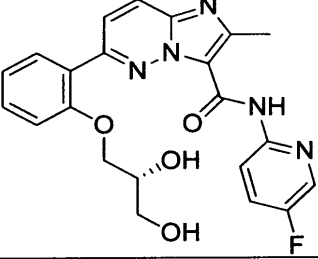
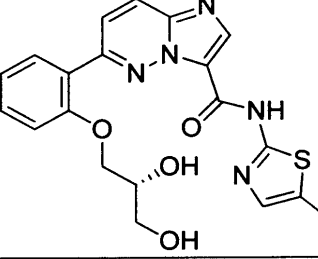
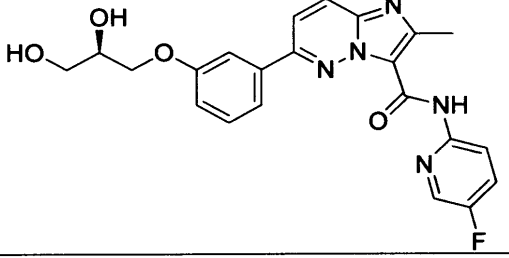
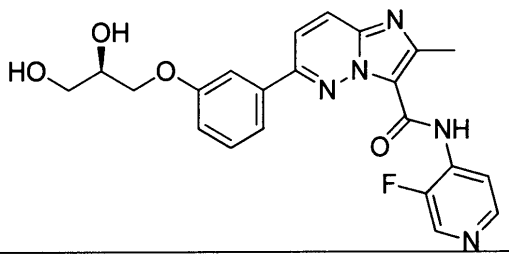
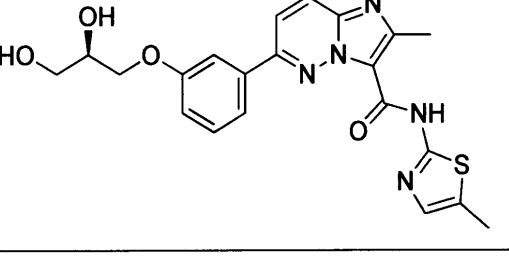
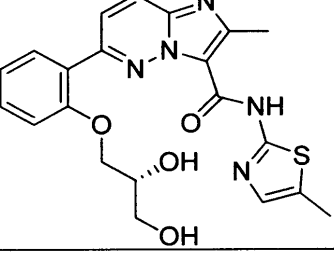
812	
814	
815	
816	
817	
818	

10

20

30

40

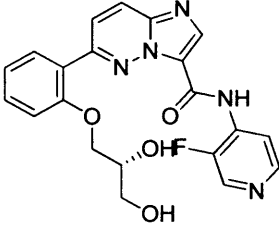
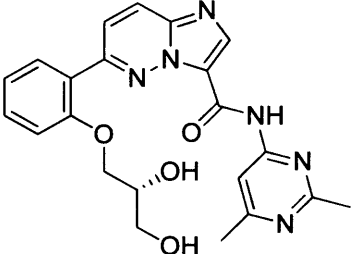
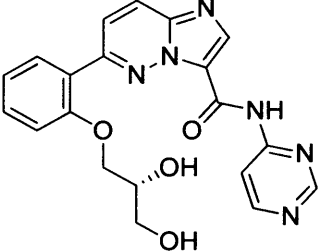
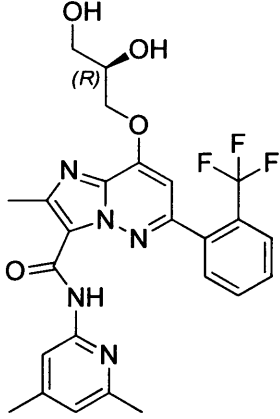
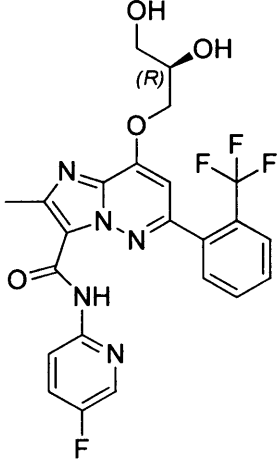
819	
820	
821	
822	
823	
829	

10

20

30

40

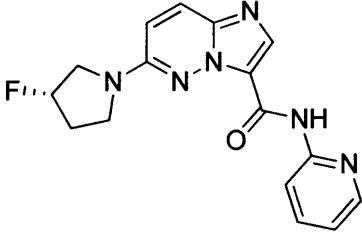
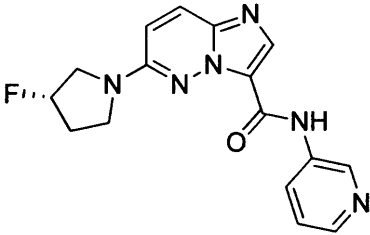
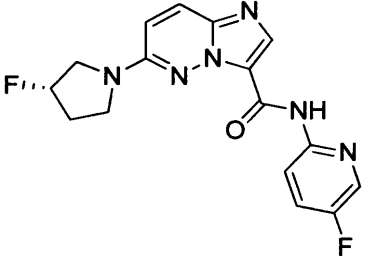
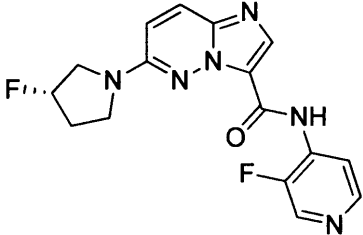
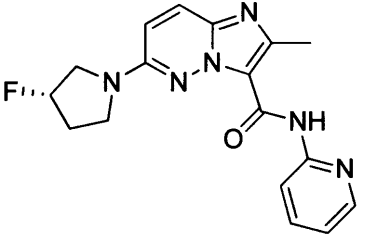
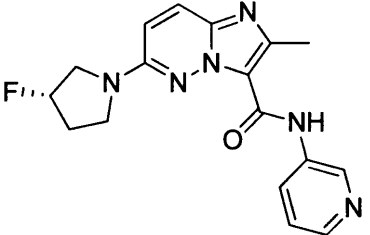
831	
832	
833	
834	
835	

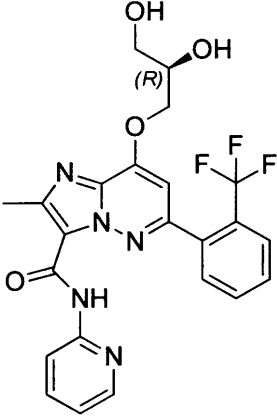
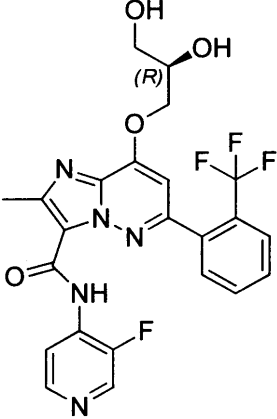
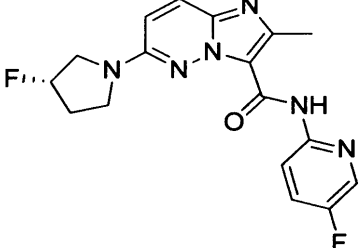
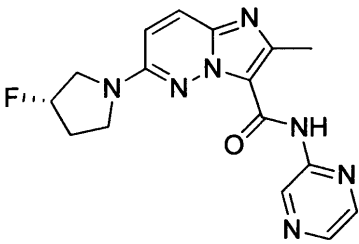
10

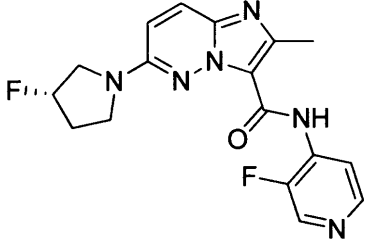
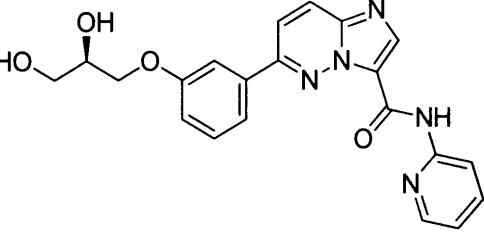
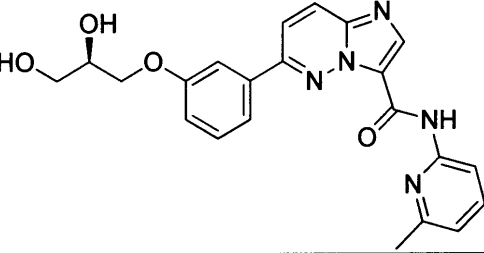
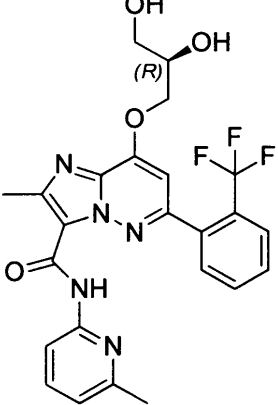
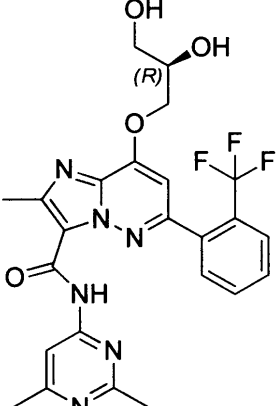
20

30

40

836		
837		10
838		20
839		30
840		40
841		40

842		10
843		20
844		30
845		40

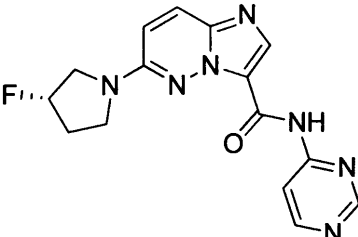
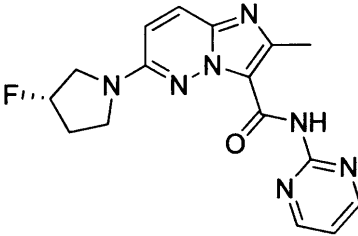
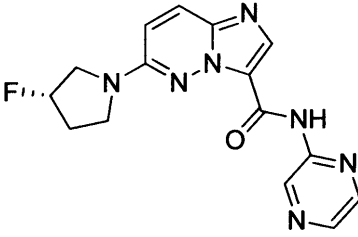
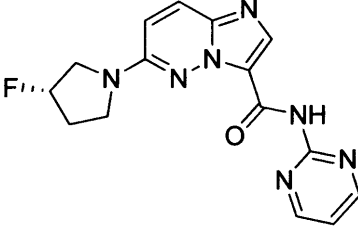
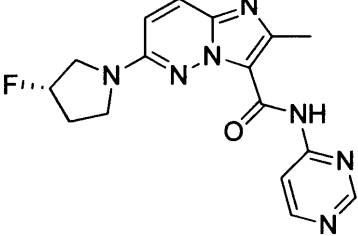
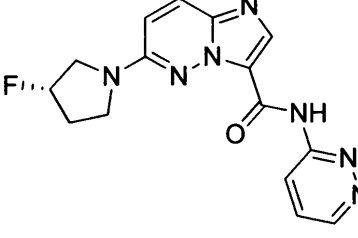
846	
847	
848	
849	
850	

10

20

30

40

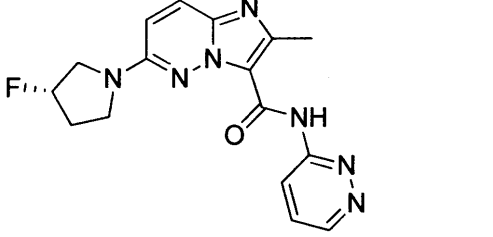
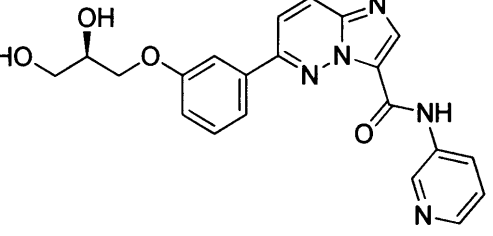
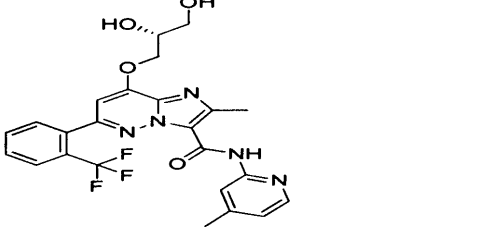
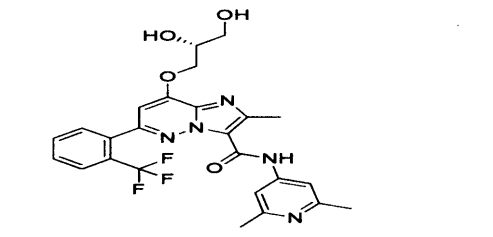
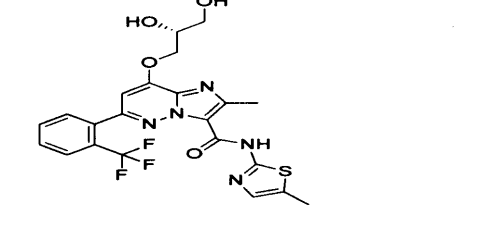
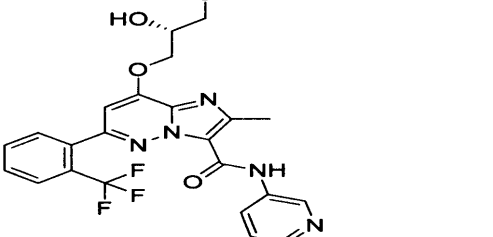
851	
852	
853	
854	
855	
856	

10

20

30

40

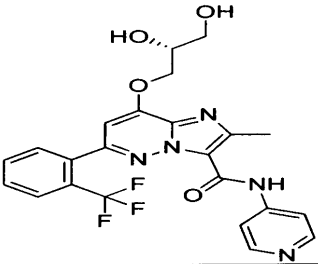
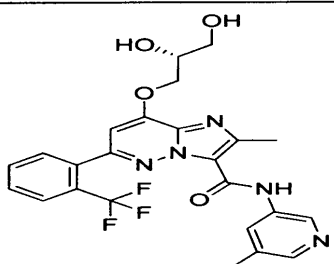
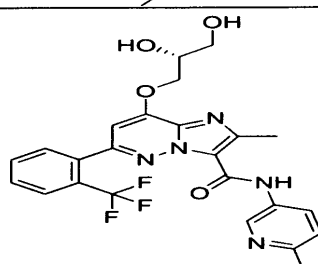
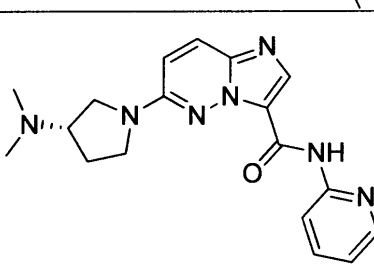
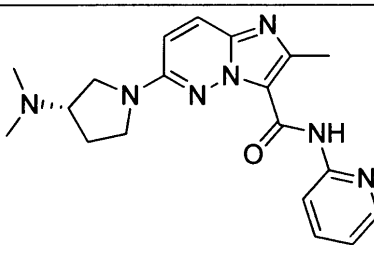
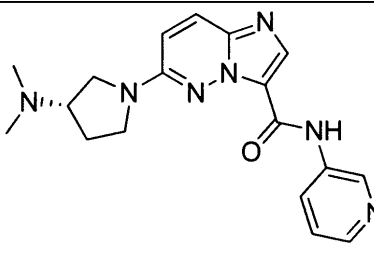
857	
858	
859	
860	
861	
862	

10

20

30

40

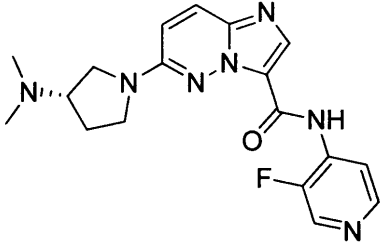
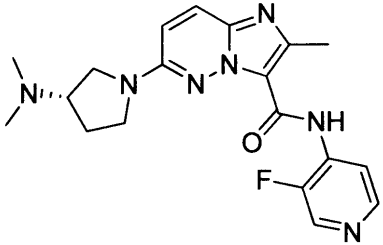
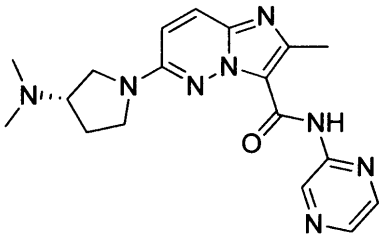
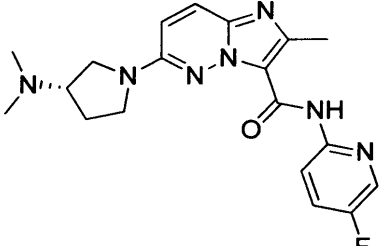
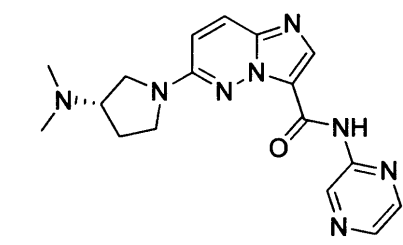
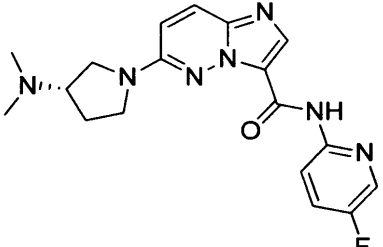
863	
864	
865	
866	
867	
868	

10

20

30

40

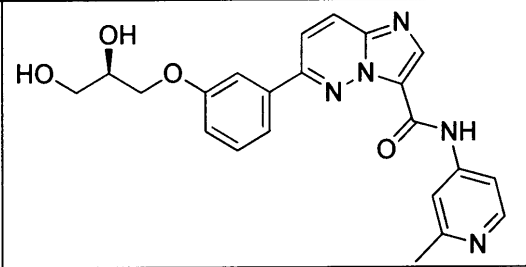
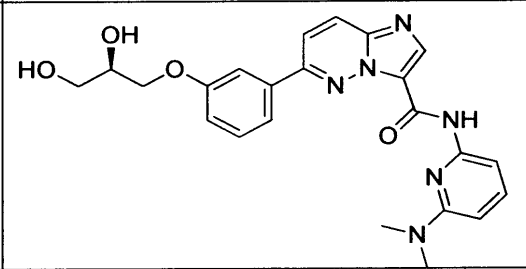
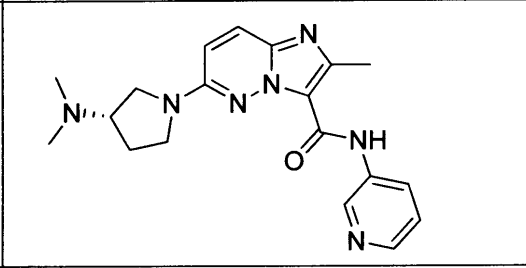
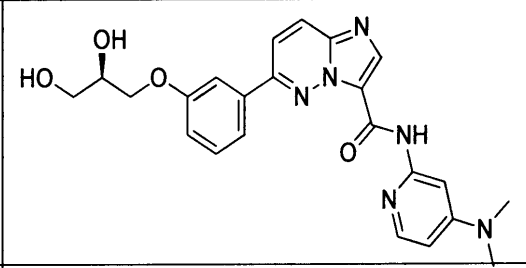
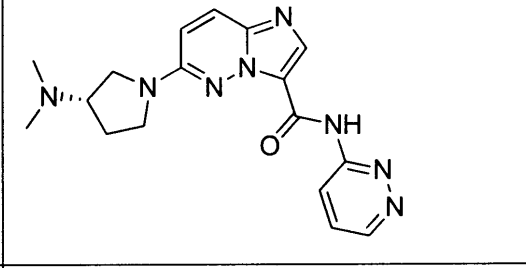
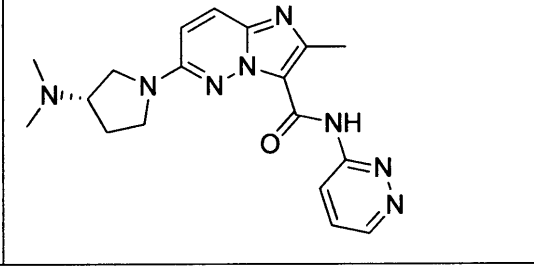
869	
870	
871	
872	
873	
874	

10

20

30

40

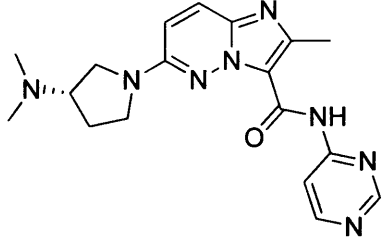
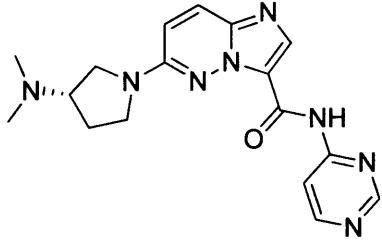
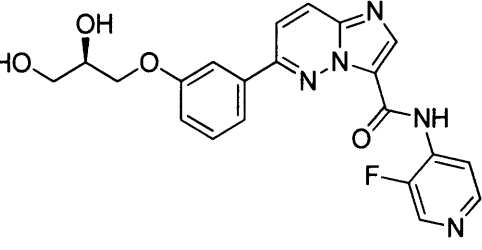
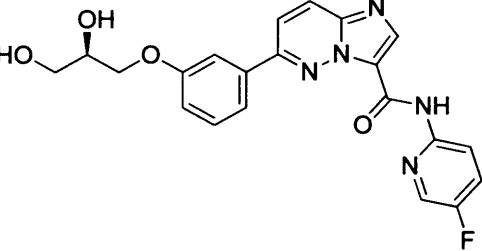
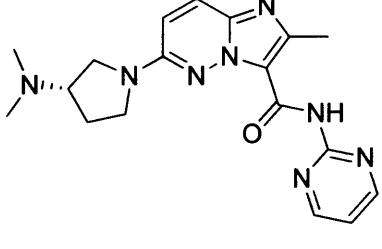
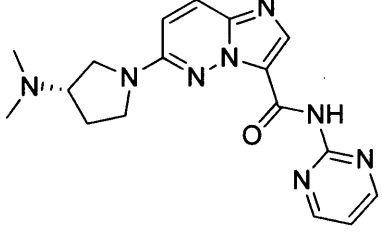
875	
876	
877	
878	
879	
880	

10

20

30

40

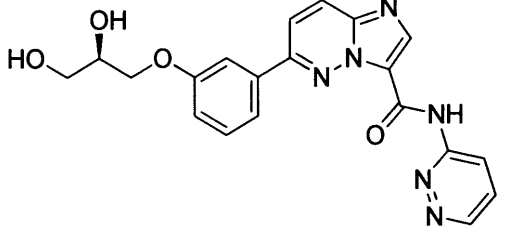
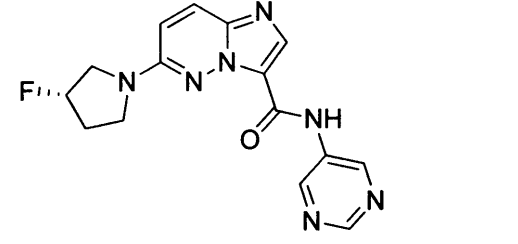
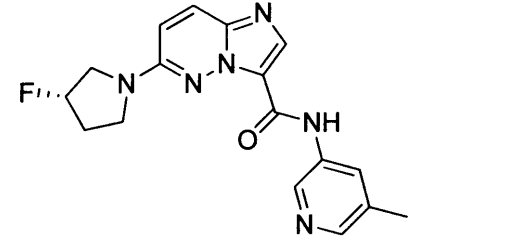
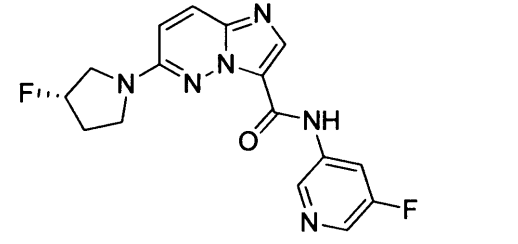
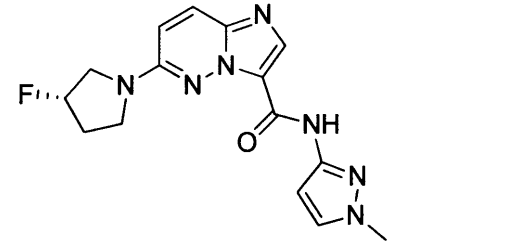
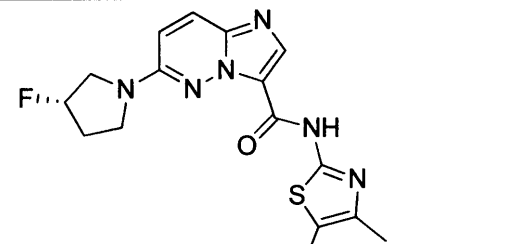
881	
882	
883	
884	
885	
886	

10

20

30

40

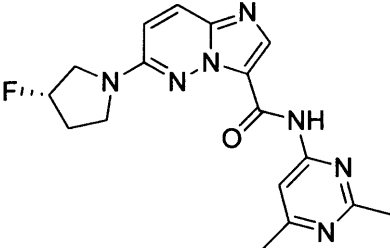
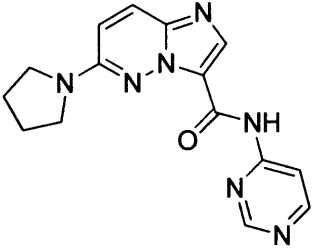
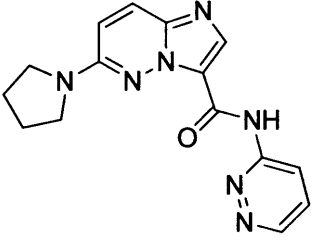
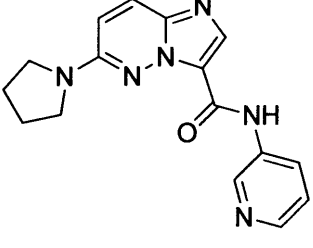
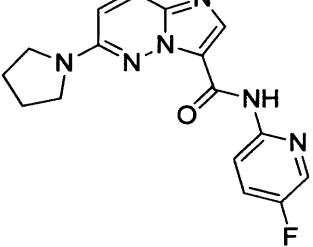
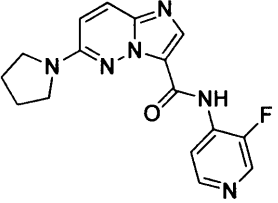
887	
888	
889	
890	
891	
892	

10

20

30

40

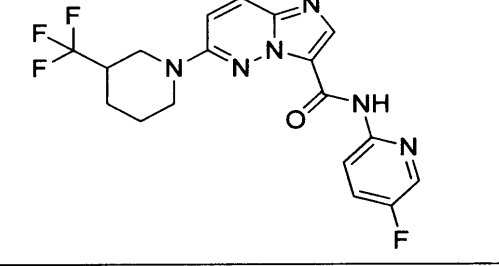
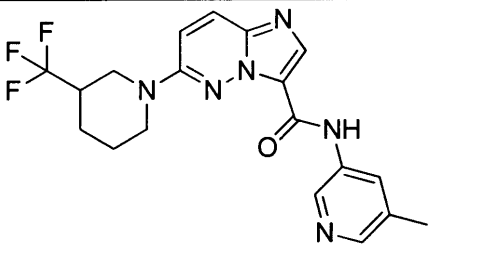
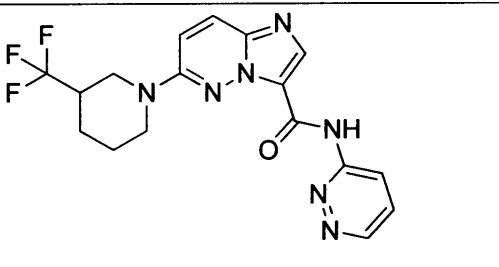
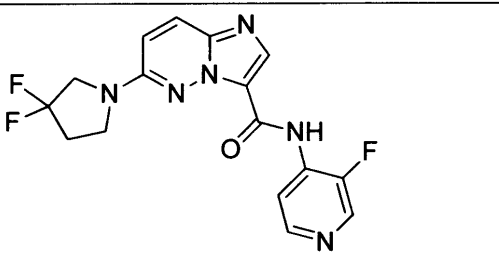
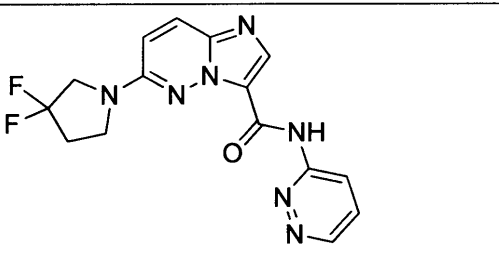
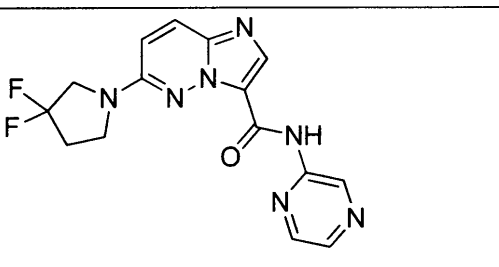
893	
894	
895	
896	
897	
898	

10

20

30

40

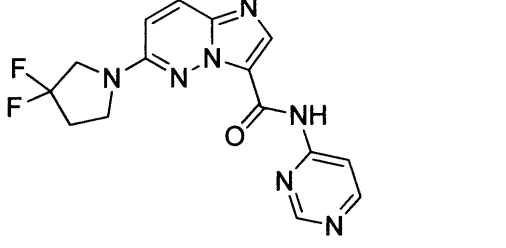
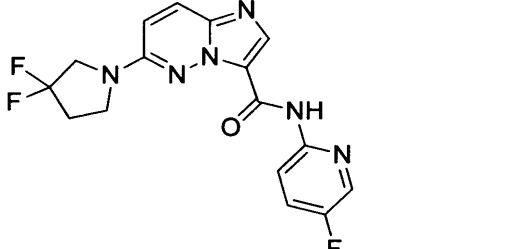
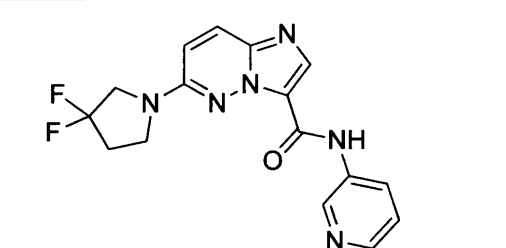
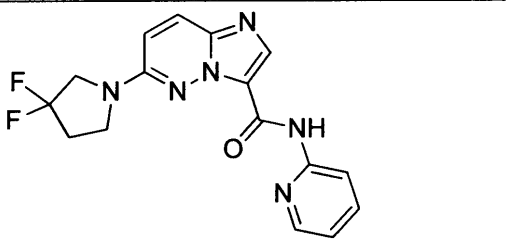
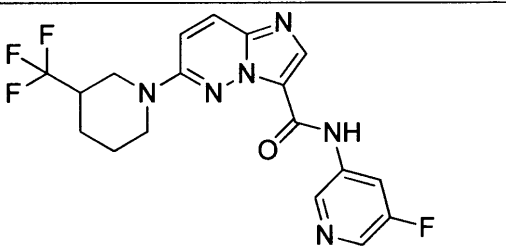
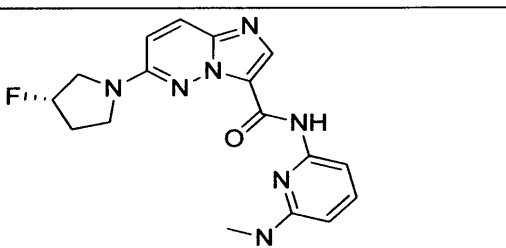
900	
901	
902	
903	
904	
905	

10

20

30

40

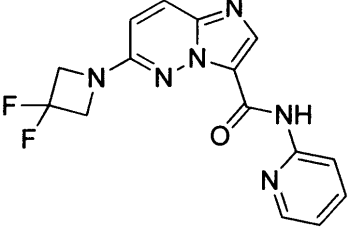
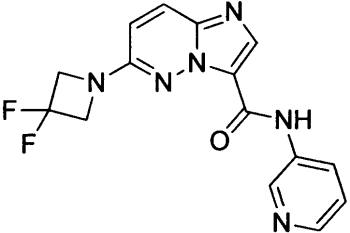
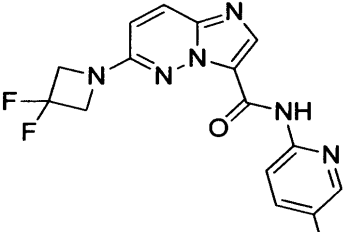
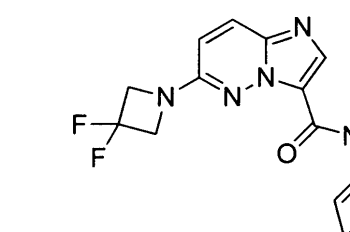
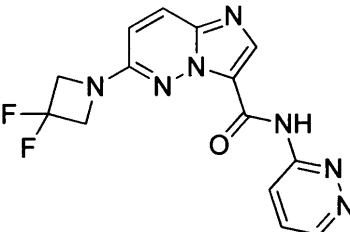
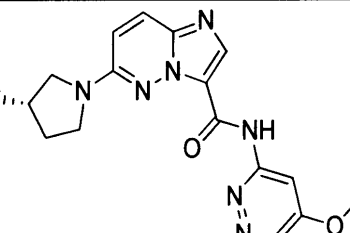
906	
907	
908	
909	
910	
911	

10

20

30

40

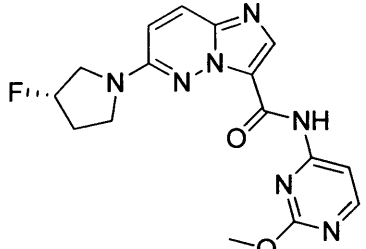
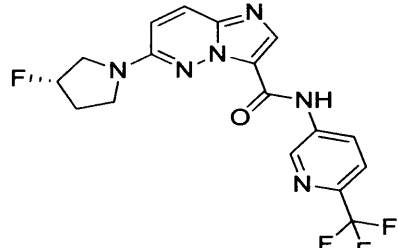
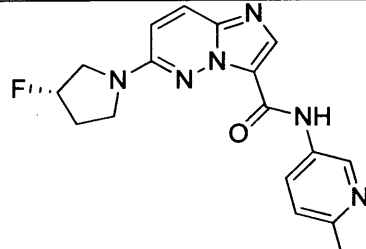
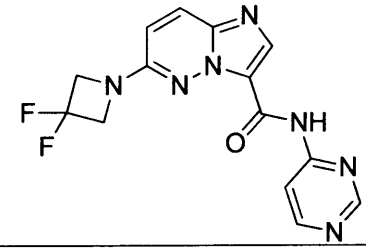
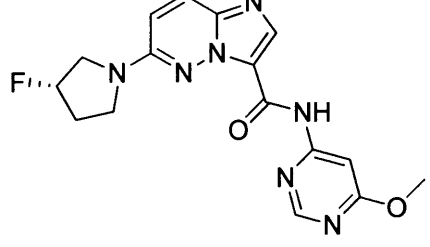
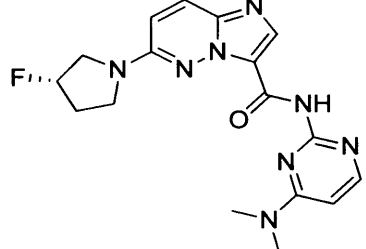
912	
913	
914	
915	
916	
917	

10

20

30

40

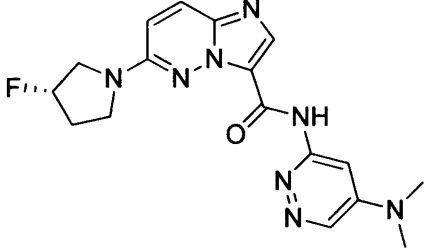
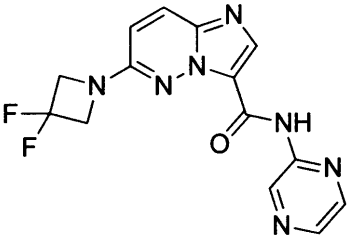
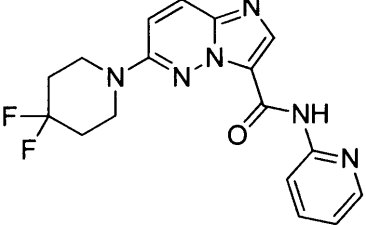
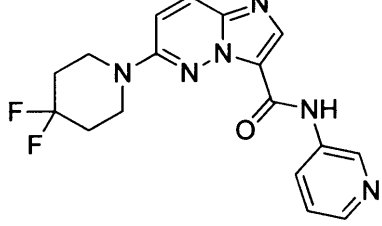
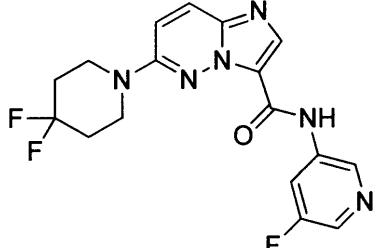
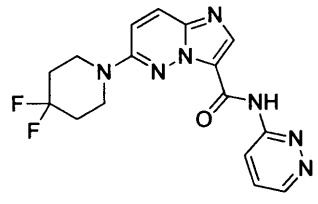
918	
919	
920	
921	
922	
923	

10

20

30

40

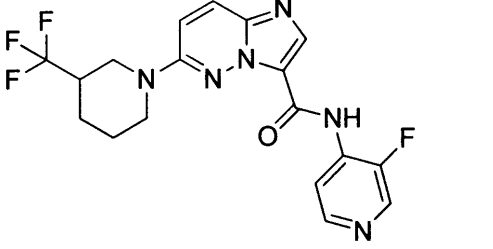
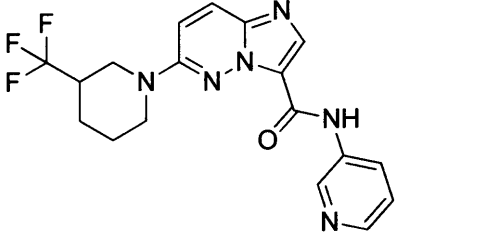
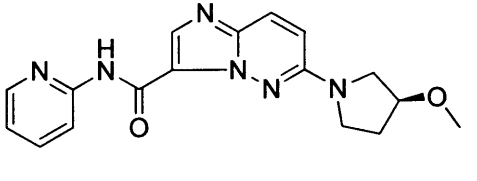
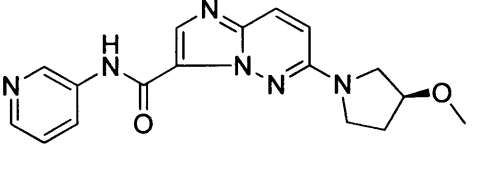
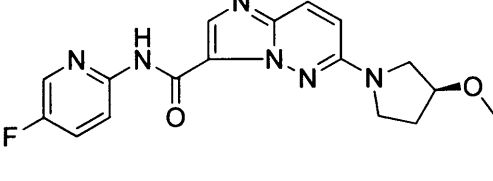
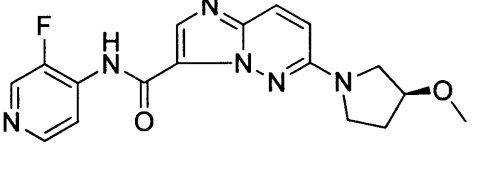
924	
926	
927	
928	
929	
930	

10

20

30

40

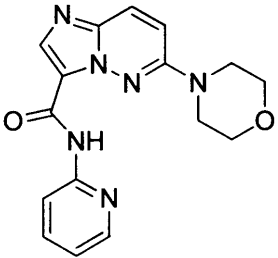
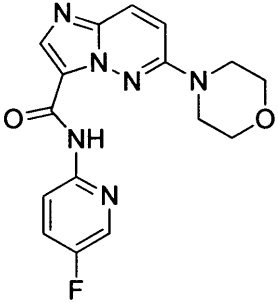
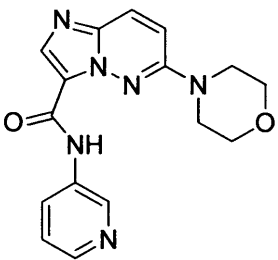
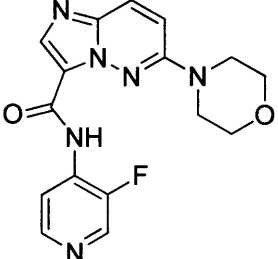
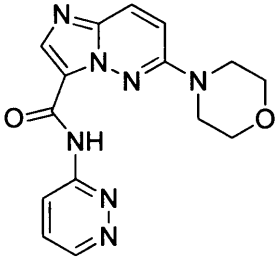
931	
932	
933	
934	
935	
936	

10

20

30

40

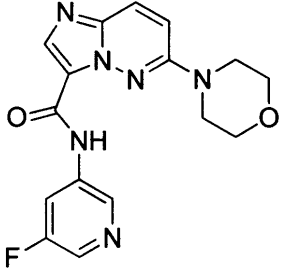
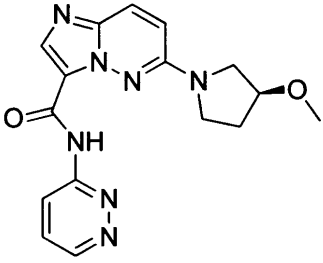
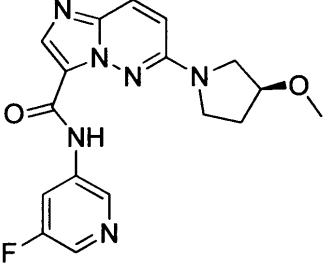
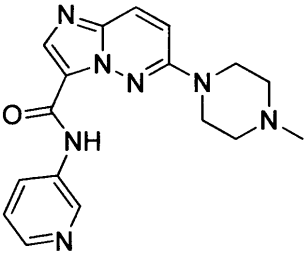
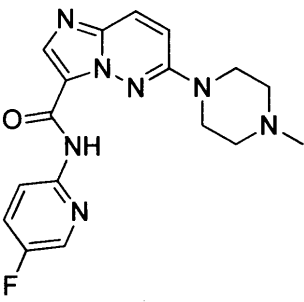
937	
938	
939	
940	
941	

10

20

30

40

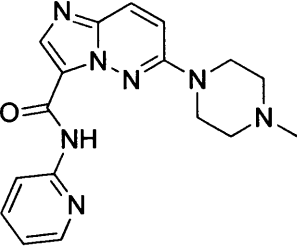
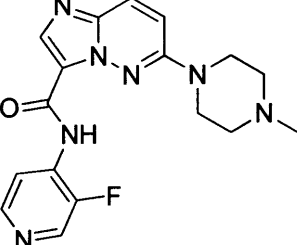
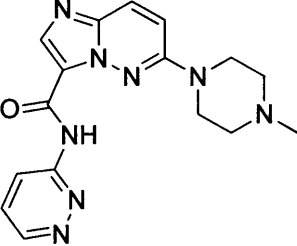
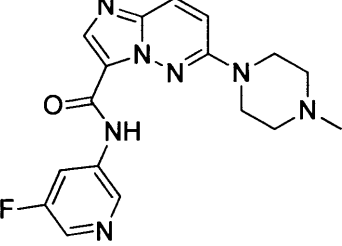
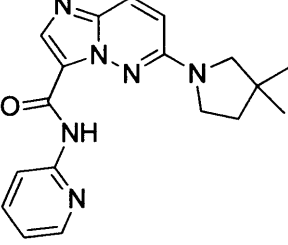
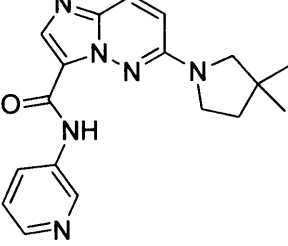
942	
943	
944	
946	
947	

10

20

30

40

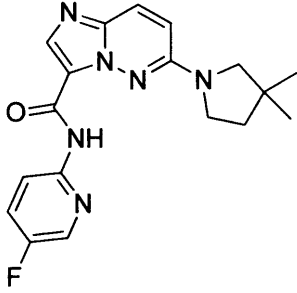
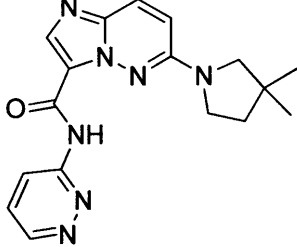
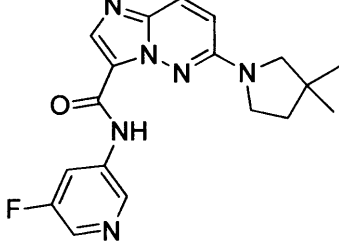
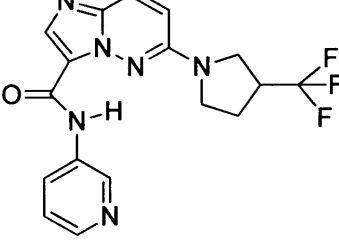
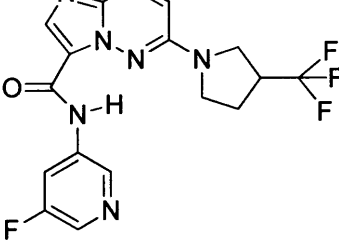
948	
949	
950	
951	
952	
953	

10

20

30

40

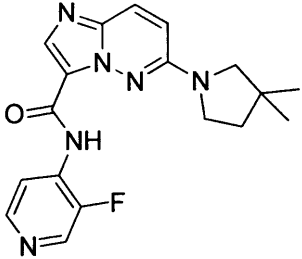
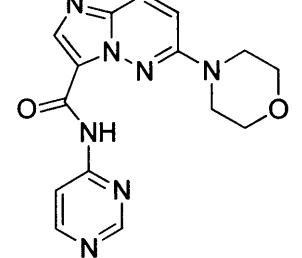
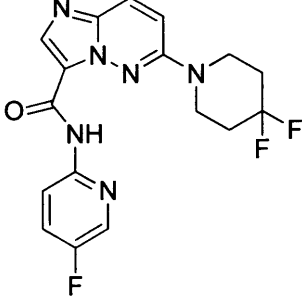
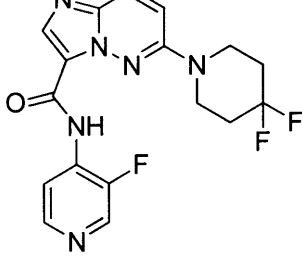
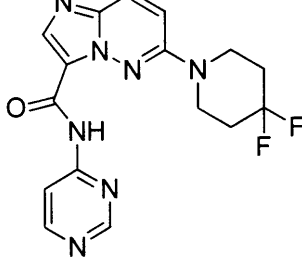
954	
955	
956	
958	
959	

10

20

30

40

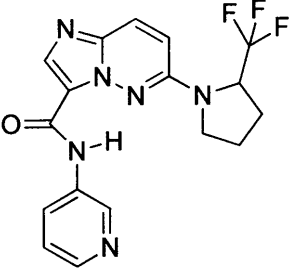
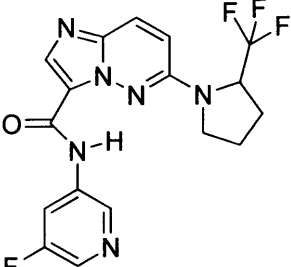
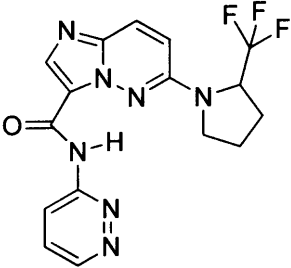
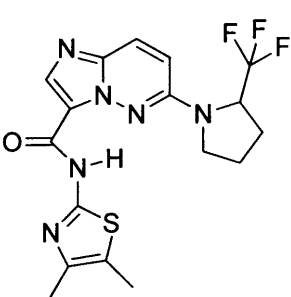
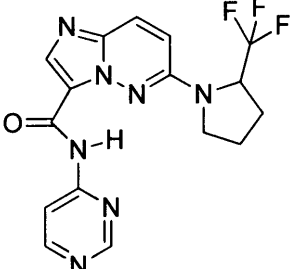
960	
961	
962	
963	
964	

10

20

30

40

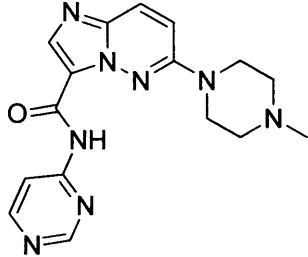
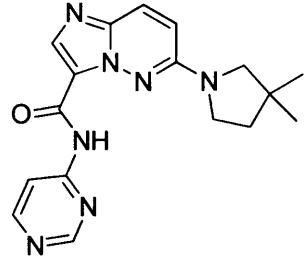
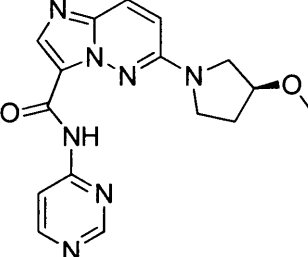
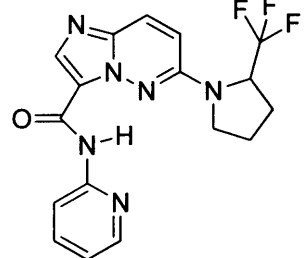
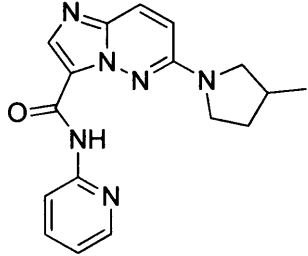
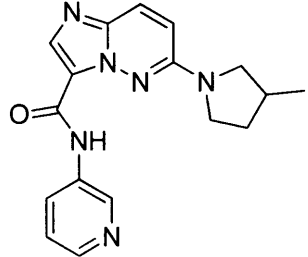
966	
967	
968	
969	
970	

10

20

30

40

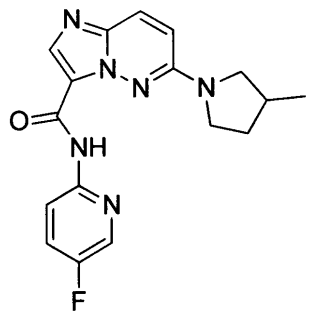
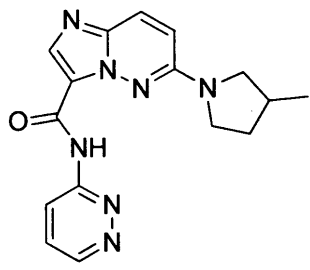
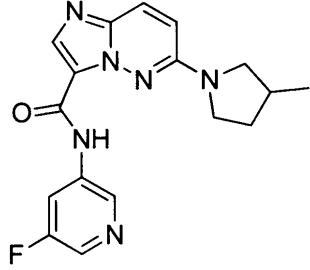
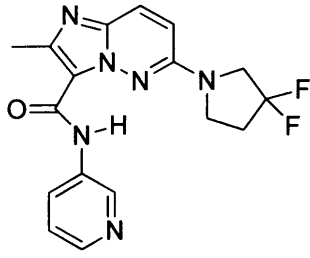
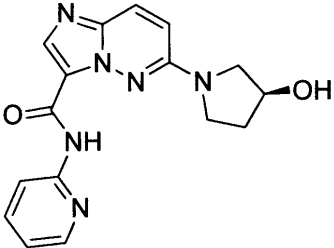
971	
972	
973	
974	
975	
976	

10

20

30

40

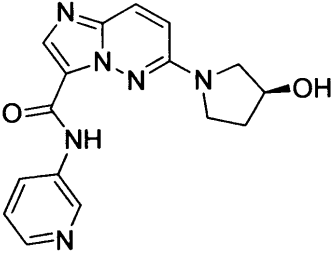
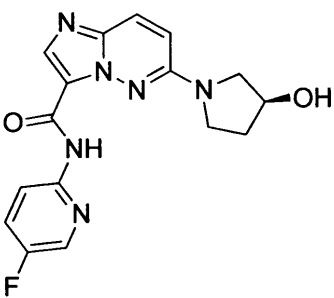
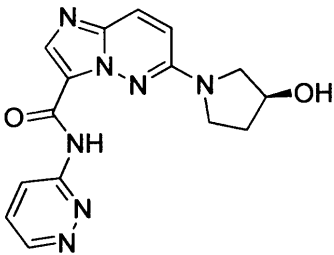
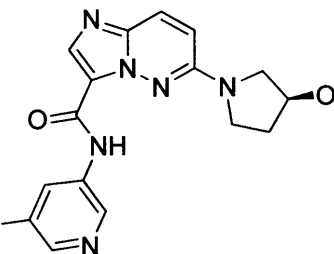
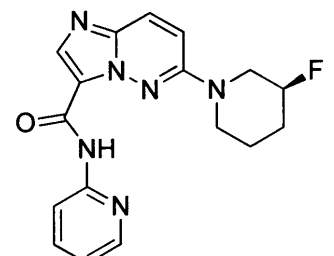
977	 <chem>CC1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccncc4F)c5</chem>
978	 <chem>CC1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccncc4)c5</chem>
979	 <chem>CC1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4cc(F)cn4)c5</chem>
980	 <chem>CC1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccncc4)c5C</chem>
981	 <chem>C1CCN(C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccncc4)c5</chem>

10

20

30

40

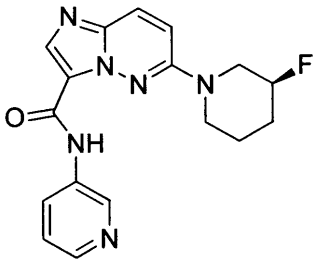
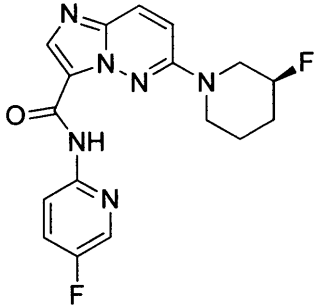
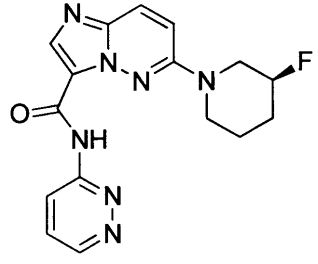
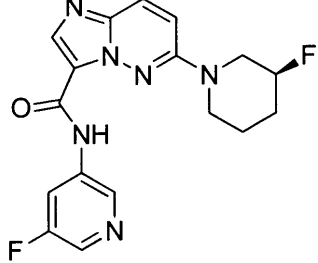
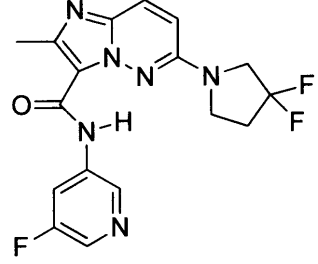
982	
983	
984	
985	
986	

10

20

30

40

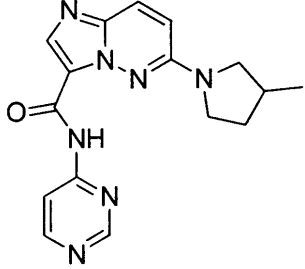
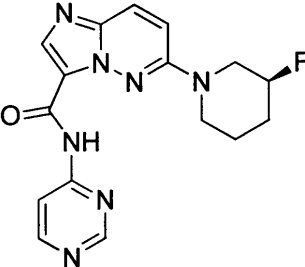
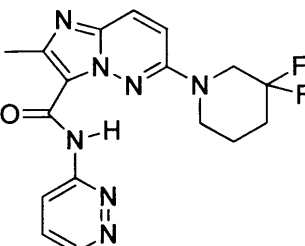
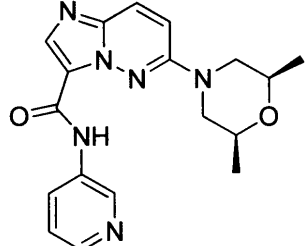
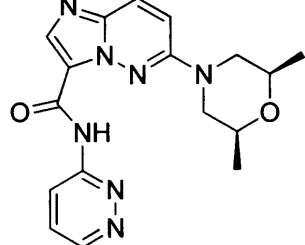
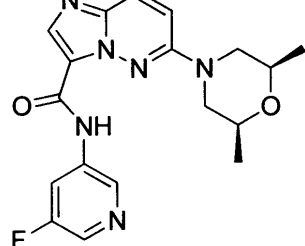
987	 <chem>C1=CN2C=CN3C(=N1)N(C2)N4CC(F)CC4N5C=CC=C5</chem>
988	 <chem>C1=CN2C=CN3C(=N1)N(C2)N4CC(F)CC4N5C=CC(F)=C5</chem>
989	 <chem>C1=CN2C=CN3C(=N1)N(C2)N4CC(F)CC4N5C=CC=CN5</chem>
990	 <chem>C1=CN2C=CN3C(=N1)N(C2)N4CC(F)CC4N5C=CC(F)=CN5</chem>
991	 <chem>C1=CN2C=CN3C(=N1)N(C2)N4CC(F)C(F)N4N5C=CC(F)=CN5</chem>

10

20

30

40

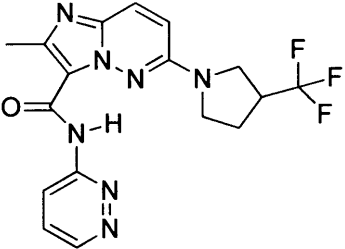
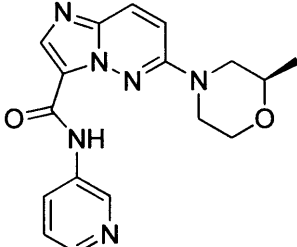
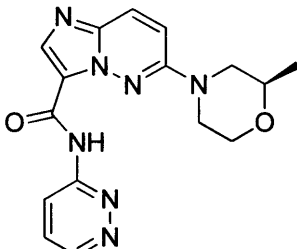
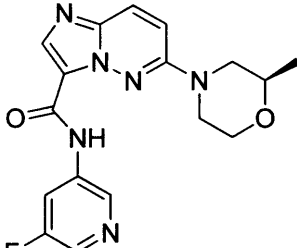
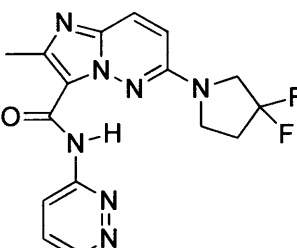
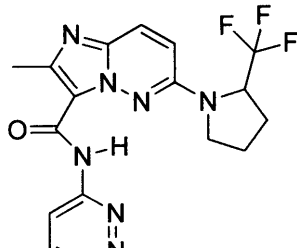
992	
993	
994	
995	
996	
997	

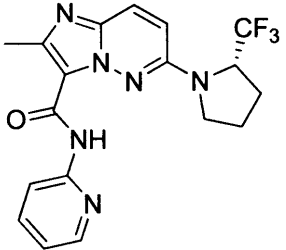
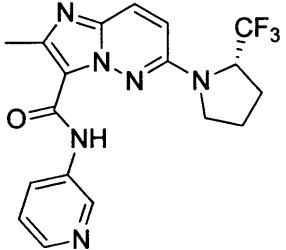
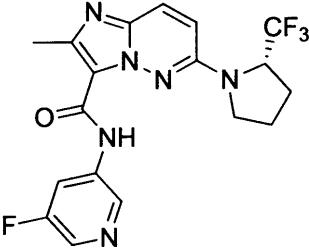
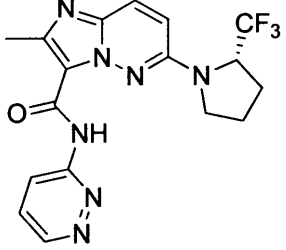
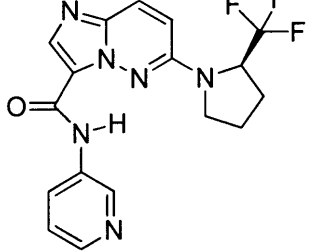
10

20

30

40

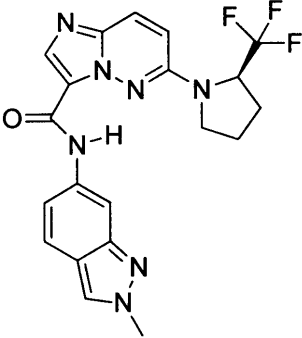
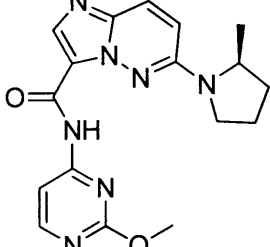
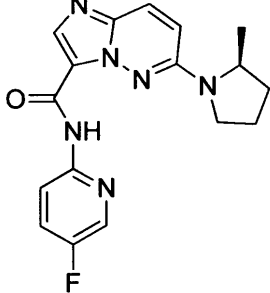
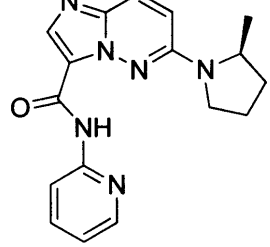
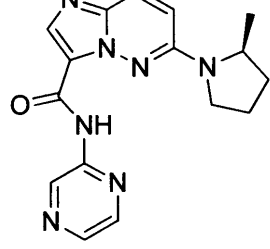
998		
1002		10
1003		20
1004		30
1005		40
1006		

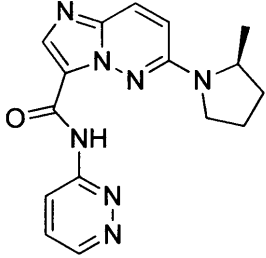
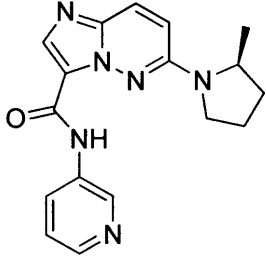
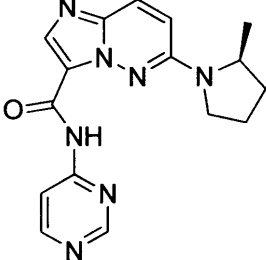
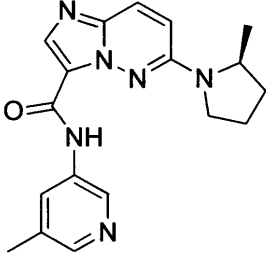
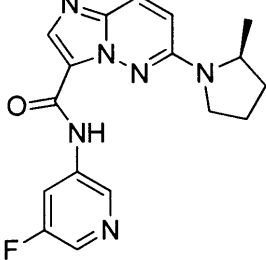
1015	
1016	
1017	
1018	
1019	

10

20

30

1020		10
1051		20
1052		30
1053		40
1054		40

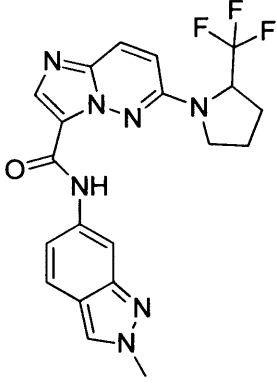
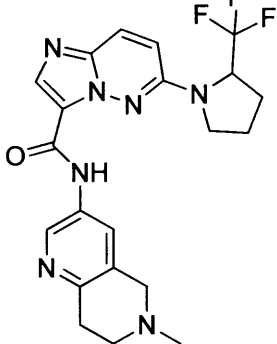
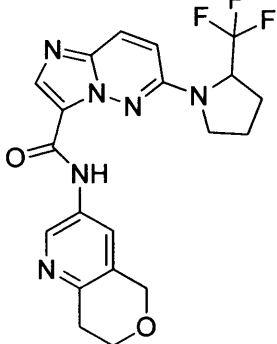
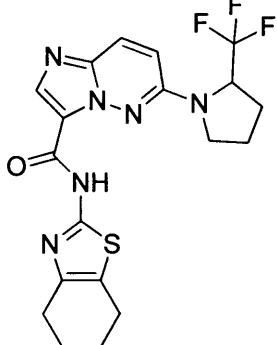
1055	
1056	
1057	
1058	
1059	

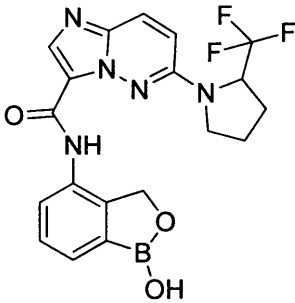
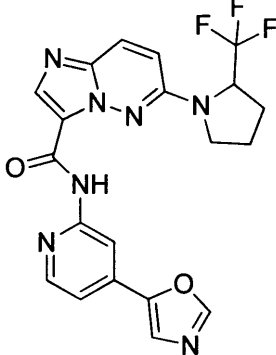
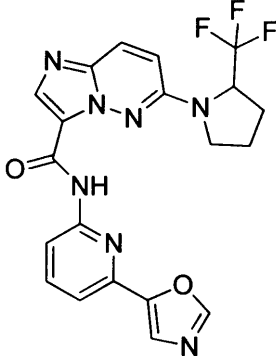
10

20

30

40

1092		10
1094		20
1095		30
1096		40

1097	
1098	
1099	

10

20

30

【請求項 1 2】

薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 3】

インスリン抵抗性、代謝症候群、糖尿病、もしくはこれらの合併症に罹患しているか、罹患しやすい対象の治療のための、または対象のインスリン感受性の増加のための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

40

【0001】

サイレント情報調節因子 (SIR) ファミリーの遺伝子は、古細菌から真核生物にわたる生物のゲノムに存在する高度に保存された遺伝子の群である。コードされた SIR タンパク質は、遺伝子サイレンシングから DNA 修復まで多岐にわたるプロセスに参与している。このファミリーの詳細に特徴づけられた遺伝子は、*S. cerevisiae* SIR 2 であり、酵母接合型、テロメア位置効果、および細胞老化を規定する情報を含む HM 遺伝子座のサイレンシングに参与する。酵母の Sir 2 タンパク質は、ヒストンデアセチラーゼのファミリーに属する。SIR 遺伝子ファミリーのメンバーによりコードされたタンパク質は、250 アミノ酸コアダメイン中で高い配列保存性を示す。サルモネラ・チフィムリウム (*Salmonella typhimurium*) 中の Sir 2 ホモログ、Cob B は、NAD (ニ

50

コチンアミドアデニンジヌクレオチド)依存性ADPリボシルトランスフェラーゼとして作用する。

【0002】

*Sir2*タンパク質は、NADを補助基質として使用するクラスIIIデアセチラーゼである。多くが遺伝子サイレンシングに関与している他のデアセチラーゼとは異なり、*Sir2*は、トリコスタチンA(TSA)などのクラスIおよびIIヒストンデアセチラーゼ阻害剤に反応しない。

【0003】

*Sir2*によるアセチルリジンの脱アセチル化は、NAD加水分解に密接に結び付き、ニコチンアミドおよび新規のアセチルADPリボース化合物を生み出す。*Sir2*のNAD依存性デアセチラーゼ活性はその機能に必須であり、その生物学的役割を酵母中の細胞代謝と結びつけることができる。哺乳動物の*Sir2*ホモログは、NAD依存性ヒストンデアセチラーゼ活性を有する。

10

【0004】

生化学的な研究により、*Sir2*が、ヒストンH3およびH4のアミノ末端尾部を容易に脱アセチル化でき、2' / 3' - O - アセチル - ADP - リボース(OAADPR)およびニコチンアミドを形成することが示された。*SIR2*の追加のコピーを持つ系統は、rDNAサイレンシングの増加および30%長い寿命を示す。*C.エレガンス(C.elegans)* *SIR2*ホモログ、*sir-2.1*、および*D.メラノガスター(D.melanogaster)* *dSir2*遺伝子の追加のコピーが、それらの生物において寿命を延ばすことも示された。これは、*SIR2*依存性の老化の調節経路が進化の初期に起こり、良好に保存されてきたことを意味する。今日では、*Sir2*遺伝子は、生物の健康およびストレス耐性を増進して苦難を生き抜く機会を増すように発達したと考えられている。

20

【0005】

ヒトでは、*Sir2*の保存された触媒ドメインを共有する7つの*Sir2*様遺伝子がある(*SIRT1*~*SIRT7*)。*SIRT1*は、*Sir2*に最も高度な配列類似性を有する核タンパク質である。*SIRT1*は、腫瘍抑制因子p53、細胞シグナル伝達因子NF- κ B、およびFOXO転写因子を含む、複数の細胞標的を脱アセチル化により制御する。

【0006】

*SIRT3*は、原核生物および真核生物において保存されている*SIRT1*のホモログである。*SIRT3*タンパク質は、N末端に位置する独特なドメインにより、ミトコンドリアクリステを標的とする。*SIRT3*は、NAD⁺依存性タンパク質デアセチラーゼ活性を有し、いたるところで、特に代謝活性のある組織中で発現する。ミトコンドリアに移行すると、*SIRT3*は、ミトコンドリアマトリックスプロセッシングペプチダーゼ(MPP)により、より小さい活性のある形態に開裂すると考えられている。

30

【0007】

カロリー制限が健康を増進し哺乳動物の寿命を延ばすことが70年間知られてきた。酵母の寿命も、後生動物の寿命と同様に、低グルコースなどのカロリー制限に似た介入により延びる。*SIR2*遺伝子を欠く酵母とハエが両方とも、カロリー制限される場合、より長くは生きないという発見は、*SIR2*遺伝子が、カロリー制限された食餌の有益な健康効果を媒介している証拠を与える。さらに、酵母のグルコース反応性cAMP(アデノシン3',5'-モノホスフェート)依存性(PKA)経路の活性を低下させる突然変異は、野生型細胞の寿命を延ばしたが、突然変異体の*sir2*株ではそうではなく、*SIR2*が、カロリー制限経路の主な下流成分である可能性を示している。

40

【発明の概要】

【0008】

新規なサーチュイン調節化合物およびその使用の方法が本明細書に提供される。

【0009】

一面において、本発明は、以下に詳細に説明される構造式(I)および(II)のサー

50

チュイン調節化合物を提供する。

【0010】

他の面において、本発明は、サーチュイン調節化合物またはサーチュイン調節化合物を含んでなる組成物を使用する方法を提供する。特定の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、例えば、細胞の寿命を延ばすこと、ならびに多種多様な疾病および疾患、例えば、加齢またはストレスに関する疾病または疾患、糖尿病、肥満、神経変性疾患、化学療法誘発性神経障害、虚血性事象と関連する神経障害、眼の疾病および/または疾患、心血管疾患、血液凝固疾患、炎症、および/または潮紅などの治療および/または予防を含む種々の治療用途に使用できる。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、増加したミトコンドリア活性から利益を得るであろう対象の疾病または疾患を治療するために、筋肉の性能を向上させるために、筋ATPレベルを増加させるために、または低酸素症もしくは虚血と関連する筋組織の損傷を治療もしくは予防するためにも利用できる。他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を減少させるサーチュイン調節化合物は、ストレスに対する細胞感受性増加、アポトーシスの増加、癌の治療、食欲の刺激、および/または体重増加の刺激などを含む種々の治療用途に使用できる。以下にさらに記載されるとおり、前記方法は、薬剤的に有効な量のサーチュイン調節化合物を、その必要のある対象に投与することを含んでなる。

10

【0011】

特定の面において、サーチュイン調節化合物は、単独で、または他のサーチュイン調節化合物または他の治療剤を含む他の化合物と組み合わせても投与してもよい。

20

【発明の具体的説明】

【0012】

1. 定義

本明細書では、以下の用語および語句は、以下に述べる意味を有するものとする。他に定義されない限り、本明細書に使用される技術用語および科学用語は全て、当業者に通常理解されるものと同じ意味を有する。

【0013】

用語「薬剤」は、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的高分子（核酸、抗体、タンパク質もしくはその一部、例えば、ペプチドなど）、または細菌、植物、真菌、もしくは動物（特に哺乳動物）の細胞もしくは組織などの生物学的材料から製造された抽出物を意味するように本明細書で使用される。

30

【0014】

化合物に言及する場合の用語「バイオアベイラブルな」は当分野で認識されており、投与された化合物の量の全てまたは一部が、化合物が投与された対象または患者により吸収され、取り込まれ、または他の方法で生理学的に利用可能にすることができる化合物の形態を意味する。

【0015】

「サーチュインの生物学的活性部分」は、脱アセチル化する能力（「触媒活性」）などの生物学的活性を有するサーチュインタンパク質の一部を意味する。サーチュインの触媒活性のある部分は、サーチュインのコアドメインを含んでなることがある。例えば、NAD⁺結合ドメインおよび基質結合ドメインを包含するジェンバンク受託番号NP__036370を有するSIRT1の触媒活性のある部分は、限定はされないが、ジェンバンク受託番号NM__012238のポリヌクレオチドによりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370のアミノ酸240-664または240-505を含み得る。従って、この領域は、コアドメインと呼ばれることもある。コアドメインと呼ばれることがあるSIRT1の触媒活性のある他の部分は、ジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド834から1394によりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370の約アミノ酸261から447、ジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド777から1532によりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370

40

50

の約アミノ酸242から493、またはジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド813から1538によりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370の約アミノ酸254から495を含む。SIRT1の他の「生物学的活性」部分は、ジェンバンク受託番号NP__036370のアミノ酸62-293または183-225であり、それは、化合物結合部位にとって重要なコアドメインに対してN末端のドメインを含んでなる。

【0016】

用語「伴侶動物(コンパニオンアニマル)」は、ネコおよびイヌを意味する。本明細書では、用語「イヌ(複数可)」は、カニスファミリアリス(Canis familiaris)種の任意のメンバーを意味し、多くの異なる品種がある。用語「ネコ(複数可)」は、イエネコおよびネコ科ネコ属の他のメンバーを含むネコ科の動物を意味する。

10

【0017】

「糖尿病」は、高血糖またはケトアシドーシス、ならびに長期の高血糖状態または耐糖能の低下から生じた慢性の全般的な代謝異常を意味する。「糖尿病」は、その疾病のI型とII型(非インスリン依存性糖尿病またはNIDDM)の形態のどちらも包含する。糖尿病の危険因子には、以下の因子がある：男性で40インチ超または女性で35インチ超の腰回り、130/85mmHg以上の血圧、150mg/dl超の中性脂肪、100mg/dl超の空腹時血糖、または男性で40mg/dl未満、女性で50mg/dl未満の高密度リポタンパク質。

【0018】

20

用語「ED₅₀」は、当分野で認識されている有効な投与量の尺度を意味する。特定の実施形態において、ED₅₀は、その最大の反応または効果の50%を生み出す薬物の投与量、あるいは、単離された組織または細胞などの試験対象物または調製物の50%に所定の反応を生み出す投与量を意味する。用語「LD₅₀」は、当分野で認識されている致死量の尺度を意味する。特定の実施形態において、LD₅₀は、試験対象物の50%に致死性である薬物の投与量を意味する。用語「治療指数」は、LD₅₀/ED₅₀で定義される薬物の治療指数を意味する当分野で認識されている用語である。

【0019】

用語「高インスリン血症」は、血中のインスリンのレベルが正常より高い個人の状態を意味する。

30

【0020】

用語「インスリン抵抗性」は、正常量のインスリンが、インスリン抵抗性を有さない対象における生物学的反応に対して正常以下の生物学的反応を生み出す状態を意味する。

【0021】

本明細書で議論される「インスリン抵抗性疾患」は、インスリン抵抗性により起こるか、またはインスリン抵抗性が一因であるあらゆる疾病または病態を意味する。例には以下がある：糖尿病、肥満、代謝症候群、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、インスリン抵抗性、高血圧(high blood pressure)、高血圧(hypertension)、高血中コレステロール、脂質異常症、高脂血症、脳卒中、冠動脈疾患、または心筋梗塞を含むアテローム硬化性疾患、高血糖症、高インスリン血症および/または高プロインスリン血症、耐糖能異常、インスリン放出遅延、糖尿病性合併症、例えば、冠動脈性心疾患、狭心症、鬱血性心不全、脳卒中、認知症における認知機能、網膜症、末梢神経障害、腎障害、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、数種の癌(子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、および結腸癌)、妊娠の合併症、女性の性と生殖に関する健康の低下(月経不順、不妊、不規則な排卵、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)など)、リポジストロフィー、胆石、胆嚢炎、および胆石症などのコレステロール関連疾患、痛風、閉塞性睡眠時無呼吸、および呼吸器病、変形性関節症、および骨喪失、例えば、特に骨粗鬆症。

40

【0022】

用語「家畜動物」は家畜化された四足動物を意味し、肉および種々の副製品のために育てられるものを含み、例えば、畜牛およびウシ属の他のメンバーを含むウシに類する動物

50

、飼いならされたブタおよびイノシシ属の他のメンバーを含むブタに類する動物、ヒツジおよびヒツジ属の他のメンバーを含むヒツジに類する動物、飼いならされたヤギおよびヤギ属の他のメンバー、荷物運搬用動物としての使用などの特殊な仕事のために育てられる飼いならされた四足動物、例えば、飼いならされたウマおよびウマ科ウマ属の他のメンバーを含むウマに類する動物がある。

【 0 0 2 3 】

用語「哺乳動物」は当分野において公知であり、例示的な哺乳動物には、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタなど）、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、および齧歯動物（例えば、マウスおよびラット）がある。

【 0 0 2 4 】

「肥満の」個人または肥満を患う個人は、一般的に、体格指数（BMI）が少なくとも25またはそれを超える個人である。肥満は、インスリン抵抗性を伴う場合も伴わない場合もある。

【 0 0 2 5 】

用語「非経口投与」および「非経口的に投与された」は当分野で認識されており、腸内および局所投与以外の投与様式を意味し、通常注射によるもので、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、および胸骨内の注射および注入があるがこれらに限定されない。

【 0 0 2 6 】

「患者」、「対象」、「個人」または「宿主」は、どれもヒトまたはヒトではない動物を言う。

【 0 0 2 7 】

用語「薬学的に許容可能な担体」は当分野で認識されており、任意の主題組成物またはその成分の輸送または運搬に関与する、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、カプセル化材料を意味する。各担体は、主題組成物およびその成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容できる」ものでなくてはならない。薬学的に許容可能な担体として機能できる材料のいくつかの例には下記がある：（1）ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類、（2）コーンスターチおよびポテトスターチなどのデンプン類、（3）セルロースならびに、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、およびセルロースアセテートなどのその誘導体、（4）粉末化トラガカント、（5）麦芽、（6）ゼラチン、（7）タルク、（8）ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤、（9）落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油などの油類、（10）プロピレングリコールなどのグリコール、（11）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、（12）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、（13）寒天、（14）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、（15）アルギン酸、（16）パイロジェン除去水、（17）等張性食塩水、（18）リンゲル液、（19）エチルアルコール、（20）リン酸緩衝溶液、および（21）医薬製剤に利用される他の非毒性で適合性のある物質。

【 0 0 2 8 】

用語「予防する」は当分野で認識されており、局所的な再発などの病態（例えば、疼痛）、癌などの疾病、心不全などの症候群複合体、または他の医学的病態に関連して使用される場合、当分野によく理解されており、組成物を服用しない対象に比べて、対象において、医学的病態の症状の頻度を低減し、発症を遅くする組成物の投与を含む。そのため、癌の予防には、例えば、予防的な治療を受け取る患者の集団において、未治療の対照集団に比べて、検出できる癌腫数を減らすこと、および/または未治療の対照集団に対して治療された集団の検出できる癌腫の出現を、例えば、統計的および/または臨床的に有意な量、遅らせることを含む。感染の予防には、例えば、未治療の対照集団に対して治療され

10

20

30

40

50

た集団における感染の診断の数を減らすことおよび/または未治療の対照集団に対して治療された集団における感染の症状の発症を遅延することを含む。疼痛の予防は、例えば、未治療の対照集団に対して治療された集団中の対象により経験される痛覚の大きさを低減するか、あるいは痛覚を遅延することを含む。

【 0 0 2 9 】

用語「予防的な」または「治療的な」治療は当分野で認識されており、宿主への薬物の投与を意味する。それが、望まれない病態（例えば、疾病または宿主動物の望ましくない状態）の臨床徴候の前に投与される場合、その治療は予防的であり、すなわち、それは、宿主を望ましくない病態の発生から保護しており、その一方で、望ましくない病態の徴候の後で投与される場合、その治療は治療的である（すなわち、それは、既存の望ましくない病態またはそれから生じる副作用を少なくし、改善し、または維持することが意図されている）。

10

【 0 0 3 0 】

組成物に関連する用語「パイロジェン除去」は、組成物が投与された対象に有害作用（例えば、刺激、発熱、炎症、下痢、呼吸器の障害、エンドトキシンショックなど）を起こすだるう量でパイロジェンを含まない組成物を意味する。例えば、この用語は、例えばリポ多糖（LPS）などのエンドトキシンを含まないか、または実質的に含まない組成物を包含するものとする。

【 0 0 3 1 】

細胞の「複製寿命」は、個々の「母細胞」により生じた娘細胞の数を意味する。一方で、「暦年齢」または「経時寿命(chronological lifespan)」は、栄養素が奪われたときに非分裂細胞の集団が生存可能なままでいる時間の長さを意味する。細胞または生物に適用される「細胞の寿命を増加させる」または「細胞の寿命を延ばす」は、一つの細胞により生じる娘細胞の数を増やすこと、細胞もしくは生物がストレスに対処し、例えば、DNA、タンパク質に対する損傷と戦う能力を増加させること、および/または細胞もしくは生物が特定の状態、例えばストレス（例えば、ヒートショック、浸透圧ストレス、高エネルギー線、化学的に誘導されたストレス、DNA損傷、不適切な塩のレベル、不適切な窒素レベル、または不適切な栄養素レベル）のもとで生き抜き、生きた状態でより長く存在する能力を増加させることを意味する。寿命は、本明細書に記載される方法を利用して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、または20%から70%、30%から60%、40%から60%またはそれ以上増やすことができる。

20

30

【 0 0 3 2 】

「サーチュイン調節化合物」は、サーチュインタンパク質のレベルを増加させ、および/またはサーチュインタンパク質の少なくとも一つの活性を増加させる化合物を意味する。好ましい実施形態において、サーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質の少なくとも一つの生物学的活性を、少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%、またはそれ以上増加させることがある。サーチュインタンパク質の例示的な生物学的活性には、例えばヒストンおよびp53の脱アセチル化、寿命の延長、ゲノム安定性を増加させること、転写の抑制、および母細胞と娘細胞の間の酸化されたタンパク質の分離の制御がある。

40

【 0 0 3 3 】

「サーチュインタンパク質」は、サーチュインデアセチラーゼタンパク質ファミリー、または好ましくはsir2ファミリーのメンバーを意味し、酵母Sir2（ジェンバンク受託番号P53685）、C.エレガンス(C.elegans)Sir-2.1（ジェンバンク受託番号NP__501912）、およびヒトSIRT1（ジェンバンク受託番号NM__012238およびNP__036370（またはAF083106））およびSIRT2（ジェンバンク受託番号NM__012237、NM__030593、NP__036369、NP__085096、およびAF083107）タンパク質がある。他のファミリーメンバーには、「HST遺伝子」（ホモログオブサーツ（Homologue of Sir two））と称される4つの追加の酵母Sir2様遺伝子HST1、HST2、HST3、およびHST4、な

50

らびに5つの他のヒトの相同な *h S I R T 3*、*h S I R T 4*、*h S I R T 5*、*h S I R T 6*、および *h S I R T 7* (Brachmann et al. (1995) Genes Dev. 9:2888 and Frye et al. (1999) BBRC 260:273)がある。好ましいサーチチェーンは、*S I R T 2*とよりも、*S I R T 1*、すなわち *h S I R T 1*と、かつ/または *S i r 2*とより多く類似性を共有するもの、例えば、*S I R T 3*が有するような、*S I R T 1*に存在し *S I R T 2*に存在しないN末端配列の少なくとも一部を有するメンバーなどである。

【0034】

「*S I R T 1*タンパク質」は、サーチチェーンデアセチラーゼの *s i r 2*ファミリーのメンバーを意味する。特定の実施形態において、*S I R T 1*タンパク質は、酵母 *S i r 2* (ジェンバンク受託番号 P 5 3 6 8 5)、*C.エレガンス* (*C. e l e g a n s*) *S i r - 2 . 1* (ジェンバンク受託番号 NP__5 0 1 9 1 2)、ヒト *S I R T 1* (ジェンバンク受託番号 NM__0 1 2 2 3 8 または NP__0 3 6 3 7 0 (または A F 0 8 3 1 0 6))、ならびにこれらの等価物および断片を含む。他の実施形態において、*S I R T 1*タンパク質は、ジェンバンク受託番号 NP__0 3 6 3 7 0、NP__5 0 1 9 1 2、NP__0 8 5 0 9 6、NP__0 3 6 3 6 9、または P 5 3 6 8 5 に述べられたアミノ酸配列からなる配列、またはその配列から本質的になる配列を含んでなるポリペプチドを含む。*S I R T 1*タンパク質は、ジェンバンク受託番号 NP__0 3 6 3 7 0、NP__5 0 1 9 1 2、NP__0 8 5 0 9 6、NP__0 3 6 3 6 9、または P 5 3 6 8 5 に述べられているアミノ酸配列、ジェンバンク受託番号 NP__0 3 6 3 7 0、NP__5 0 1 9 1 2、NP__0 8 5 0 9 6、NP__0 3 6 3 6 9、または P 5 3 6 8 5 に述べられており、1から約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75以上の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列、ジェンバンク受託番号 NP__0 3 6 3 7 0、NP__5 0 1 9 1 2、NP__0 8 5 0 9 6、NP__0 3 6 3 6 9、または P 5 3 6 8 5 に少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列の全てまたは一部を含んでなるポリペプチドおよびこれらの機能的断片を含む。本発明のポリペプチドは、ジェンバンク受託番号 NP__0 3 6 3 7 0、NP__5 0 1 9 1 2、NP__0 8 5 0 9 6、NP__0 3 6 3 6 9、または P 5 3 6 8 5 のホモログ(例えば、オルソログおよびパラログ)、バリエーション、または断片も含む。

【0035】

本明細書では、「*S I R T 2*タンパク質」、「*S I R T 3*タンパク質」、「*S I R T 4*タンパク質」、「*S I R T 5*タンパク質」、「*S I R T 6*タンパク質」、および「*S I R T 7*タンパク質」は、特におよそ275アミノ酸保存触媒ドメインにおいて *S I R T 1*タンパク質に相同な、他の哺乳動物、例えば、ヒトのサーチチェーンデアセチラーゼタンパク質を意味する。例えば、「*S I R T 3*タンパク質」は、*S I R T 1*タンパク質に相同なサーチチェーンデアセチラーゼタンパク質ファミリーのメンバーを意味する。特定の実施形態において、*S I R T 3*タンパク質は、ヒト *S I R T 3* (ジェンバンク受託番号 A A H 0 1 0 4 2、NP__0 3 6 3 7 1、または NP__0 0 1 0 1 7 5 2 4) およびマウス *S I R T 3* (ジェンバンク受託番号 NP__0 7 1 8 7 8) タンパク質、ならびにこれらの等価物および断片を含む。他の実施形態において、*S I R T 3*タンパク質は、ジェンバンク受託番号 A A H 0 1 0 4 2、NP__0 3 6 3 7 1、NP__0 0 1 0 1 7 5 2 4、または NP__0 7 1 8 7 8 に述べられたアミノ酸配列からなる配列、またはその配列から本質的になる配列を含んでなるポリペプチドを含む。*S I R T 3*タンパク質は、GenBank 受託番号 A A H 0 1 0 4 2、NP__0 3 6 3 7 1、NP__0 0 1 0 1 7 5 2 4、または NP__0 7 1 8 7 8 に述べられたアミノ酸配列、ジェンバンク受託番号 A A H 0 1 0 4 2、NP__0 3 6 3 7 1、NP__0 0 1 0 1 7 5 2 4、または NP__0 7 1 8 7 8 に述べられ、1から約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75以上の保存的アミノ酸置換を有するアミノ酸配列、ジェンバンク受託番号 A A H 0 1 0 4 2、NP__0 3 6 3 7 1、NP__0 0 1 0 1 7 5 2 4、または NP__0 7 1 8 7 8 に少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一であるアミノ酸配列の全てまたは一部を含んでなるポリペプチドおよびその機能的断片を含む。本発明のポリペ

チドは、ジェンバンク受託番号 A A H 0 1 0 4 2、N P _ 0 3 6 3 7 1、N P _ 0 0 1 0 1 7 5 2 4、または N P _ 0 7 1 8 7 8 のホモログ（例えば、オルソログおよびパラログ）、バリエーション、または断片も含む。特定の実施形態において、S I R T 3 タンパク質は、ミトコンドリアマトリックスプロセッシングペプチダーゼ（M P P）および/またはミトコンドリア中間体ペプチダーゼ（M I P）による切断により生じる S I R T 3 タンパク質の断片を含む。

【 0 0 3 6 】

本明細書での用語「立体異性体(steroisomer)」は当分野で認識されており、同じ分子構成を有しその原子群の空間における三次元(three-diemnsional)配置のみが異なる二つ以上の異性体のいずれかを意味する。本明細書において化合物または化合物の種類の説明に使用される場合、立体異性体は、化合物の任意の部分または化合物全体を含む。例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマーは立体異性体である。

10

【 0 0 3 7 】

用語「全身投与」および「全身的に投与される」は当分野で認識されており、主題組成物、治療薬、または他の物質の腸内または非経口の投与を意味する。

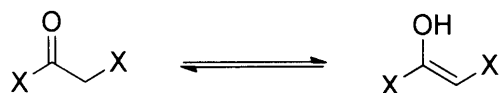
【 0 0 3 8 】

本明細書での用語「互変異性体」は当分野で認識されており、互変異性の結果として存在し得る可能な択一的構造のいずれかを意味し、ある構造が、特に酸素に結合した水素の位置に関連して、二つ以上の構造的な配置に存在し得る構造異性の一形態を意味する。本明細書において、化合物または化合物の種類の説明に使用される場合、「互変異性体」が容易に相互変換可能であり、平衡に存在していることがさらに理解される。例えば、ケトおよびエノール互変異性体は、ある所与の状態またはある組の状態に対して平衡位置により決定される比率で存在する：

20

【 0 0 3 9 】

【化1】



【 0 0 4 0 】

用語「治療剤」は当分野で認識されており、対象中で局所的または全身的に作用する生物学的、生理学的、または薬理的に活性のある物質を意味する。前記用語は、疾病の診断、治癒、緩和、治療、もしくは予防において、または動物もしくはヒトにおいて所望の肉体的もしくは精神的な発達および/もしくは状態の増進において使用を意図される任意の物質も意味する。

30

【 0 0 4 1 】

用語「治療効果」は当分野で認識されており、薬理的に活性のある物質により起こる、動物、特に哺乳動物、さらに特にヒトにおける、有益な局所的または全身的な効果を意味する。語句「治療上有効な量」は、任意の治療に適用可能な適度なベネフィット/リスク比で、いくらかの望まれる局所または全身性効果を生み出すそのような物質の量を意味する。そのような物質の治療上有効な量は、治療される対象および疾病状態、対象の体重および年齢、疾病状態の重症度、投与の方法などにより変わるだろうが、当業者により容易に決定できる。例えば、本明細書に記載される特定の組成物は、そのような治療に適用可能な適度なベネフィット/リスク比で望まれる効果を生み出すのに十分な量で投与することができる。

40

【 0 0 4 2 】

病態または疾病を「治療すること」は、治癒ならびに病態または疾病の少なくとも一つの症状の改善を意味する。

【 0 0 4 3 】

用語「視力障害」は減少した視力を意味し、多くの場合、治療しても（例えば、手術）

50

部分的にしか元に戻らないか、または元に戻らない。特に重症の視力障害は「失明」または「視力喪失」と称され、視力の完全な喪失、矯正レンズにより改善できない20/200より悪い視力、または直径20°（半径10°）未満の視野を意味する。

【0044】

2. 化合物

一面において、本発明は、例えば、加齢またはストレスに関連する疾病または疾患、糖尿病、肥満、神経変性疾患、眼の疾病および疾患、心血管疾患、血液凝固疾患、炎症、癌、および/または潮紅などを含む多種多様な疾病および疾患を治療および/または予防するための新規な化合物を提供する。サーチウインタパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物などの主題化合物は、増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう対象の疾病または疾患の治療のために、筋肉の性能を向上させるために、筋ATPレベルを増加させるために、または低酸素症もしくは虚血と関連する筋組織の損傷を治療もしくは予防するためにも利用できる。本明細書に開示される化合物は、本明細書に開示される医薬組成物および/または一つ以上の方法における使用に好適になり得る。

10

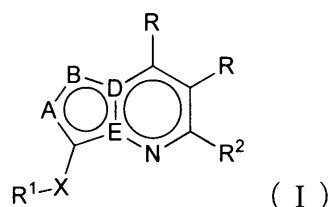
【0045】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、下記構造式(I)により表される化合物またはその塩である：

【0046】

【化2】

20



(式中、

DとEの一方がNであり、他方はCであり、かつ

DがNである場合、AとBの一方はNであり、他方はCRであり、かつ

30

EがNである場合、BはNであり、AはNまたはCRであり、

各Rは、水素、ハロ、OH、C₁-C₄アルキル、ハロ置換C₂-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ置換C₁-C₄アルキル、ヒドロキシ置換C₁-C₈アルキル、OR³、O-(C₁-C₄アルキル)-OR³、S-(C₁-C₂アルキル)、S-(ハロ置換C₁-C₄アルキル)、N(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)₂、N(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)₂、N(C₁-C₄アルキル)(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)、N(C₁-C₄アルキル)(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)、N(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)、C₅-C₇シクロアルキル、および4~8員の非芳香族複素環から独立して選択され、EとAの一方または両方がNである場合、Rは、さらに、ハロ置換メチルおよびC₃-C₄シクロアルキルから選択することができ、

40

R¹は、芳香族複素環または縮合炭素環であり、ここでR¹は、ハロ、C₁-C₄アルキル、ハロ置換C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ置換C₁-C₄アルキル、ヒドロキシ置換C₁-C₈アルキル、O-R³、O-(C₁-C₄アルキル)-OR³、=O、C₃-C₇シクロアルキル、SO₂R³、S-R³、(C₁-C₄アルキル)-N(R³)(R³)、N(R³)(R³)、O-(C₁-C₄アルキル)-N(R³)(R³)、O-(C₀-C₄アルキル)-CR³R³-(C₀-C₄アルキル)、(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R³)(R³)、C(=O)-N(R³)(R³)、(C₁-C₄アルキル)-C(=O)-N(R³)(R³)、O-(C₀-C₄アルキル)-CR^xR^x-(C₀-C₄アルキル)、CR^xR^x、フェニル

50

、O-フェニル、第2の複素環、O-(第2の複素環)、3,4-メチレンジオキシ、八口置換3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシ、および八口置換3,4-エチレンジオキシから独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、ここでR¹の任意のフェニル、飽和複素環、または第2の複素環置換基は、八口、C_N、C₁-C₄アルキル、八口置換C₁-C₄アルキル、O-(八口置換C₁-C₄アルキル)、O-(C₁-C₄アルキル)、S-(C₁-C₄アルキル)、およびS-(八口置換C₁-C₄アルキル)から独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、

R²は炭素環または複素環であり、ここでR²は、八口、C_N、C₁-C₄アルキル、八口置換C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ置換C₁-C₄アルキル、ヒドロキシ置換C₁-C₈アルキル、O-R³、O-(C₁-C₄アルキル)-OR³、=O、C₃-C₇シクロアルキル、SO₂R³、S-R³、(C₁-C₄アルキル)-N(R³)(R³)、N(R³)(R³)、O-(C₁-C₄アルキル)-N(R³)(R³)、O-(C₀-C₄アルキル)-CR³R³-(C₀-C₄アルキル)、(C₁-C₄アルキル)-O-(C₁-C₄アルキル)-N(R³)(R³)、C(=O)-N(R³)(R³)、(C₁-C₄アルキル)-C(=O)-N(R³)(R³)、O-フェニル、O-(第2の複素環)、3,4-メチレンジオキシ、八口置換3,4-メチレンジオキシ、3,4-エチレンジオキシ、および八口置換3,4-エチレンジオキシから独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、EがNである場合、R²の置換基は、さらに、第2の複素環から選択することができ、DとAの両方がNである場合、R²の置換基は、さらに、フェニルおよび第2の複素環から選択することができ、ここでR²の任意のフェニル、飽和複素環、または第2の複素環置換基は、八口、C_N、C₁-C₄アルキル、八口置換C₁-C₄アルキル、O-(八口置換C₁-C₄アルキル)、O-(C₁-C₄アルキル)、S-(C₁-C₄アルキル)、およびS-(八口置換C₁-C₄アルキル)から独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、

各R³は、水素ならびにOH、-O-(C₁-C₄アルキル)、八口、NH₂、NH(C₁-C₄アルキル)、N(C₁-C₄アルキル)₂、NH(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)、NH(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)、N(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)、N(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)₂、およびN(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)₂の一つ以上により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルから独立して選択されるか、または

二つのR³は、それらが結合している窒素または炭素原子と共に、N、S、S(=O)、S(=O)₂、およびOから独立して選択される一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよい4~8員の飽和複素環を形成し、ここで二つのR³により形成される複素環は、任意の炭素原子で、OH、八口、C₁-C₄アルキル、八口置換C₁-C₄アルキル、NH₂、NH(C₁-C₄アルキル)、N(C₁-C₄アルキル)₂、O(C₁-C₄アルキル)、NH(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)、N(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)₂、N(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)(ヒドロキシ置換C₁-C₄アルキル)、NH(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)、またはN(メトキシ置換C₁-C₄アルキル)₂の一つ以上により置換されていてもよく、任意の置換可能な窒素原子で、C₁-C₄アルキルまたは八口置換C₁-C₄アルキルにより置換されていてもよく、

二つのR^xはそれらが結合する炭素原子と共に、N、S、S(=O)、S(=O)₂、およびOから独立して選択される1または二つのヘテロ原子を含んでいてもよい4~8員の炭素環または複素環を形成し、ここで前記炭素環または複素環は、任意の炭素原子で、OH、八口、C₁-C₄アルキル、八口置換C₁-C₄アルキル、NH₂、およびN(R³)(R³)により置換されていてもよく、任意の置換可能な窒素原子で、C₁-C₄アルキルまたは八口置換C₁-C₄アルキルにより置換されていてもよく、かつ

DがNであり、AがCRであり、BがNである場合、Xは、C(=O)-NH-†、NH-C(=O)-†、S(=O)-NH-†、S(=O)₂-NH-†、およびNH-C(=O)-O-CR⁴R⁵-†から選択され、かつ

10

20

30

40

50

EがNであり、BがNであり、AがNまたはCRである場合、Xは、 $C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-$ †、 $S(=O)-NH-$ †、 $S(=O)_2-NH-$ †、 $NH-C(=S)-$ †、 $C(=S)-NH-$ †、 $NH-S(=O)-$ †、 $NH-S(=O)_2-$ †、 $NH-S(=O)_2-NR^4-$ †、 $NR^4-S(=O)_2-NH-$ †、 $NH-C(=O)-O-$ †、 $O-C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-NR^4-$ †、 $NR^4-C(=O)-NH-$ †、 $CH_2-NH-C(=O)-$ †、 $NH-C(=S)-CR^4R^5-$ †、 $CR^4R^5-C(=S)-NH-$ †、 $NH-S(=O)-CR^4R^5-$ †、 $CR^4R^5-S(=O)-NH-$ †、 $NH-S(=O)_2-CR^4R^5-$ †、 $CR^4R^5-S(=O)_2-NH-$ †、 $CR^4R^5-O-C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-CR^4R^5-$ †、 $NH-C(=O)-CR^4R^5-NH-$ †、 $CR^4R^5-NH-C(=O)-O-$ †、および $NH-C(=O)-O-CR^4R^5-$ から選択され、かつ

10

DがNであり、AがNであり、BがCRである場合、Xは、 $C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-$ †、 $NH-CR^4R^5-$ †、 $C(=O)-NH-CR^4R^5-$ †、 $S(=O)-NH-$ †、 $S(=O)_2-NH-$ †、 CR^4R^5-NH- †、 $NH-C(=O)-O-CR^4R^5-$ †、 $NH-$ †、 $NH-C(=S)-$ †、 $C(=S)-NH-$ †、 $NH-S(=O)-$ †、 $NH-S(=O)_2-$ †、 $NH-S(=O)_2-NR^4-$ †、 $NR^4-S(=O)_2-NH-$ †、 $NH-C(=O)-O-$ †、 $O-C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-NR^4-$ †、 $NR^4-C(=O)-NH-$ †、 $CR^4R^5-NH-C(=O)-$ †、 $NH-C(=S)-CR^4R^5-$ †、 $CR^4R^5-C(=S)-NH-$ †、 $NH-S(=O)-CR^4R^5-$ †、 $CR^4R^5-S(=O)-NH-$ †、 $NH-S(=O)_2-CR^4R^5-$ †、 $CR^4R^5-S(=O)_2-NH-$ †、 $CR^4R^5-O-C(=O)-NH-$ †、 $NH-C(=O)-CR^4R^5-$ †、 $NH-C(=O)-CR^4R^5-NH-$ †、および $CR^4R^5-NH-C(=O)-O-$ †から選択され、ここで

20

†は、Xが R^1 に結合する位置を表し、かつ

各 R^4 および R^5 は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 CF_3 、および(C_1-C_3 アルキル) CF_3 から独立して選択される)。

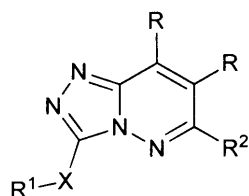
【0047】

特定の実施形態において、EおよびBは両方ともNである。特別な実施形態において、E、B、およびAはNである。そのような実施形態において、構造式(I)の化合物は、構造式(Ia)により表される：

30

【0048】

【化3】



(Ia)

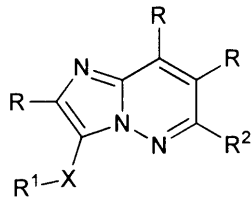
【0049】

他の実施形態において、EおよびBはNであり、AはCRである。そのような実施形態において、構造式(I)の化合物は、構造式(Ib)により表される：

【0050】

40

【化4】



(I b)

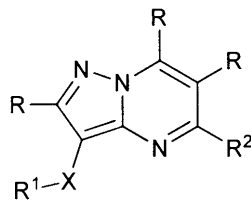
【0051】

10

特定の実施形態において、DおよびBは両方ともNであり、AはCRである。そのような実施形態において、構造式(I)の化合物は、構造式(Ic)により表される：

【0052】

【化5】



(I c)

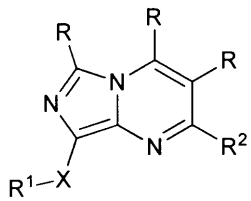
20

【0053】

特定の実施形態において、DおよびAは両方ともNであり、BはCRである。そのような実施形態において、構造式(I)の化合物は、構造式(Id)により表される：

【0054】

【化6】



(I d)

30

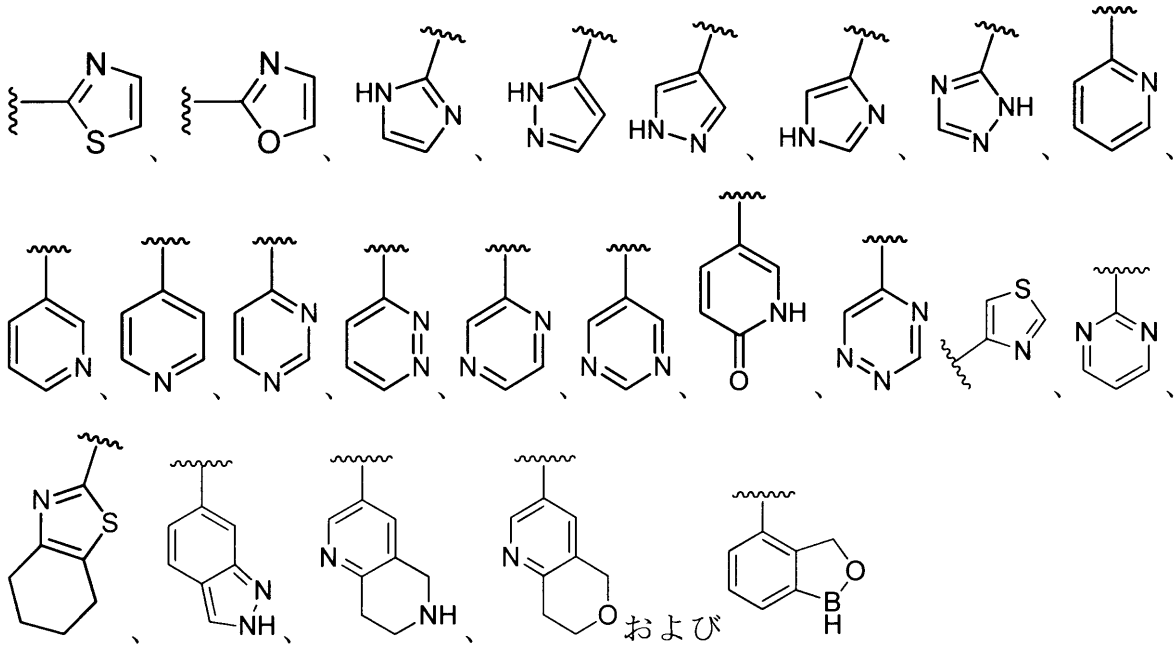
【0055】

構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)のいずれでも、各出現でのRは、水素、C₁-C₄アルキル、および4~8員の非芳香族複素環から選択されるものなど、水素、ハロ、C₁-C₄アルキル、O-R³、4~8員の非芳香族複素環から選択してよい。構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)のいずれでも、R¹は、ピリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピラゾール、トリアゾール、イミダゾール、ピラジン、およびピリダジンなどの、置換されていてもよい芳香族複素環から選択してよい。構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)のいずれでも、R¹は、置換されていてもよい

40

【0056】

【化7】



から選択してよい。

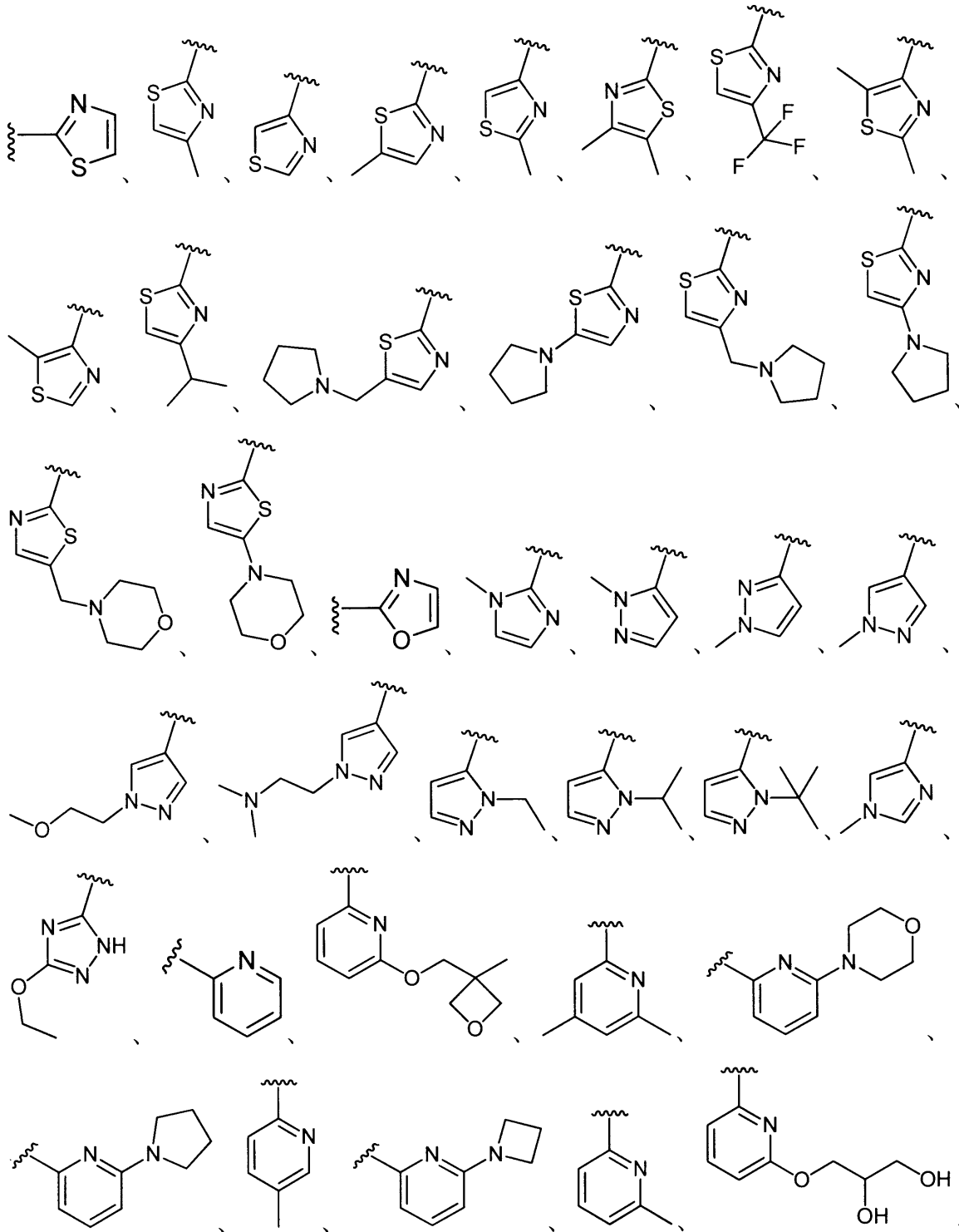
20

【0057】

構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(I d)のいずれでも、R¹は

【0058】

【化 8】

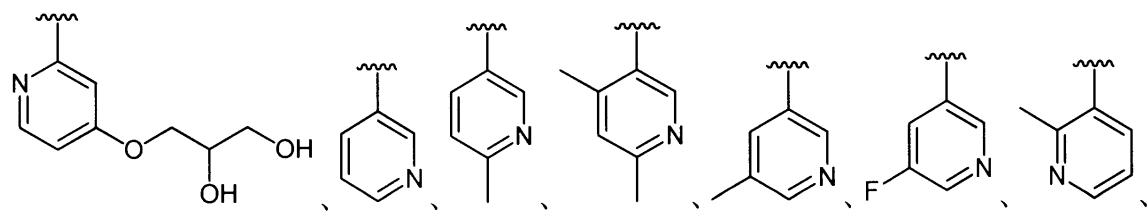
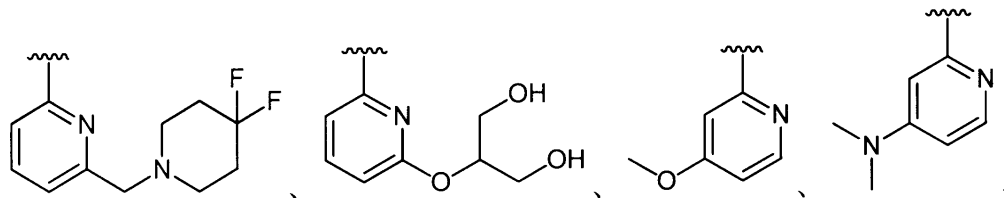
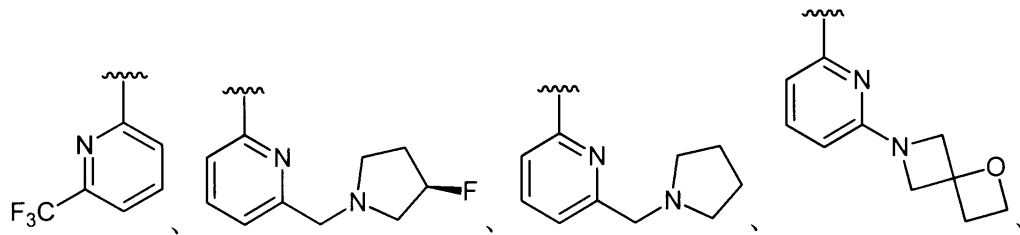
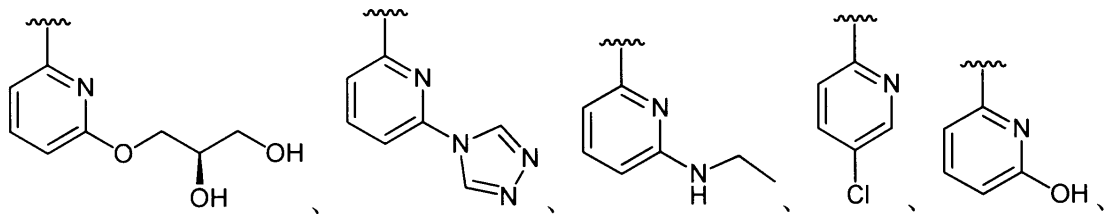
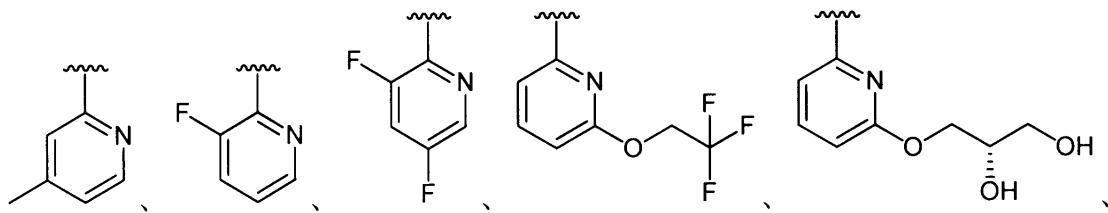
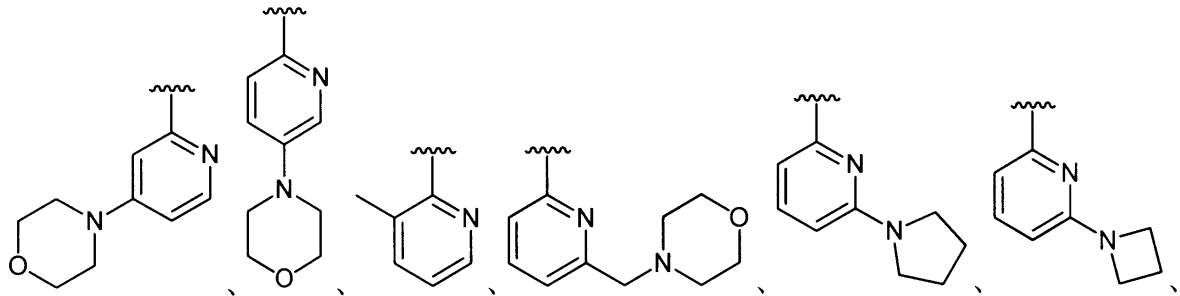
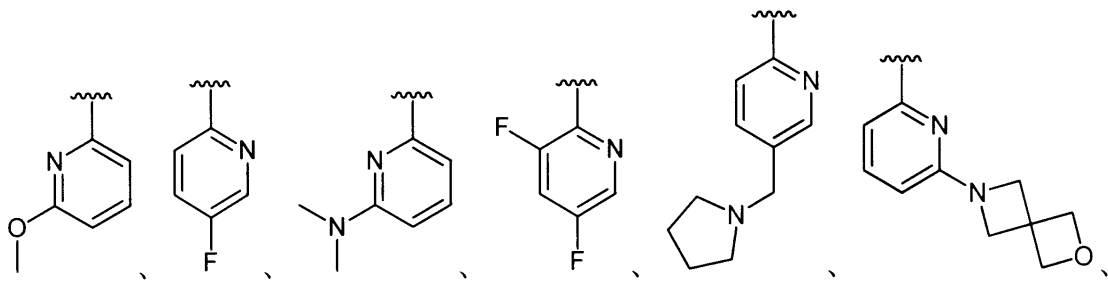


10

20

30

40

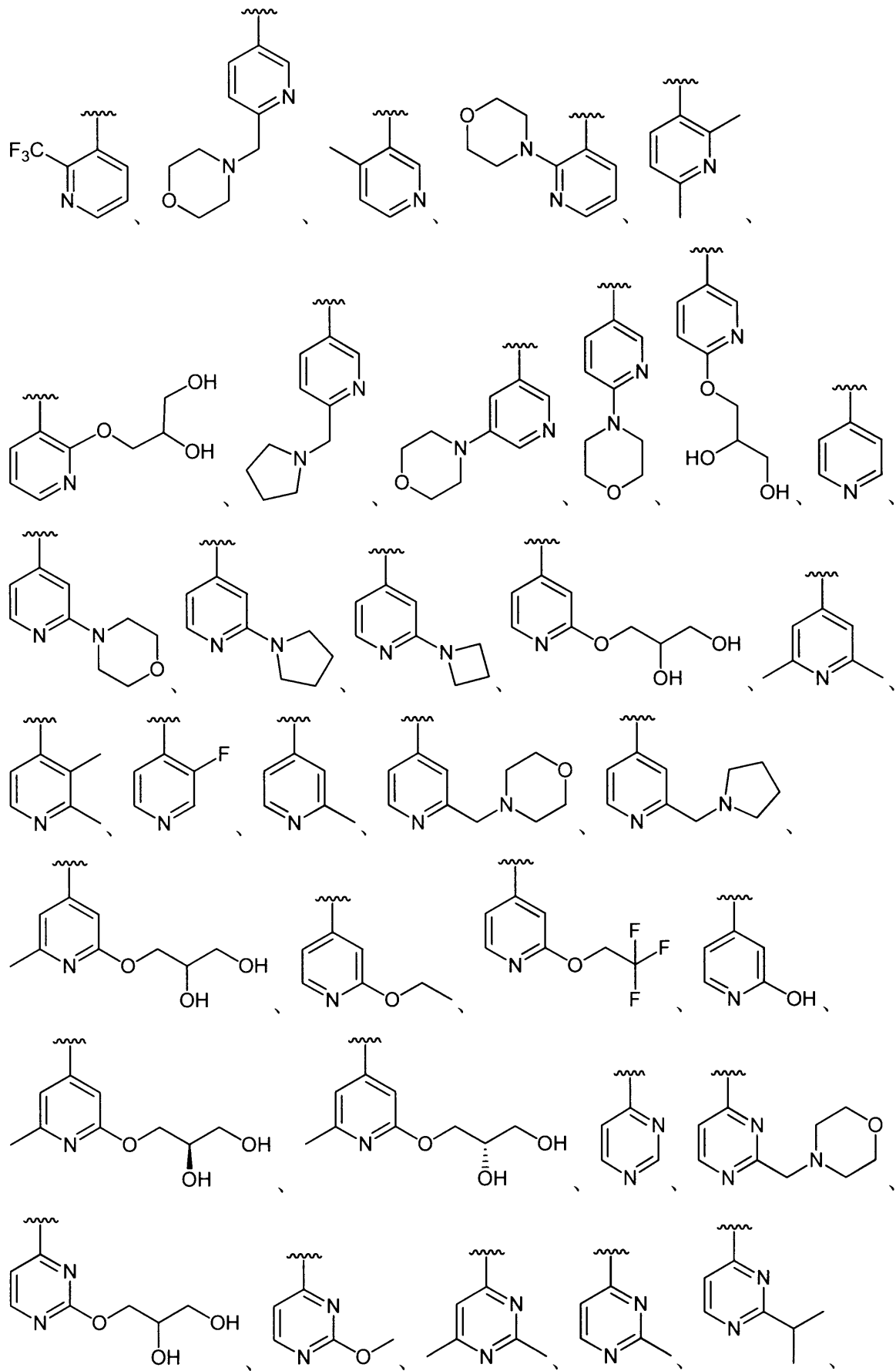


10

20

30

40

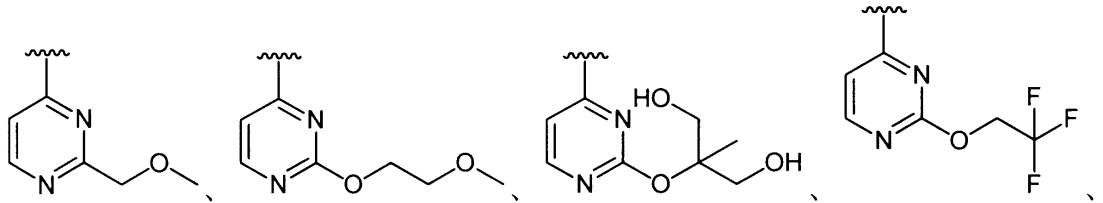
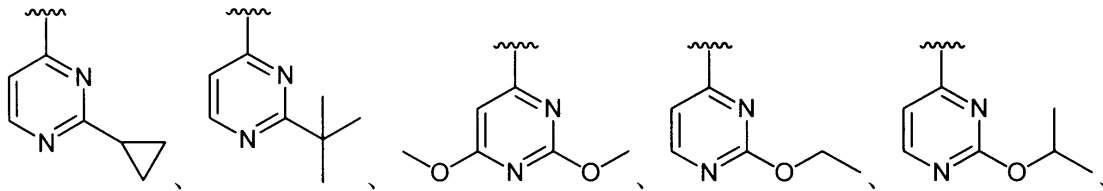


10

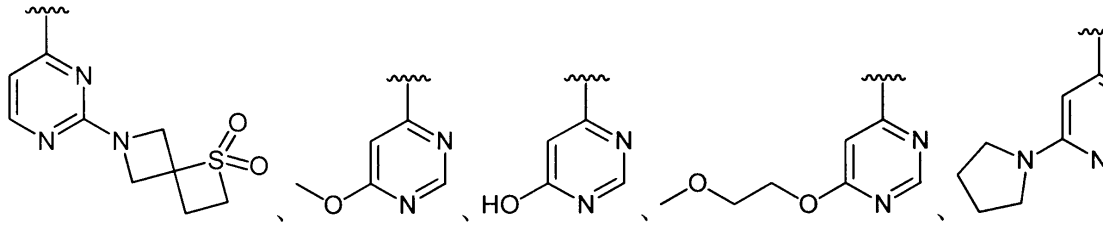
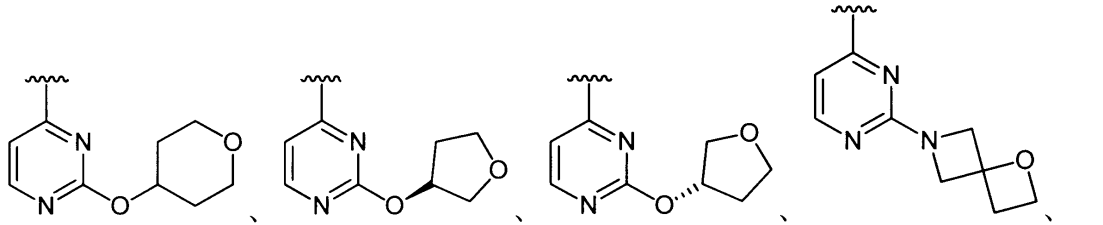
20

30

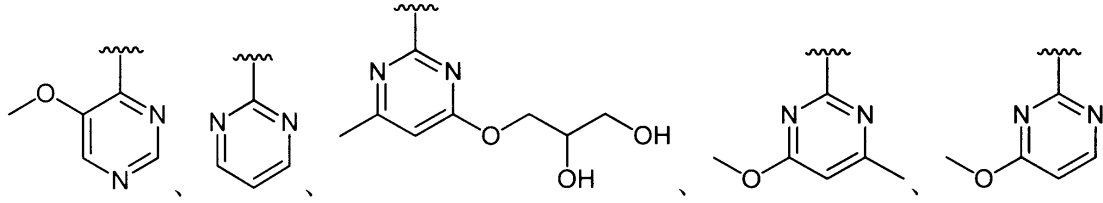
40



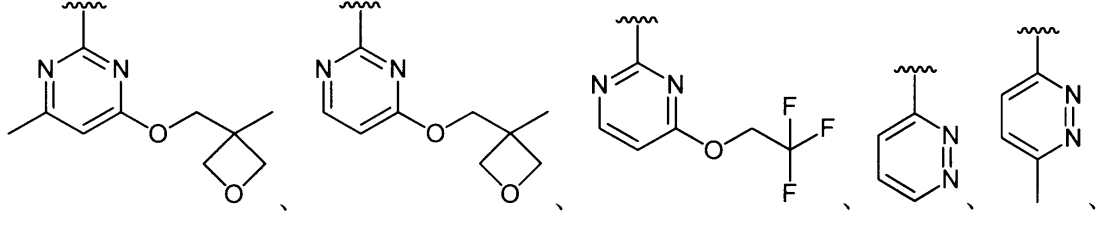
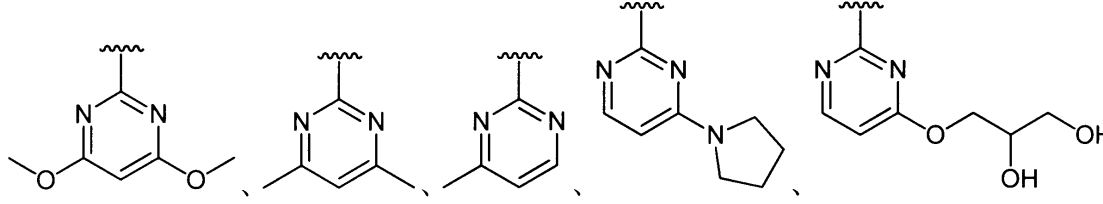
10



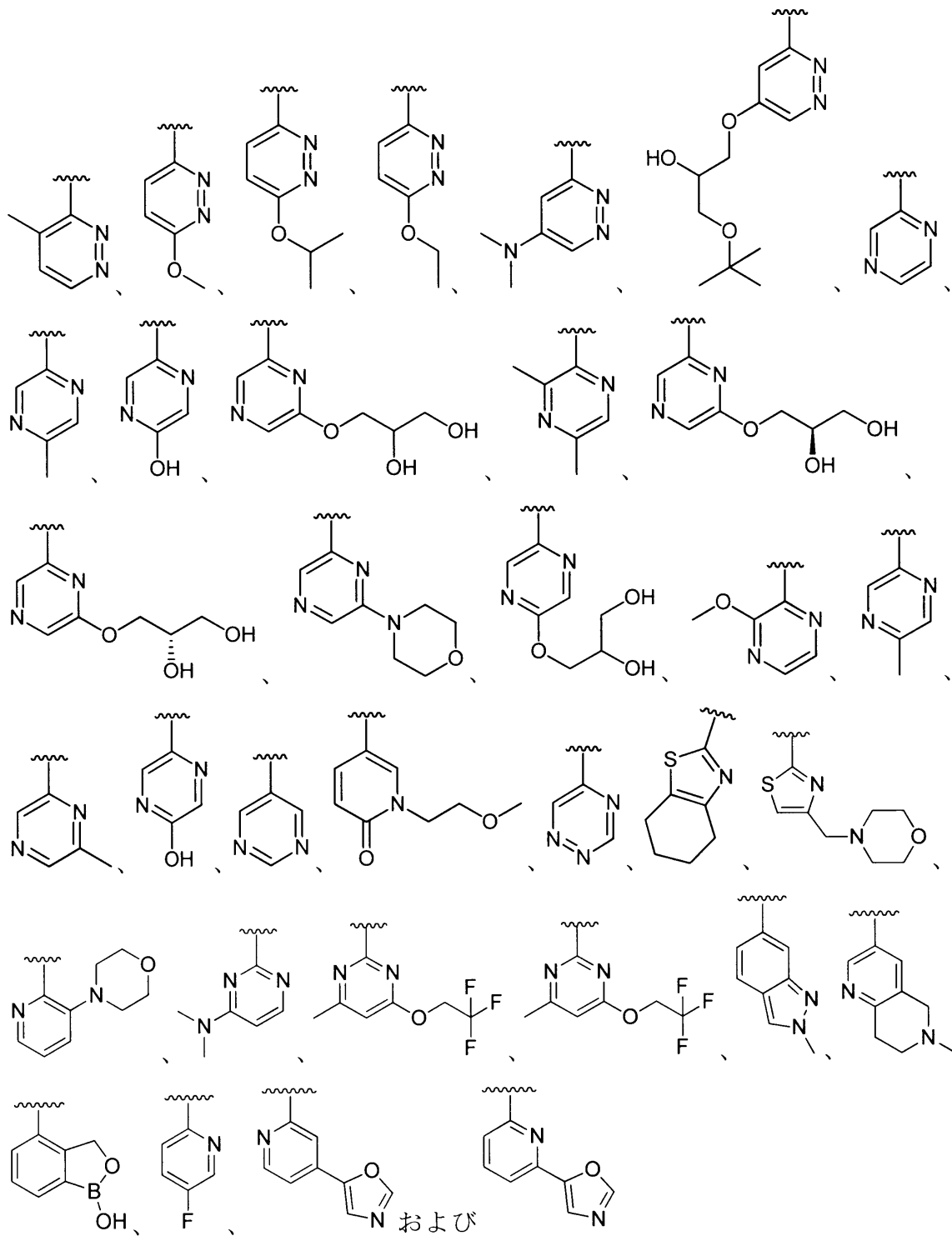
20



30



40



10

20

30

40

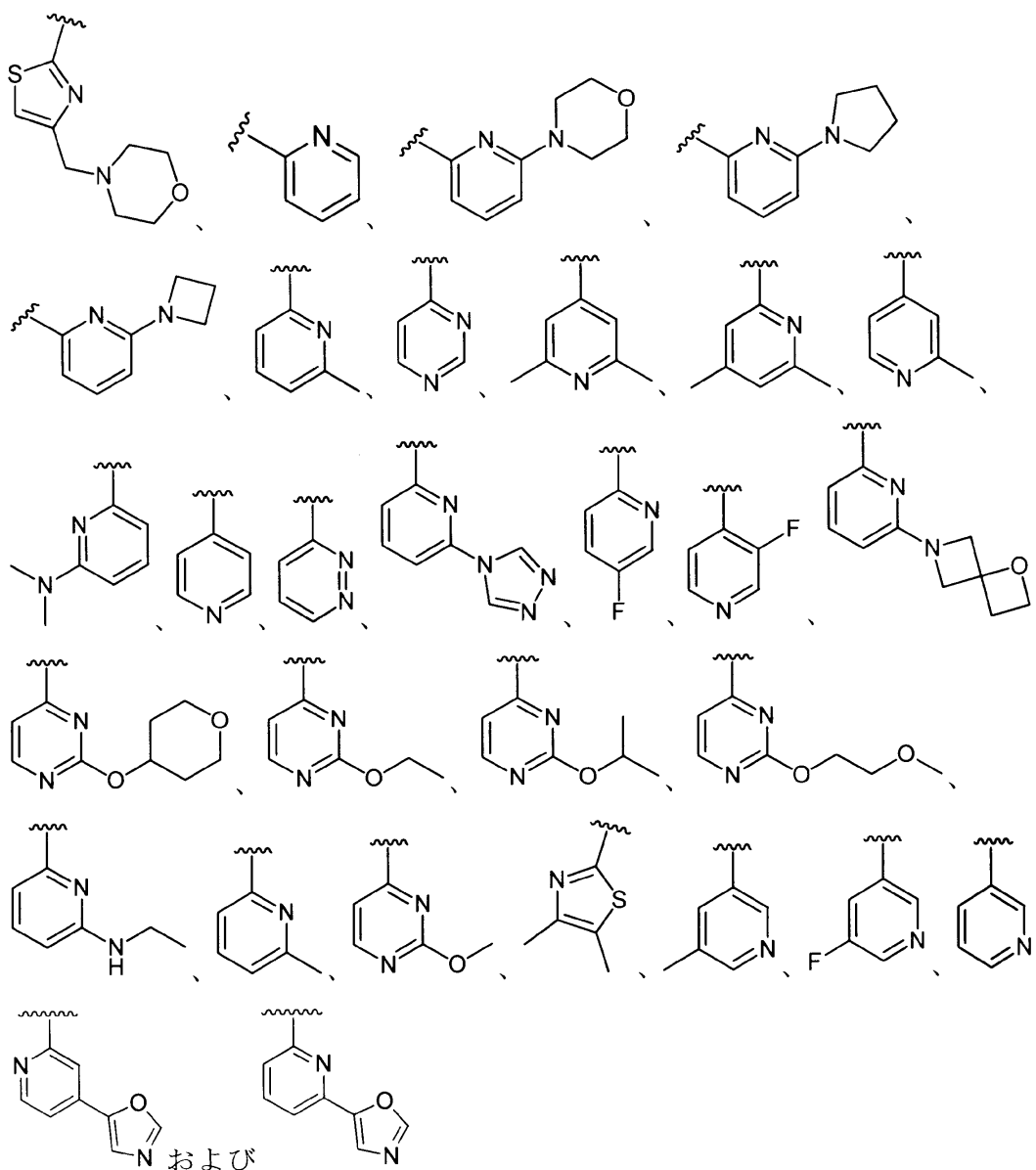
から選択してよい。

【0059】

より特別な実施形態において、R¹は

【0060】

【化9】



10

20

30

から選択される。

【0061】

構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(I d)のいずれでも、 R^2 は、置換されていてもよい炭素環および任意に置換されていてもよい非芳香族複素環から選択してよい。特に、 R^2 は、置換されていてもよい芳香族炭素環および置換されていてもよい非芳香族複素環から選択してよい。構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(I d)のいずれでも、 R^2 は、置換されていてもよい非芳香族炭素環および置換されていてもよい非芳香族複素環から選択してよい。例えば、 R^2 は置換されていてもよい非芳香族複素環から選択してよく、 R^2 は、 R^2 の窒素原子により化合物の残部に結合してよい。

40

【0062】

構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(I d)のいずれでも、 R^2 は、フェニルなどで置換されていてもよい芳香族炭素環から選択してよい。構造式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(I d)のいずれでも、 R^2 は、置換されていてもよい非芳香族複素環、例えば、ピロリジン、ペリリジン、およびアゼチジンなどの窒素含有複素環から選択してよい。

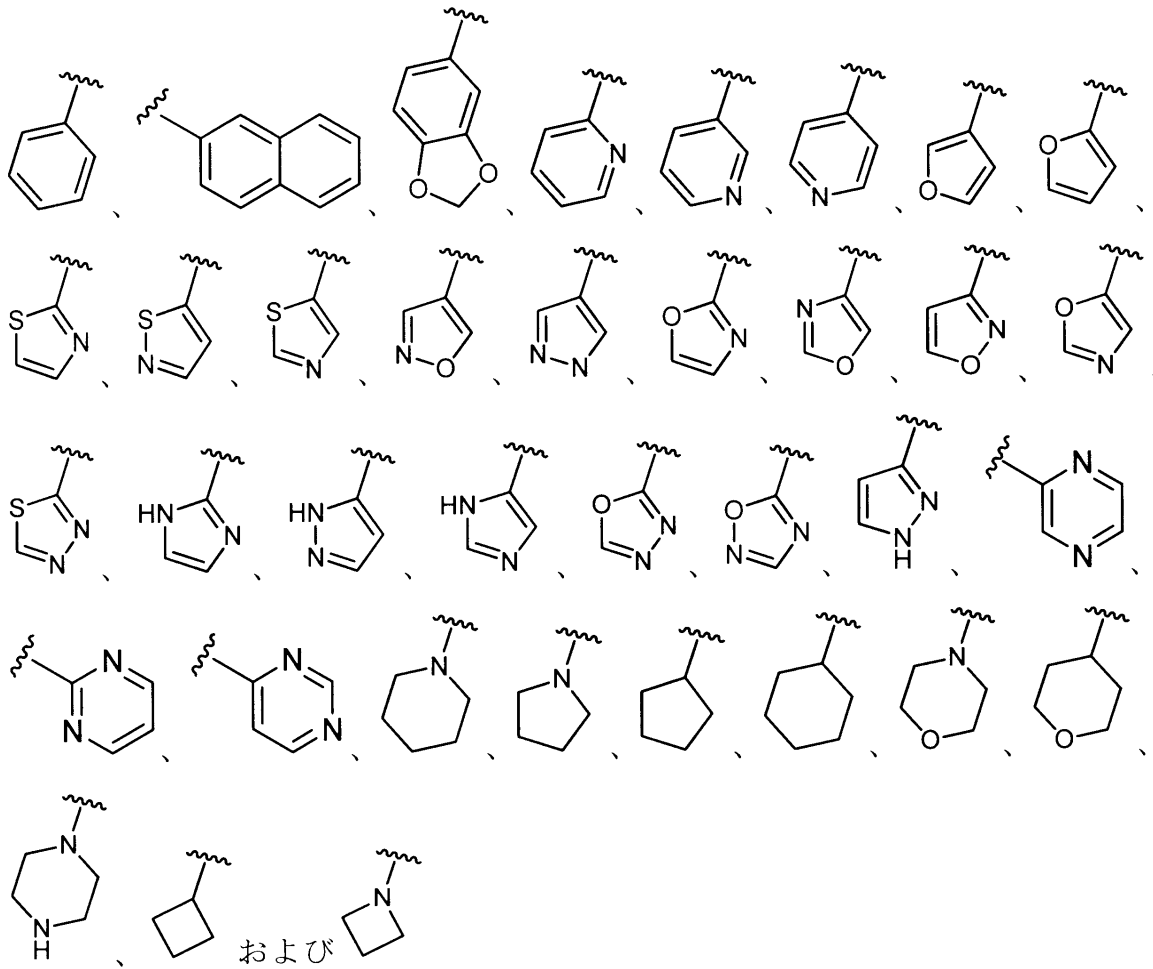
【0063】

50

構造式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、または (I d) のいずれでも、R² は、置換されていてもよい

【0064】

【化10】



10

20

30

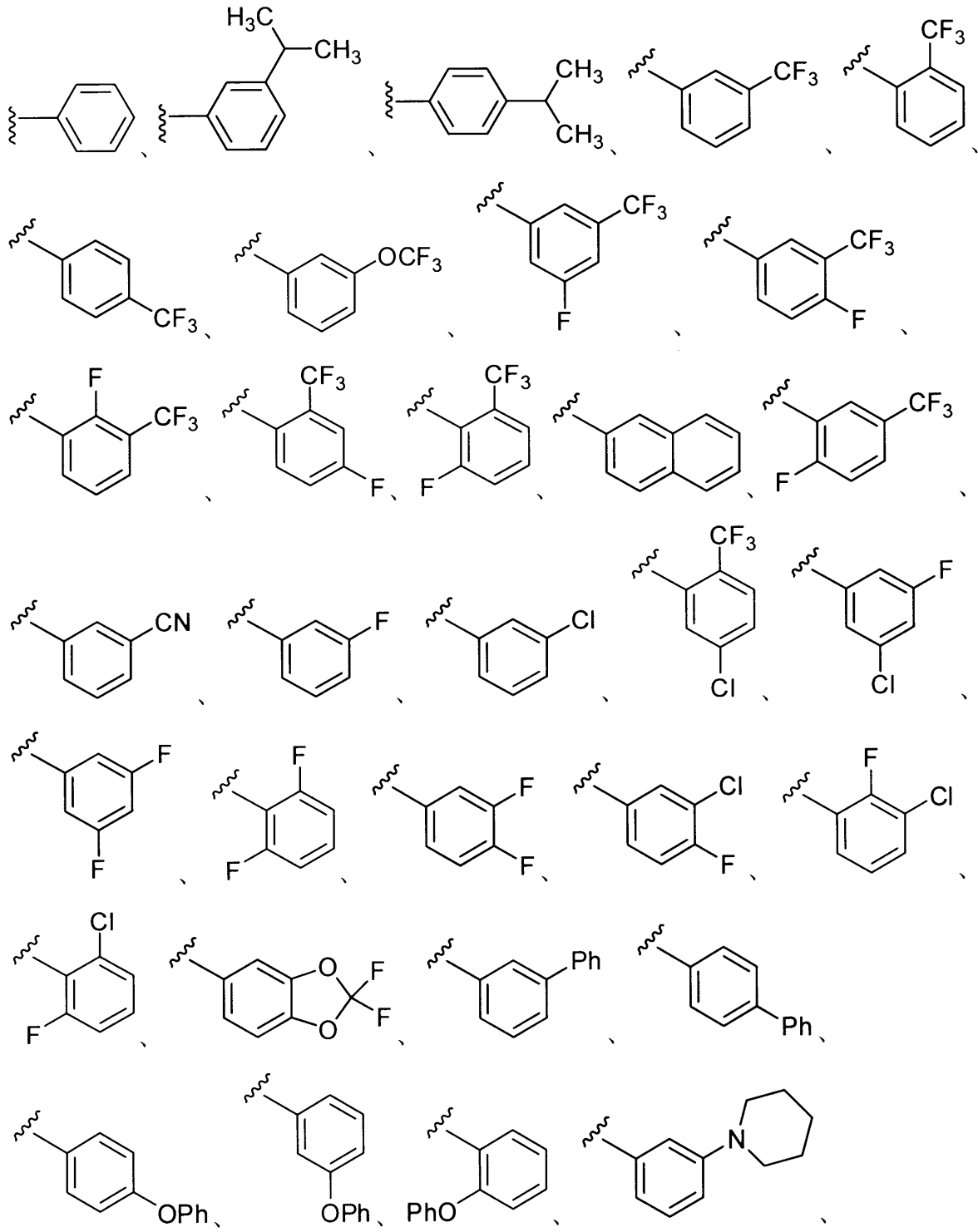
から選択してよい。

【0065】

特に、R² は、

【0066】

【化 1 1】

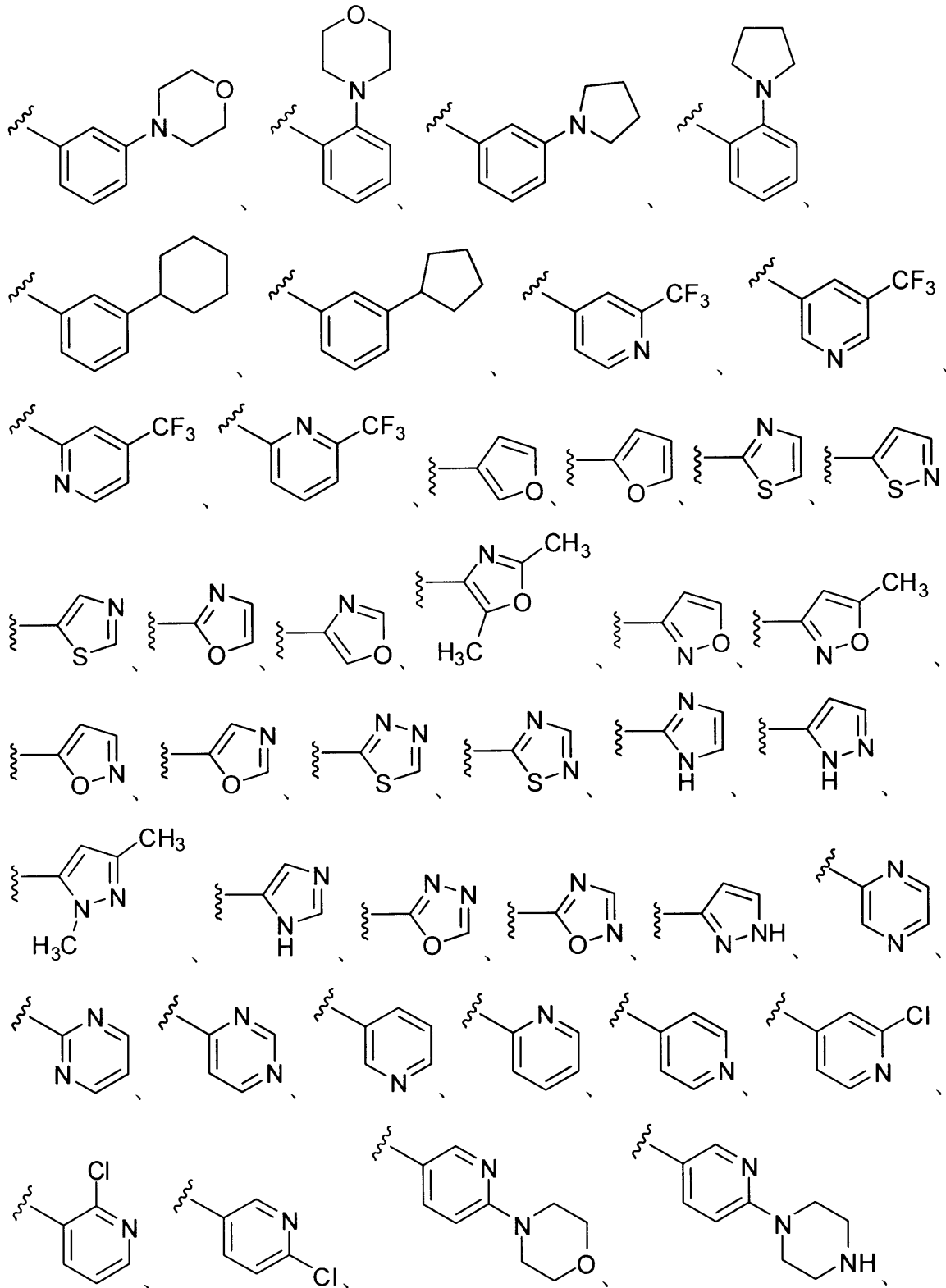


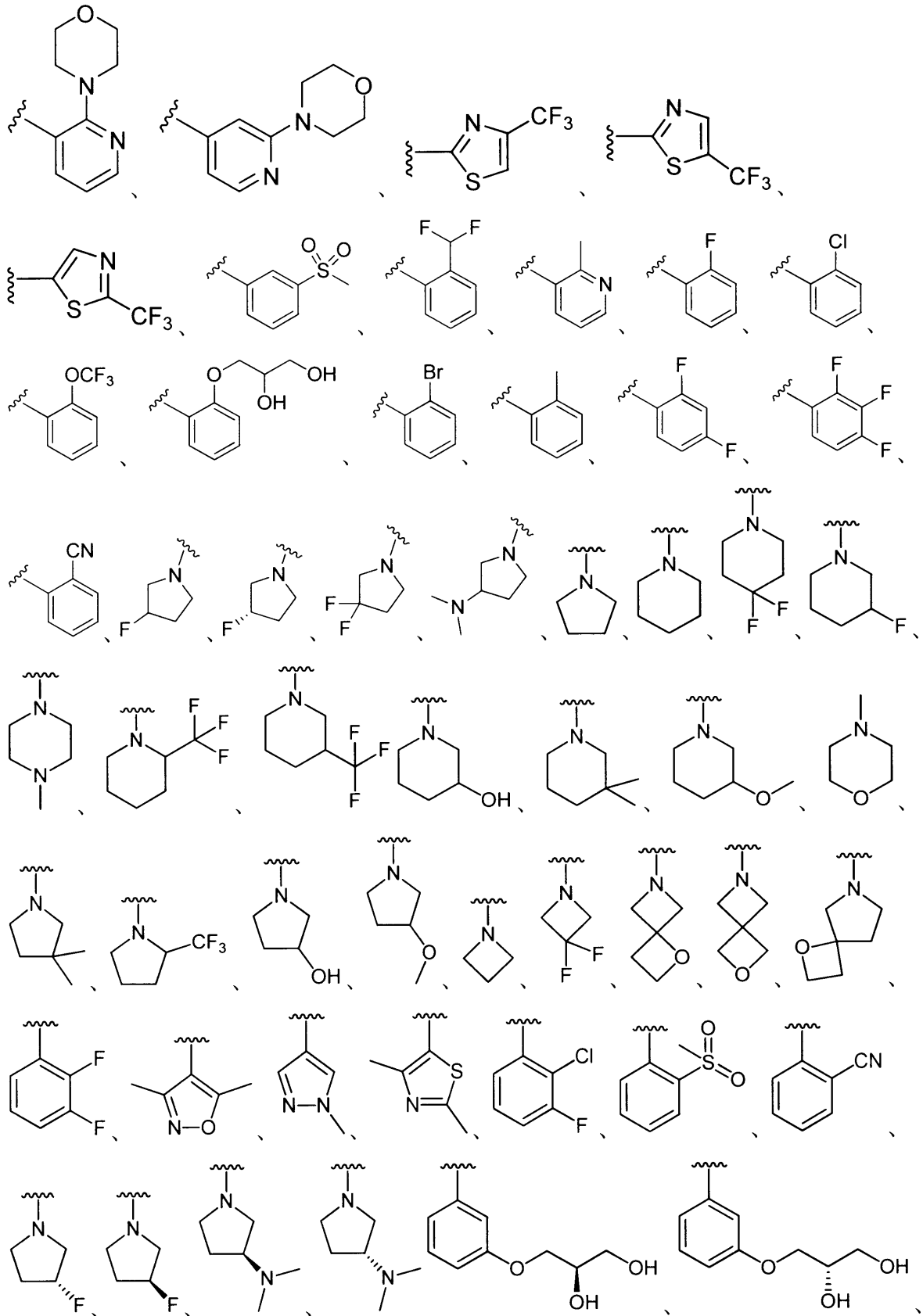
10

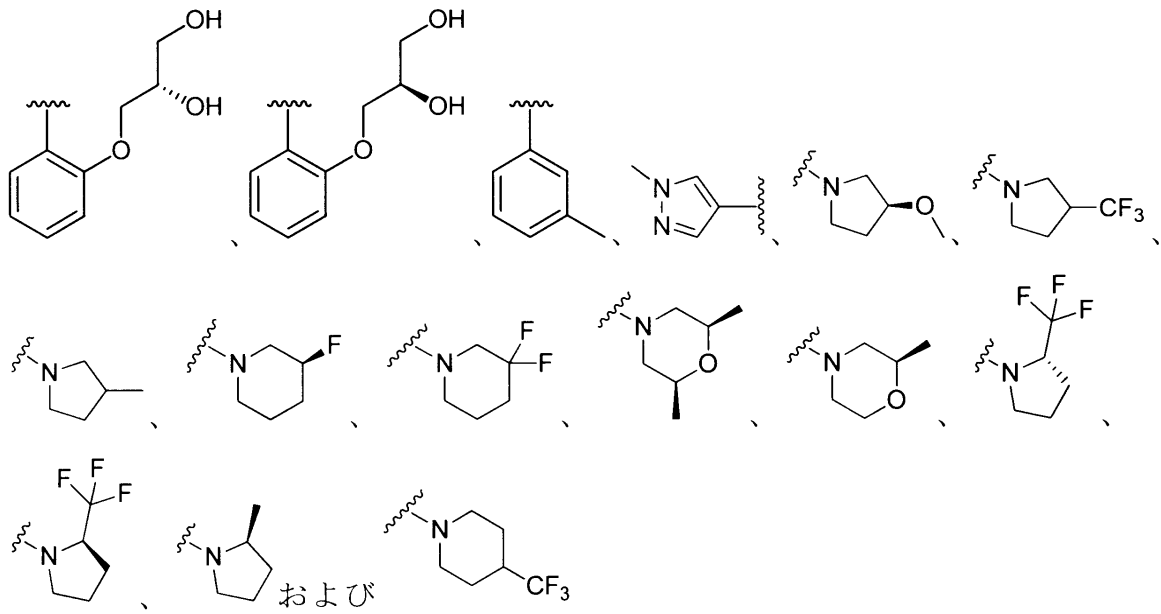
20

30

40







から選択してよい。

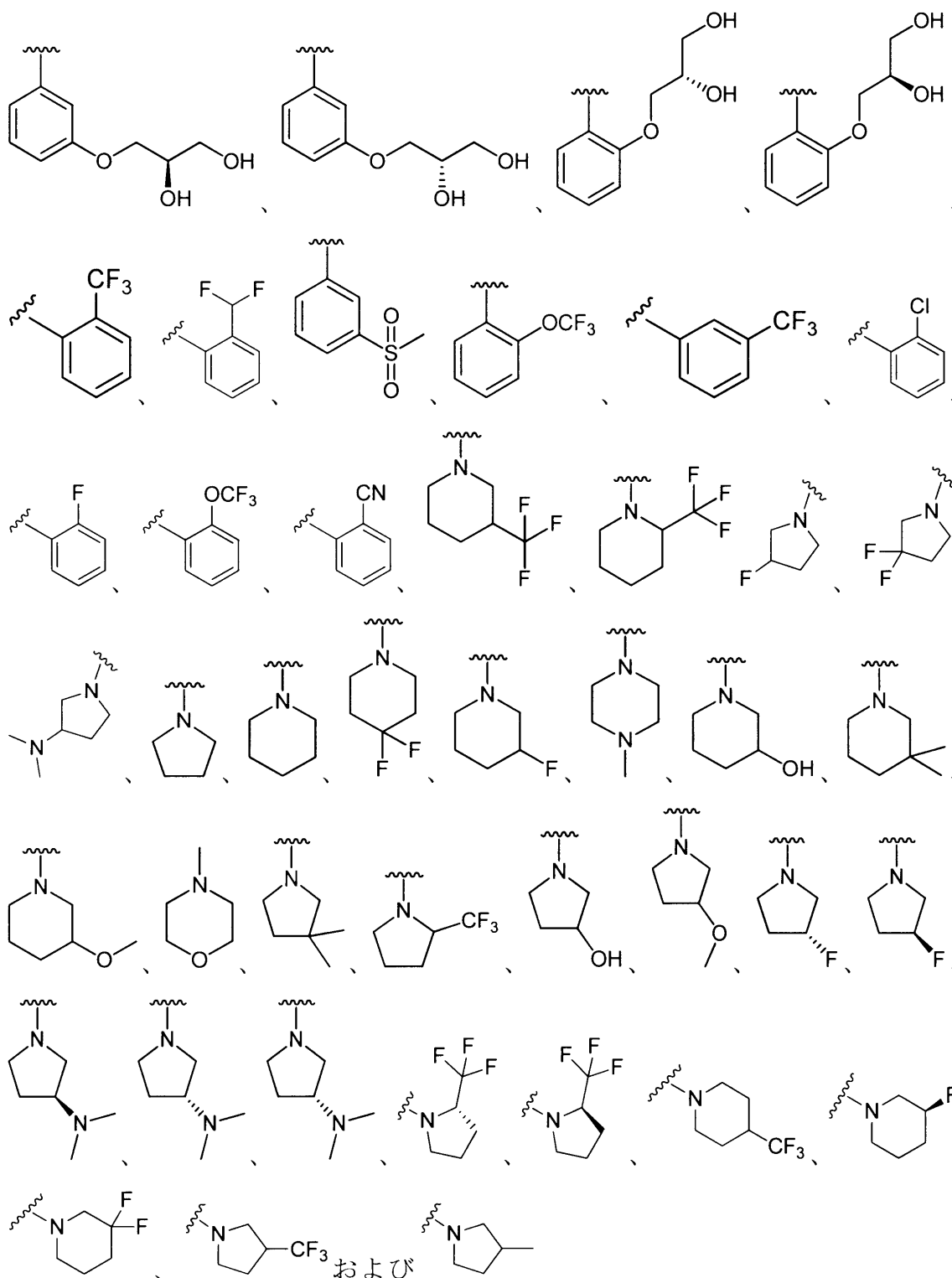
【0067】

より特別な実施形態において、 R^2 は、

【0068】

20

【化 1 2】



から選択される。

【0069】

構造式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または (Id) のいずれでも、Xは、 $C(=O)-NH-$ + または $NH-C(=O)-$ + などのアミドから選択してよい。特別な実施形態において、Xは $C(=O)-NH-$ + である。特別な実施形態において、Xは $-NH-C(=O)-$ + である。

【0070】

上記実施形態のいずれにおいても、各出現でのRは、水素、ハロ、OH、C₁-C₄アルキル、ハロ置換C₂-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ置換C₁-C₄アル

10

20

30

40

50

ルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 OR^3 、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OR^3$ 、 $S - (C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、 $S - (\text{ハロ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(\text{ヒドロキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $N(\text{メトキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(\text{ヒドロキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_5 - C_7$ シクロアルキル、および 4 ~ 8 員の非芳香族複素環から選択でき、E と A の一方または両方が N である場合、R は、さらに、ハロ置換メチルおよび $C_3 - C_4$ シクロアルキルから選択できる。

【0071】

特定の実施形態において、前記化合物は、表 1 の化合物番号 14、94、97、98、99、100、105、119、143、159、164、165、224、225、226、230、233、301、308、318、342、344、355、370、379、424、474、479、537、577、581、586、601、638、661、665、668、684、703、761、801、806、811、812、870、880、890、918、924、925、928、945、953、957、958、959、966、968、969、970、974、978、979、986、990、994、998、999、1000、1001、1005、1007、1009、1010、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、1018、1020、1024、1025、1026、1027、1028、1029、1030、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1046、1047、1048、1049、1050、1060、1062、1063、1064、1066、1069、1071、1072、1073、1074、1077、1080、1081、1082、1083、1085、1086、1087、1092、1096、および 1098 のいずれか一つである。

【0072】

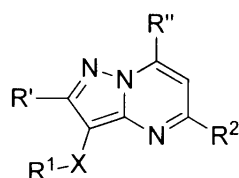
本発明は、構造式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは (Id)、または別の方法で先に述べられた化合物のいずれかの医薬組成物を含む。構造式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または (Id) の化合物の医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含んでなることがある。

【0073】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、下記構造式 (II) またはその塩により表される：

【0074】

【化 13】



(II)

(式中、

各 R' は、水素、ハロ、 $C_1 - N$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $O - R^3$ 、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OR^3$ 、 $S - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $S - (\text{ハロ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_1 - C_4$ アルコキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 $N(\text{ヒドロキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $N(\text{メトキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(\text{ヒドロキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 - C_4 \text{ アルキル})(\text{メトキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(\text{ヒドロキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})(\text{メトキシ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、および 4 ~ 8 員の非芳香族複素環から独立して選択され、

各 R'' は、水素、ハロ、 $C_1 - N$ 、クロロまたはプロモ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $O - (\text{ハロ置換 } C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $O - (C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OR^3$ 、 $C_1 - C_4$ ア

10

20

30

40

50

ルコキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 $S - (C_1 - C_4$ アルキル)、 $S - ($ 八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 N (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 N ($C_1 - C_4$ アルキル) (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N ($C_1 - C_4$ アルキル) (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、および 4 ~ 8 員の非芳香族複素環から独立して選択され、

R^1 は芳香族複素環であり、ここで R^1 は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 $O - R^3$ 、 $- O - (C_1 - C_4$ アルキル) $- OR^3$ 、 $= O$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2 R^3$ 、 $S - R^3$ 、($C_1 - C_4$ アルキル) $- N(R^3)$ (R^3)、 $N(R^3)$ (R^3)、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル) $- N(R^3)$ (R^3)、 $O - (C_0 - C_4$ アルキル) $- CR^3 R^3$ ($C_0 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_4$ アルキル) $- O - (C_1 - C_4$ アルキル) $- N(R^3)$ (R^3)、 $C(=O) - N(R^3)$ (R^3)、($C_1 - C_4$ アルキル) $- C(=O) - N(R^3)$ (R^3)、 $O(C_0 - C_4$ アルキル) $- CR^x R^x - (C_0 - C_4$ アルキル)、 $CR^x R^x$ 、フェニル、 $O -$ フェニル、第 2 の複素環、 $O -$ (第 2 の複素環)、3, 4 - メチレンジオキシ、八口置換 3, 4 - メチレンジオキシ、3, 4 - エチレンジオキシ、および八口置換 3, 4 - エチレンジオキシから独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、ここで R^1 の任意のフェニル、飽和複素環、または第 2 の複素環置換基は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_2$ アルキル、 $O - ($ 八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 $S - (C_1 - C_4$ アルキル)、 $S - ($ 八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、および $N(R^3)$ (R^3) により置換されていてもよく、

R^2 は炭素環または複素環であり、ここで R^2 は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ置換 $C_1 - C_8$ 、 $O - R^3$ 、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル) $- OR^3$ 、 $= O$ 、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $SO_2 R^3$ 、 $S - R^3$ 、($C_1 - C_4$ アルキル) $- N(R^3)$ (R^3)、 $N(R^3)$ (R^3)、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル) $- N(R^3)$ (R^3)、 $O - (C_0 - C_4$ アルキル) $- CR^3 R^3 - (C_0 - C_4$ アルキル)、($C_1 - C_4$ アルキル) $- O - (C_1 - C_4$ アルキル) $- N(R^3)$ (R^3)、 $C(O) - N(R^3)$ (R^3)、($C_1 - C_4$ アルキル) $- C(O) - N(R^3)$ (R^3)、 $O -$ フェニル、 $O -$ (第 2 の複素環)、3, 4 - メチレンジオキシ、八口置換 3, 4 - メチレンジオキシ、3, 4 - エチレンジオキシ、および八口置換 3, 4 - エチレンジオキシから独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、ここで R^2 の任意のフェニル、飽和複素環、または第 2 の複素環置換基は、八口、 C N 、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 $O - ($ 八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル)、 $S - (C_1 - C_4$ アルキル)、 $S - ($ 八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、および $N(R^3)$ (R^3) から独立して選択される一つ以上の置換基により置換されていてもよく、

各 R^3 は、水素ならびに OH 、 $O - (C_1 - C_4$ アルキル)、八口、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $N(C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 NH (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 NH (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、および N (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ の一つ以上により置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択されるか、または

二つの R^3 は、それらが結合している窒素または炭素原子と共に、 N 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、および O から独立して選択される一つの追加のヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ~ 8 員の飽和複素環を形成し、ここで二つの R^3 により形成される複素環は、任意の炭素原子で、 OH 、八口、 $C_1 - C_4$ アルキル、八口置換 $C_1 - C_4$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $N(C_1 - C_4$ アルキル) $_2$ 、 NH (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 NH (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、 N (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)

10

20

30

40

50

$C_1 - C_4$ アルキル) (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)、N (ヒドロキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)₂、およびN (メトキシ置換 $C_1 - C_4$ アルキル)₂ の一つ以上により置換されていてもよく、任意の置換可能な窒素原子で、 $C_1 - C_4$ アルキルまたはハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキルにより置換されていてもよく、

二つの R^x はそれらが結合する炭素原子と共に、N、S、S(=O)、S(=O)₂、およびOから独立して選択される1または二つのヘテロ原子を含んでいてもよい4~8員の炭素環または複素環を形成し、前記炭素環または複素環は、任意の炭素原子で、OH、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、ハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキル、N(R^3)(R^3)の一つ以上により置換されていてもよく、任意の置換可能な窒素原子で、 $C_1 - C_4$ アルキルまたはハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキルにより置換されていてもよく、かつ

10

Xは、NH-C(=S)-†、C(=S)-NH-†、NH-S(=O)-†、NH-S(=O)₂-†、NH-S(=O)₂-NR⁴-†、NR⁴-S(=O)₂-NH-†、NH-C(=O)O-†、O-C(=O)-NH-†、NH-C(=O)NH-†、NH-C(=O)NR⁴-†、NR⁴-C(=O)NH-†、CR⁴R⁵-NH-C(=O)-†、NH-C(=S)-CR⁴R⁵-†、CR⁴R⁵-C(=S)-NH-†、NH-S(=O)-CR⁴R⁵-†、CR⁴R⁵-S(=O)-NH-†、NH-S(=O)₂-CR⁴R⁵-†、CR⁴R⁵-S(=O)₂-NH-†、CR⁴R⁵-O-C(=O)-NH-†、NH-C(=O)-CR⁴R⁵-†、NH-C(=O)-CR⁴R⁵-NH†、およびCR⁴R⁵-NH-C(=O)-O-†から選択され、ここで

†は、XがR¹に結合する位置を表し、かつ

20

各R⁴およびR⁵は、独立して、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、CF₃、または($C_1 - C_3$ アルキル)CF₃である)。

【0075】

上記実施形態のいずれにおいても、 $C_1 - C_4$ アルコキシ置換基は、例えば、一つ、二つ、もしくは三つのメトキシ基または一つのメトキシ基と一つのエトキシ基などの一つ以上のアルコキシ置換基を含み得る。例示的な $C_1 - C_4$ アルコキシ置換基には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、およびtert-ブトキシがある。

【0076】

上記実施形態のいずれにおいても、ヒドロキシ置換基は、二つまたは三つのヒドロキシ基など一つ以上のヒドロキシ置換基を含み得る。

30

【0077】

上記実施形態のいずれにおいても、「ハロ置換」基は、一つのハロ置換基からペルハロ置換までを含む。例示的なハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキルには、CFH₂、CClH₂、CBrH₂、CF₂H、CCl₂H、CBr₂H、CF₃、CCl₃、CBr₃、CH₂CH₂F、CH₂CH₂Cl、CH₂CH₂Br、CHCHF₂、CHFCH₃、CHClCH₃、CHBrCH₃、CF₂CHF₂、CF₂CHCl₂、CF₂CHBr₂、CH(CF₃)₂、およびC(CF₃)₃がある。ペルハロ置換 $C_1 - C_4$ アルキルには、例えば、CF₃、CCl₃、CBr₃、CF₂CF₃、CCl₂CF₃、およびCBr₂CF₃がある。

【0078】

40

上記実施形態のいずれにおいても、「炭素環」基は、単環式炭素環実施形態および/または縮合した、橋架けした、もしくは二環式炭素環実施形態などの多環式炭素環実施形態を意味し得る。本発明の「炭素環」基は、芳香族炭素環実施形態および/または非芳香族炭素環実施形態をさらに意味することがあり、あるいは多環式実施形態の場合には、一つ以上の芳香族環および/または一つ以上の非芳香族環の両方を有する炭素環を意味し得る。多環式炭素環実施形態は、二環式環にも、縮合環にも、橋架け二環にもなり得る。非限定的な例示的炭素環には、フェニル、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセン、アマンタジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ピシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン、アダマンタン、デカリン、ナフタレン

50

、 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン、ノルボルナン、デカリン、スピロペンタン、メマンチン、ピペリデン、リマンタジン、カンファー、コレステロール、4 - フェニルシクロヘキサノール、ビシクロ[4.2.0]オクタン、メマンチン、および4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - インデン、およびビシクロ[4.1.0]ヘプタ - 3 - エンがある。

【0079】

上記実施形態のいずれにおいても、「複素環」基は、単環式複素環実施形態および/または縮合した、橋架けした、もしくは二環式の複素環実施形態などの多環式複素環実施形態を意味し得る。本発明の「複素環」基は、芳香族複素環実施形態および/または非芳香族複素環実施形態もさらに意味し得るが、多環式実施形態の場合、一つ以上の芳香族環および/または一つ以上の非芳香族環の両方を有する複素環を意味し得る。多環式複素環実施形態は、二環式環でも、縮合環でも、橋架け二環でもよい。非限定的な例示的複素環には、ピリジル、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ピリミジン、ベンゾフラン、インドール、キノリン、ラクトン、ラクタム、ベンゾジアゼピン、インドール、キノリン、プリン、アデニン、グアニン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール、ヘキサミン、およびメテナミンがある。

10

【0080】

本発明の特定の化合物は、特別な幾何学的または立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、そのような化合物全てを、シス - およびトランス - 異性体、(R) - および(S) - エナンチオマー、ジアステレオマー、(D) - 異性体、(L) - 異性体、そのラセミ混合物、ならびにその他の混合物を含めて、本発明の範囲にあるものとして企図する。追加の非対称の炭素原子がアルキル基などの置換基に存在することがある。そのような異性体の全て、ならびにその混合物は、本発明に含まれるものとする。

20

【0081】

本発明の新規化合物を含む本発明の化合物はまた、本明細書に記載される方法に使用できる。

【0082】

本明細書に記載される化合物およびその塩は、対応する水和物(例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物)、または溶媒和物として存在することもある。溶媒和物および水和物の調製のための好適な溶媒は、一般に当業者により選択できる。

30

【0083】

化合物およびその塩は、非晶形態でも、結晶(共結晶および多形体を含む)形態でも存在し得る。

【0084】

本発明のサーチイン調節化合物は、有利なことに、サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性、特にサーチインタンパク質のデアセチラーゼ活性を調節する。

【0085】

上記性質とは別に、または上記性質に加えて、本発明の特定のサーチイン調節化合物は、サーチインタンパク質(例えば、SIRT1および/またはSIRT3タンパク質)の脱アセチル化活性を調節するのに効果的である化合物の濃度で、以下の活性の一つ以上を実質的に有さない: PI3 - キナーゼの阻害、アルドレダクターゼ(aldo reductase)の阻害、チロシンキナーゼの阻害、EGFRチロシンキナーゼのトランス活性化、冠動脈拡張、または鎮痙活性。

40

【0086】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和している直鎖または分岐鎖の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分岐鎖のアルキル基は、他に定義されない限り、1から約20の炭素原子を、好ましくは1から約10の炭素原子を有する。直鎖および分岐鎖のアルキル基の例には、メチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル、およびオクチルがある。C₁ - C₄直鎖または分岐鎖のアルキル基は、「低級アルキル」基とも

50

呼ばれる。

【0087】

用語「アルケニル」(「アルケン」)および「アルキニル」(「アルキン」)は、長さおよび可能な置換において上述のアルキル基に類似しているが、それぞれ少なくとも一つの二重結合または三重結合を含む不飽和脂肪族基を意味する。

【0088】

用語「芳香族炭素環」は、少なくとも一つの芳香族環を含む芳香族炭化水素環系を意味する。環は、他の芳香族炭素環または非芳香族炭素環に縮合しても、他の方法で結合していてもよい。芳香族炭素環基の例には、フェニル、ナフチル、およびアントラシルなどの炭素環芳香族基がある。

10

【0089】

「アザビシクロ」は、環の骨格中に窒素原子を含む二環式分子を意味する。二環の二つの環は、互いに結合している二つの原子で縮合してよく、例えばインドールがあり、原子の配列を越えて縮合してもよく、例えばアザビシクロ[2.2.1]ヘプタンがあり、単一の原子で結合してもよく、例えばスピロ環がある。

【0090】

「二環」または「二環式」は、一、二、または三つ以上の原子が二つの環に共有される二環系を意味する。二環には、二つの隣接する原子が二つの環のそれぞれにより共有される縮合二環、例えば、デカリン、インドールがある。二環には、二つの環が単一の原子を共有するスピロ二環、例えば、スピロ[2.2]ペンタン、1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタンもある。二環には、さらに、少なくとも三つの原子が二つの環に共有されている橋架け二環、例えば、ノルボルナンがある。

20

【0091】

「橋架け二環」化合物は、少なくとも三つの原子が系の両環により共有されている二環式環系であり、すなわち、それらは、二つの橋頭原子を接続する一つ以上の原子の少なくとも一つの橋を含む。橋架けアザビシクロは、環の少なくとも一方に窒素原子を含む橋架け二環式分子を意味する。

【0092】

本明細書での用語「炭素環」および「炭素環式」は、環の各原子が炭素である飽和または不飽和の環を意味する。用語炭素環は、芳香族炭素環と非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、炭素原子が全て飽和しているシクロアルカン環と少なくとも一つの二重結合を含むシクロアルケン環の両方を含む。「炭素環」には、5~7員の単環式環と8~12員の二環式環がある。二環式炭素環の各環は、非芳香族環および芳香族環から選択できる。炭素環には、1、2、または3以上の原子が二つの環で共有される二環式分子がある。用語「縮合炭素環」は、環のそれぞれが、二つの隣接する原子を他の環と共有する二環式炭素環を意味する。縮合炭素環の各環は、非芳香族芳香族環から選択できる。好ましい実施形態において、芳香族環、例えばフェニルは、非芳香族環にも、芳香族環にも、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンにも縮合してよい。非芳香族環と芳香族二環式環の、原子価が許すあらゆる組み合わせが、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」には、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン、およびアダマンタンがある。例示的な縮合炭素環には、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン、およびビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンがある。「炭素環」は、水素原子を持つことができる任意の一つ以上の位置で置換されていてよい。

30

40

【0093】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和している(非芳香族)環状炭化水素である。典型的には、シクロアルキル基は、他に定義されない限り、3から約10の炭素原子、より典型的には、3から8の炭素原子を有する。「シクロアルケニル」基は、一つ以上の二重結

50

合を含む環状炭化水素である。

【0094】

「ハロゲン」はF、Cl、Br、またはIを意味する。

【0095】

「ハロゲン置換」または「ハロ」置換は、一つ以上の水素のF、Cl、Br、またはIによる置換を意味する。

【0096】

用語「ヘテロアリール」または「芳香族複素環」は、置換または非置換の芳香族単環構造、好ましくは5員から7員の環、より好ましくは5員から6員の環を含み、環構造が、少なくとも一つのヘテロ原子、好ましくは1から4つのヘテロ原子、より好ましくは一つから二つのヘテロ原子を含むものを含む。用語「ヘテロアリール」は、一つまたは二つの環を有する環系であって、例えば、環の少なくとも一方が複素芳香族であり、他方の環状環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、芳香族炭素環、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルでよいものを含む。ヘテロアリール基には、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンがある。

【0097】

本明細書での用語「複素環」および「複素環式」は、例えば、N、O、B、およびS原子、好ましくはN、O、またはSから選択される一つ以上のヘテロ原子を含んでなる非芳香族または芳香族の環を意味する。用語「複素環」は、「芳香族複素環」と「非芳香族複素環」の両方を含む。複素環には、4～7員の単環式環および8～12員の二環式環がある。複素環は、一、二、または三つ以上の原子が二つの環で共有されている二環式分子も含む。二環式複素環の各環は、非芳香族環および芳香族環から選択できる。用語「縮合複素環」は、環のそれぞれが二つの隣接する原子を他の環と共有している二環式複素環を意味する。縮合複素環の各環は、非芳香族環および芳香族環から選択できる。好ましい実施形態において、芳香族環、例えばピリジンは、非芳香族環にも芳香族環にも、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、ピロリジン、2,3-ジヒドロフラン、またはシクロヘキセンに縮合してよい。「複素環」基には、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ピリミジン、ベンゾフラン、インドール、キノリン、ラクトン、およびラクタムがある。例示的な「縮合複素環」には、ベンゾジアゼピン、インドール、キノリン、プリン、および4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾールがある。「複素環」は、水素原子を持つことができる任意の一つ以上の位置で置換されていてよい。

【0098】

「単環式環」には、5～7員の芳香族炭素環またはヘテロアリール、3～7員のシクロアルキルまたはシクロアルケニル、および5～7員の非芳香族ヘテロシクリルがある。例示的な単環式基には、置換または非置換の複素環または炭素環、例えば、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジニル、チアジニル、ジチアニル、ジオキサニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、チオフェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘプタニル、アゼチジニル、オキセタニル、チイラニル(thiiranyl)、オキシラニル、アジリジニル、およびチオモルホリニルがある。

【0099】

本明細書では、「置換(された)」は、構造中の水素原子を、水素以外の原子または分子で置き換えることを意味する。「置換可能な窒素」などの置換可能な原子は、水素原子を少なくとも一つの共鳴形態で有する原子である。水素原子は、CH₃基またはOH基などの他の原子または基に置換され得る。例えば、ピペリジン分子中の窒素原子は、窒素が水素原子に結合している場合置換可能である。例えば、ピペリジンの窒素原子が水素以外

10

20

30

40

50

の原子に結合している場合、窒素は置換可能でない。なんらかの共鳴形態で水素原子を有することができない原子は置換可能でない。

【0100】

本発明により構想される置換基および変数の組み合わせは、安定な化合物を形成するもののみである。本明細書では、用語「安定な」は、製造を可能にするほど十分な安定性を有し、本明細書に詳述される目的に有用であるほど十分な期間化合物の完全性を維持する化合物を意味する。

【0101】

本明細書に開示される化合物は、部分的および完全に重水素化された変形体も含む。特定の実施形態において、重水素化された変形体は速度論の研究に使用できる。当業者は、そのような重水素原子が存在する位置を選択することができる。

10

【0102】

本明細書に記載される化合物の塩、特に薬学的に許容可能な塩も本発明に含まれる。十分に酸性、十分に塩基性、または両方の官能基を有する本発明の化合物は、数多くの無機塩基ならびに無機酸および有機酸のいずれとも反応して、塩を形成することができる。あるいは、四級窒素を持つものなど本質的に電荷を持つ化合物は、適切な対イオン（例えば、臭化物、塩化物、またはフッ化物、特に臭化物などのハライド）と共に塩を形成できる。

【0103】

酸付加塩の形成に通常使用される酸は、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸およびp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-プロモフェニル-スルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸である。そのような塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオン酸塩、ヘキシン-1,6-ジオン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などがある。

20

30

【0104】

塩基付加塩には、無機塩基から誘導されるもの、例えば、アンモニウムまたはアルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などがある。そのため、本発明の塩の調製に有用なそのような塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウムなどがある。

【0105】

他の実施形態によると、本発明は、上記に定義された化合物を製造する方法を提供する。化合物は従来の技術を利用して合成できる。有利なことに、これらの化合物は、容易に利用できる出発物質から簡便に合成できる。

40

【0106】

本明細書に記載される化合物の合成に有用な合成化学変換および方法論は当分野において公知であり、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989)、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991)、L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994)、and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995)に記載されているものがある。

【0107】

50

好ましい実施形態において、治療化合物は、細胞の細胞膜を通過できる。例えば、化合物は、少なくとも約20%、50%、75%、80%、90%、または95%の細胞透過性を有する。

【0108】

本明細書に記載される化合物は、下記の特性の一つ以上も有することがある：前記化合物は、細胞または対象にとって、基本的に非毒性になり得る、前記化合物は、有機分子、または2000 amu以下、1000 amu以下の小分子であり得る、化合物は、通常の大気条件下で、少なくとも約30日、60日、120日、6ヶ月または1年の半減期を有し得る、前記化合物は、溶解状態で少なくとも約30日、60日、120日、6ヶ月または1年の半減期を有し得る、化合物は、溶解状態で、レスベラトロールより少なくとも約50%、2倍、5倍、10倍、30倍、50倍または100倍安定であり得る、化合物は、DNA修復因子Ku70の脱アセチル化を促進し得る、化合物は、RelA/p65の脱アセチル化を促進し得る、化合物は、全般的な代謝回転率を増やし、TNF誘導アポトーシスに対する細胞の感受性を強化し得る。

【0109】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、サーチュインのデアセチラーゼ活性を調節するのに効果的である濃度（例えば、インピボ）で、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）クラスI、および/またはHDACクラスIIを阻害する実質的な能力を全く有さない。例えば、好ましい実施形態において、サーチュイン調節化合物はサーチュイン調節化合物であり、HDAC Iおよび/またはHDAC IIの阻害のEC₅₀の少なくとも5分の1、さらにより好ましくは少なくとも10分の1、100分の1、さらには1000分の1である、サーチュインデアセチラーゼ活性を活性化させるEC₅₀を有するように選択される。HDAC Iおよび/またはHDAC II活性を試験する方法は当分野に周知であり、そのようなアッセイを実施するキットは、商業的に購入できる。例えば、BioVision, Inc. (Mountain View, CA、 world wide web at biovision.com) およびThomas Scientific (Swedesboro, NJ、 world wide web at tomassci.com)を参照されたい。

【0110】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、サーチュインホモログを調節する実質的な能力を全く有さない。特定の実施形態において、ヒトサーチュインタンパク質のアクチベーターは、ヒトのサーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化するのに効果的である濃度で（例えば、インピボ）、低級真核生物、特に酵母またはヒト病原体由来のサーチュインタンパク質を活性化する実質的な能力を全く有さないことがある。例えば、サーチュイン調節化合物は、Sir2などの酵母のサーチュイン（カンジダ(Candida)、S.セレビスエ(S.cerevisiae)など）を活性化させるEC₅₀の少なくとも5分の1、さらにより好ましくは少なくとも10分の1、100分の1、またはさらには1000分の1である、SIRT1および/またはSIRT3などのヒトのサーチュインのデアセチラーゼ活性を活性化させるEC₅₀を有するように選択できる。他の実施形態において、低級真核生物、特に酵母またはヒトの病原体由来のサーチュインタンパク質のインヒビターは、低級真核生物由来のサーチュインタンパク質のデアセチラーゼ活性を阻害するのに効果的な濃度で（例えばインピボ）、ヒト由来のサーチュインタンパク質を阻害する実質的な能力を全く有さない。例えば、サーチュイン阻害化合物は、Sir2などの酵母のサーチュイン（カンジダ(Candida)、S.セレビスエ(S.cerevisiae)など）を阻害するIC₅₀の少なくとも5分の1（at least 5 fold less）、さらにより好ましくは少なくとも10分の1、100分の1、またはさらには1000分の1である、SIRT1および/またはSIRT3などのヒトのサーチュインのデアセチラーゼ活性を阻害するIC₅₀を有するように選択できる。

【0111】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、例えば、ヒトのSIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の一つ

10

20

30

40

50

以上など、一つ以上のサーチュインタンパク質ホモログを調節する能力を有し得る。いくつかの実施形態において、サーチュイン調節化合物は、SIRT1タンパク質とSIRT3タンパク質の両方を調節する能力を有する。

【0112】

他の実施形態において、SIRT1調節因子は、ヒトのSIRT1のデアセチラーゼ活性を調節するのに効果的である濃度（例えばインピボ）で、他のサーチュインタンパク質ホモログ、例えば、ヒトのSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の一つ以上を調節する実質的な能力を全く有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトのSIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の一つ以上を調節するED₅₀の少なくとも5分の1、さらにより好ましくは少なくとも10分の1、100分の1、またはさらには1000分の1である、ヒトのSIRT1デアセチラーゼ活性を調節するED₅₀を有するよう選択できる。いくつかの実施形態において、SIRT1調節因子は、SIRT3タンパク質を調節する実質的な能力を全く有さない。

10

【0113】

他の実施形態において、SIRT3調節因子は、ヒトのSIRT3のデアセチラーゼ活性を調節するのに効果的である濃度（例えばインピボ）で、他のサーチュインタンパク質ホモログ、例えば、ヒトのSIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の一つ以上を調節する実質的な能力を全く有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトのSIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT5、SIRT6、またはSIRT7の一つ以上を調節するED₅₀の少なくとも5分の1、さらにより好ましくは少なくとも10分の1、100分の1、またはさらには1000分の1である、ヒトのSIRT3デアセチラーゼ活性を調節するED₅₀を有するよう選択できる。いくつかの実施形態において、SIRT3調節因子は、SIRT1タンパク質を調節する実質的な能力を全く有さない。

20

【0114】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、約 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M以下のサーチュインタンパク質に対する結合親和性を有することがある。サーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質のその基質またはNAD⁺（または他の補因子）に対する見かけのKmを、少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50、または100倍、減少させることも（アクチベーター）、増加させることもできる（インヒビター）。特定の実施形態において、Km値は、本明細書に記載される質量分析アッセイを利用して決定される。好ましい活性化化合物は、サーチュインのその基質または補因子に対するKmを、類似の濃度でレスベラトロールにより起こるよりも大幅に低下させるか、またはサーチュインのその基質または補因子に対するKmを、より低濃度でレスベラトロールにより起こるものに類似して低下させる。サーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質のV_{max}を、少なくとも約2、3、4、5、10、20、30、50、または100倍増加させることができる。サーチュイン調節化合物は、約1 nM未満、約10 nM未満、約100 nM未満、約1 μM未満、約10 μM未満、約100 μM未満、または約1 - 10 nM、約10 - 100 nM、約0.1 - 1 μM、約1 - 10 μM、または約10 - 100 μMの、SIRT1および/またはSIRT3タンパク質のデアセチラーゼ活性を調節するED₅₀を有し得る。サーチュイン調節化合物は、SIRT1および/またはSIRT3タンパク質のデアセチラーゼ活性を、細胞アッセイまたは細胞ベースアッセイにより測定して、少なくとも約5、10、20、30、50、または100倍調節することができる。サーチュイン調節化合物は、同濃度のレスベラトロールに比べて、少なくとも約10%、30%、50%、80%、2倍、5倍、10倍、50倍、または100倍高いサーチュインタンパク質のデアセチラーゼ活性の誘導を起こすことができる。サーチュイン調節化合物は、SIRT1および/またはSIRT3を調節するよりも少なくとも約10倍、20倍、30倍、50倍高い、SIRT5を調節するED₅₀を有し得る。

30

40

50

【 0 1 1 5 】

3. 例示的な用途

特定の面において、本発明は、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を調節する方法およびその使用方法を提供する。

【 0 1 1 6 】

特定の実施形態において、本発明は、サーチュインタンパク質を活性化させる、例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の使用方法を提供する。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、例えば、細胞の寿命を延ばすこと、ならびに、例えば、加齢またはストレスに関連する疾病または疾患、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固疾患、炎症、癌、および/または潮紅などを含む多種多様な疾病および疾患を治療および/または予防することを含む種々の治療用途に有用になり得る。前記方法は、薬学的に有効な量のサーチュイン調節化合物、例えば、サーチュイン調節化合物を、その必要のある対象に投与することを含んでなる。

10

【 0 1 1 7 】

理論に拘束されることは望まないが、本発明のアクチベーターが、サーチュインと、サーチュインタンパク質内の同じ位置（例えば、活性部位または活性部位の K_m もしくは V_{max} に影響する部位）で相互作用し得ると考えられる。このために、特定のクラスのサーチュインアクチベーターおよびインヒビターがかなりの構造上の類似性を有し得ると考えられる。

20

【 0 1 1 8 】

特定の実施形態において、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物は、単独でも、他の化合物と組み合わせても服用できる。特定の実施形態において、2種以上のサーチュイン調節化合物の混合物を、その必要のある対象に投与することができる。他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、下記化合物の1種以上と共に投与することができる：レスベラトロール、プテイン、フィセチン、ピセアタンノール、またはケルセチン。好ましい実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、ニコチン酸またはニコチンアミドリボシドと組み合わせて投与してよい。他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を低下させるサーチュイン調節化合物は、下記化合物の1種以上と共に投与することができる：ニコチンアミド (NAM)、スラミン、NF023 (Gタンパク質拮抗剤)、NF279 (プリン作動性受容体拮抗剤)、トロロックス (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8, テトラメチルクロマン-2-カルボン酸)、(-)-エピガロカテキン (3, 5, 7, 3', 4', 5' の部位でヒドロキシ)、没食子酸 (-)-エピガロカテキン (ヒドロキシ部位 5, 7, 3', 4', 5' および 3 で没食子酸エステル)、塩化シアニジン (3, 5, 7, 3', 4' -ペンタヒドロキシフラビリウムクロリド)、デルフィニジンクロリド (3, 5, 7, 3', 4', 5' -ヘキサヒドロキシフラビリウムクロリド)、ミリセチン (カンナビスセチン、3, 5, 7, 3', 4', 5' -ヘキサヒドロキシフラボン)、3, 7, 3', 4', 5' -ペンタヒドロキシフラボン、ゴシペチン (3, 5, 7, 8, 3', 4' -ヘキサヒドロキシフラボン)、サーチノール、およびスプリトマイシン。さらに他の実施形態において、1種以上のサーチュイン調節化合物は、例えば、癌、糖尿病、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固、炎症、潮紅、肥満、加齢、ストレスなどを含む種々の疾病の治療または予防のための1種以上の治療剤と共に投与してよい。種々の実施形態において、サーチュイン調節化合物を含んでなる併用療法は、(1) 1種以上のサーチュイン調節化合物を1種以上の治療剤（例えば、本明細書に記載される1種以上の治療剤）と組み合わせて含んでなる医薬組成物、および(2) 1種以上のサーチュイン調節化合物と1種以上の治療剤の同時投与であって、サーチュイン調節化合物と治療剤が同じ組成物中に製剤されなかったもの（しかし、同じキットまたはプリスターパックもしくは他のマルチチャンバーパッケージなどの包装、使用者により分離可能な、連結して別に密封されて

30

40

50

いる容器（例えば、ホイルパウチ）、または化合物（複数可）および他の治療剤（複数可）が別な容器にあるキット内に存在し得る）を意味し得る。別な製剤を利用する場合、サーチイン調節化合物は、他の治療剤の投与と同時にでも、間欠的にでも、ずらしても、その前にでも、その後にも、またはこれらを組み合わせても投与できる。

【0119】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物を利用する、疾病または疾患を低減、予防、または治療する方法は、ヒトSIRT1、SIRT2、および/またはSIRT3、もしくはそのホモログなどのサーチインのタンパク質レベルを増加させることも含んでなることがある。タンパク質レベルの増加は、細胞中に、サーチインをコードする核酸の一つ以上のコピーを導入することにより達成できる。例えば、サーチインのレベルは、哺乳動物細胞にサーチインをコードする核酸を導入することにより、例えば、ジェンバンク受託番号NP__036370に述べられたアミノ酸配列をコードする核酸を導入してSIRT1のレベルを増加させることにより、かつ/またはジェンバンク受託番号AAH01042に述べられたアミノ酸配列をコードする核酸を導入してSIRT3のレベルを増加させることにより、哺乳動物細胞において増加させることができる。

【0120】

サーチインのタンパク質レベルを増加させるために細胞に導入される核酸は、サーチイン、例えば、SIRT1および/またはSIRT3タンパク質の配列に少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%、または99%同一であるタンパク質をコードできる。例えば、前記タンパク質をコードする核酸は、SIRT1（例えば、ジェンバンク受託番号NM__012238）および/またはSIRT3（例えば、ジェンバンク受託番号BC001042）タンパク質をコードする核酸に、少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%、または99%同一になり得る。前記核酸は、好ましくはストリンジентなハイブリダイゼーション条件下で、野生型サーチイン、例えば、SIRT1およびSIRT3タンパク質をコードする核酸にハイブリダイズする核酸でもあり得る。ストリンジентなハイブリダイゼーション条件は、ハイブリダイゼーションおよび65での0.2×SSCの中での洗浄を含み得る。野生型サーチインの断片であるタンパク質など、野生型サーチインタンパク質とは異なるタンパク質をコードする核酸を使用する場合、前記タンパク質は、好ましくは生物学的に活性があり、例えば、脱アセチル化が可能である。生物学的に活性のあるサーチインの部分を細胞内に発現することのみが必要である。例えば、ジェンバンク受託番号NP__036370を有する野生型SIRT1と異なるタンパク質は、好ましくは、そのコア構造を含む。コア構造は、ジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド237から932によりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370のアミノ酸62-293を意味することがあるが、それは、NAD結合ドメインならびに基質結合ドメインを包含する。SIRT1のコアドメインは、ジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド834から1394によりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370の約アミノ酸261から447、ジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド777から1532によりコードされる、ジェンバンク受託番号NP__036370の約アミノ酸242から493、またはジェンバンク受託番号NM__012238のヌクレオチド813から1538によりコードされるジェンバンク受託番号NP__036370の約アミノ酸254から495を指すことがある。タンパク質が、生物学的機能、例えば、脱アセチル化能力を保持するかどうかは、当分野において公知である方法により決定できる。

【0121】

特定の実施形態において、サーチイン調節化合物を使用して疾病または疾患を低減、予防、または治療する方法は、ヒトSIRT1、SIRT2、および/またはSIRT3、もしくはそのホモログなどのサーチインのタンパク質レベルを低下させることも含んでなることがある。サーチインタンパク質レベルを低下させることは、当分野において公知である方法により達成できる。例えば、siRNA、アンチセンス核酸、またはサーチインを標的とするリボザイムを、細胞内に発現させることができる。優性阻害型サー

10

20

30

40

50

チューイン変異体、例えば、脱アセチル化できない変異体も使用できる。例えば、Luo et al. (2001) Cell 107:137に記載されているSIRT1のH363Y変異体を使用できる。あるいは、転写を阻害する薬剤を使用できる。

【0122】

サーチュインタンパク質レベルを調節する方法は、サーチュインをコードする遺伝子の転写を調節する方法、対応するmRNAを安定化/不安定化する方法、および当分野において公知である方法も含む。

【0123】

加齢/ストレス

一実施形態において、本発明は、細胞を、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる本発明のサーチュイン調節化合物に接触させることにより、細胞の寿命を延ばし、細胞の増殖能力を高め、細胞の加齢を減速させ、細胞の生存を促進し、細胞中の細胞老化を遅らせ、カロリー制限の効果を模倣し、ストレスに対する細胞の耐性を増加させ、あるいは、細胞のアポトーシスを阻害する方法を提供する。好ましい実施形態において、前記方法は、細胞をサーチュイン調節化合物と接触させることを含んでなる。

10

【0124】

本明細書に記載される方法を利用して、細胞、特に初代細胞（すなわち、生物、例えば、ヒトから得られた細胞）が、細胞培養中で生き続ける時間の量を増加させることができる。胚性幹（ES）細胞および多能性細胞、ならびにそれから分化した細胞を、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物により処理して、細胞またはその子孫を培養中に、より長期間維持することができる。そのような細胞は、例えば、エキスピボ修飾の後に、対象への移植にも使用できる。

20

【0125】

一面において、長期間保存されることが意図される細胞を、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物により処理できる。細胞は、懸濁していても（例えば、血球、血清、生物学的培地など）、組織または臓器中でもよい。例えば、輸血の目的で個人から集められた血液を、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物により処理して、血球をより長期間保存できる。さらに、法医学目的で使用されるべき血液も、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を利用して保存できる。寿命を延ばすため、またはアポトーシスから保護するために処理できる他の細胞には、消費のための細胞、例えば、非ヒト哺乳動物由来の細胞（肉など）または植物細胞（野菜など）がある。

30

【0126】

サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、発生および/または成長プロセスを、例えば、変化させ、妨げ、または加速させるために、哺乳動物、植物、昆虫、または微生物の発生および成長段階の間にも適用できる。

【0127】

他の面において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、例えば、固形組織移植片、臓器移植、細胞懸濁液、幹細胞、骨髄細胞などを含む移植または細胞療法に有用な細胞を処理できる。前記細胞または組織は、自家移植片でも、同種異系移植片でも、同系移植片でも、異種移植片でもよい。細胞または組織は、サーチュイン調節化合物により、対象への投与/移植の前でも、投与/移植と同時にでも、投与/移植の後にでも処理できる。細胞または組織は、ドナー個人から細胞を除去する前にも、ドナー個人からの細胞または組織を除去した後のエキスピボでも、レシピエントへの移植後にも処理できる。例えば、ドナーまたはレシピエント個人を、サーチュイン調節化合物により全身治療しても、細胞/組織のサブセットが、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物により局所的に処理されてもよい。特定の実施形態において、細胞または組織（またはドナ

40

50

ー/レシピエント個人)を、例えば、免疫抑制剤、サイトカイン、血管新生因子など、移植片の生存を長くするのに有用な他の治療剤により、さらに処理してもよい。

【0128】

さらに他の実施形態において、細胞をインビボでサーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物により処理して、例えば、その寿命を延ばすことも、アポトーシスを予防することもできる。例えば、皮膚または上皮細胞をサーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物により処理することにより、皮膚を加齢(例えば、しわの発生、弾力性の喪失など)から保護できる。好ましい実施形態において、皮膚を、サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物を含んでなる医薬組成物または化粧品組成物と接触させる。本明細書に記載される方法により治療できる例示的な皮膚の病気または皮膚の状態には、炎症に関連するか、もしくは炎症により起こる疾患もしくは疾病、日光による損傷、または自然な加齢がある。例えば、前記組成物は、接触性皮膚炎(刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎を含む)、アトピー性皮膚炎(アレルギー性湿疹としても知られる)、日光角化症、角化疾患(湿疹を含む)、表皮水疱症(天疱瘡を含む)、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、紅斑(多形紅斑および結節性紅斑を含む)、日光または他の光源により起こる損傷、円板状紅斑性狼瘡、皮膚筋炎、乾癬、皮膚癌、および自然な加齢の作用の予防または治療に有用である。他の実施形態において、サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物は、例えば、第一度、第二度、もしくは第三度火傷および/または熱傷、化学火傷、もしくは電気熱傷を含む、傷および/または火傷の治療に利用して治療を促進できる。前記製剤は、局所的に、皮膚または粘膜組織に投与できる。

10

20

【0129】

サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる1種以上のサーチイン調節化合物を含んでなる局所製剤は、予防組成物として、例えば、化学予防組成物としても使用できる。化学予防的な方法に使用される場合、病気になりやすい皮膚は、特定の個人における目に見える病態の前に処理される。

【0130】

サーチイン調節化合物は、局所的にも、全身的にも対象に送達できる。特定の実施形態において、サーチイン調節化合物は、注射、局所製剤などにより、対象の組織または臓器に局所的に送達される。

30

【0131】

他の実施形態において、サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物は、対象の細胞の老化により誘導または悪化する疾病または病態を治療または予防するために、例えば、老化の始まりの後、対象の老化の速度を低下させる方法、対象の寿命を延ばす方法、寿命に関連する疾病または病態を治療または予防する方法、細胞の増殖能力に関連する疾病または病態を治療または予防する方法、および細胞の損傷または細胞死から生じる疾病または病態を治療または予防する方法に利用できる。特定の実施形態において、前記方法は、対象の寿命を短くする疾病の発生率を低下させることにより作用するのではない。特定の実施形態において、方法は、癌などの疾病により起こる致死率を低下させることにより作用するのではない。

40

【0132】

さらに他の実施形態において、サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化合物は、全般に対象の細胞の寿命を増加させ、その細胞をストレスおよび/またはアポトーシスに対して保護するために、対象に投与することができる。本明細書に記載される化合物による対象の治療は、ホルミシス、すなわち生物にとって有益で、その寿命を延ばし得る軽度のストレスに対象を曝すことに類似であると考えられている。

【0133】

サーチインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチイン調節化

50

合物を対象に投与して、脳卒中、心臓病、心不全、関節炎、高血圧、およびアルツハイマー病などの加齢および加齢関連の結果または疾病を予防できる。治療可能な他の病態には、例えば、眼の加齢に関連する眼疾患、白内障、緑内障、および黄斑変性などがある。サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物を、細胞を細胞死から保護するために、疾病、例えば、細胞死に関連する慢性病などの治療のためにも対象に投与できる。例示的な疾病には、神経細胞の死、ニューロン機能不全、または筋細胞の死もしくは機能不全に関連するもの、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、および筋ジストロフィー、AIDS、劇症肝炎、脳の変性に関連した疾病、例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease)、色素性網膜炎、および小脳変性症、再生不良性貧血などの骨髄形成異常、心筋梗塞および脳卒中などの虚血性疾患、アルコール性肝炎、B型肝炎、およびC型肝炎などの肝臓病、変形性関節症などの関節病、アテローム性動脈硬化、脱毛症、紫外線による皮膚に対する損傷、扁平苔癬、皮膚の萎縮、白内障、および移植片拒絶がある。細胞死は、手術、薬物療法、化学曝露、または放射線曝露によっても起こり得る。

10

【0134】

サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物は、急性の疾病、例えば、臓器もしくは組織に対する損傷を患っている対象、例えば、脳卒中もしくは心筋梗塞を患っている対象、または脊髄損傷を患っている対象にも投与できる。サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物は、アルコール依存症患者の肝臓の修復にも利用できる。

20

【0135】

心血管疾患

他の実施形態において、本発明は、サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物を、その必要のある対象に投与することによる、心血管疾患を治療および/または予防する方法を提供する。

【0136】

サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物を利用して治療または予防できる心血管疾患には、心筋症または心筋炎、特発性心筋症、代謝性心筋症、アルコール性心筋症、薬剤性心筋症、虚血性心筋症、および高血圧性心筋症などがある。本明細書に記載される化合物および方法を利用して治療可能なまたは予防可能なのは、大動脈、冠動脈、頸動脈、脳血管動脈、腎動脈、腸骨動脈、大腿動脈、および膝窩動脈などの主要血管のアテローム性疾患(大血管疾患)である。治療または予防可能な他の血管病には、血小板凝集、網膜細動脈、糸球体細動脈、神経の脈管、心臓細動脈、および関連する目、腎臓、心臓の毛細血管床、ならびに中枢神経および末梢神経系に関するものがある。サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物は、個人の血漿中のHDLレベルを上昇させるのにも利用できる。

30

【0137】

サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物により治療できるさらに他の疾患には、例えば、冠動脈介入後の再狭窄、ならびに高密度および低密度コレステロールの異常なレベルに関連する疾患がある。

40

【0138】

特定の実施形態において、サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物は、他の心血管薬剤との併用療法の一部として投与され得る。特定の実施形態において、サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物は、抗不整脈剤との併用療法の一部として投与され得る。他の実施形態において、サーチウインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチウイン調節化合物は、他の心血管薬剤との併用療法の一部として投与され得る。

【0139】

細胞死/癌

50

サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、ある線量の放射線または毒素を最近受け取ったか、受け取りそうな対象に投与できる。特定の実施形態において、その線量の放射線または毒素は、業務関連または医療処置の一部として受け取られ、例えば、予防的手段として投与される。他の実施形態において、放射線または毒素曝露は、誤って受け取られる。そのような場合、前記化合物は、好ましくは、アポトーシスおよびその後の急性放射線症候群の発生を抑制するために、曝露の後にできるだけ早く投与される。

【0140】

サーチュイン調節化合物は、癌の治療および/または予防にも利用できる。特定の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、癌の治療および/または予防にも利用できる。カロリー制限は、癌を含む加齢関連疾患の発生の低減に関連してきた。従って、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性の増加は、例えば癌などの加齢関連疾患の発生を治療および/または予防するのに有用になり得る。サーチュイン調節化合物を使用して治療できる例示的な癌は、脳と腎臓の癌、乳癌、前立腺癌、精巣癌、および卵巣癌を含むホルモン依存性癌、リンパ腫および白血病である。固形腫瘍に関連する癌において、調節化合物を、腫瘍中に直接投与できる。血球の癌、例えば、白血病は、調節化合物を血流中に、または骨髄に投与することにより治療できる。良性の細胞増殖、例えば、いぼも治療できる。治療可能な他の疾病には、自己免疫疾患、例えば、自己免疫細胞が除去されるべき全身性エリテマトーデス、強皮症、および関節炎がある。ヘルペス、HIV、アデノウイルス、ならびにHTLV-1関連の悪性および良性の疾患などのウイルス感染もサーチュイン調節化合物の投与により治療できる。あるいは、細胞を、対象から得て、エクスピボで処理して望ましくない細胞、例えば癌細胞を除き、同じ対象または異なる対象に戻して投与することができる。

【0141】

化学療法剤を、抗癌活性を有し本明細書に記載される調節化合物、例えば、アポトーシスを誘導する化合物、寿命を短くする化合物、または細胞をストレスに対して敏感にさせる化合物と同時投与してよい。化学療法剤を、細胞死を誘導し、または寿命を短くし、またはストレスに対する感受性を増加させると本明細書に記載されているサーチュイン調節化合物と共に単独で使用することができ、および/または他の化学療法剤と組み合わせて使用できる。

【0142】

従来の化学療法剤に加えて、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物を、アンチセンスRNA、RNAi、または他のポリヌクレオチドと共に使用して、望ましくない細胞増殖の一因となる細胞成分の発現を阻害できる。

【0143】

サーチュイン調節化合物および従来の化学療法剤を含んでなる併用療法は、当分野において公知である併用療法よりも有利になり得るが、その理由は、組み合わせにより、従来の化学療法剤がより低い用量でより大きな効果を発揮できるからである。好ましい実施形態において、サーチュイン調節化合物と組み合わせて使用される場合、化学療法剤または複数の従来の化学療法剤の組み合わせの有効量(ED₅₀)は、化学療法剤単独のED₅₀の少なくとも2分の1、さらにより好ましくは5分の1、10分の1、またはさらには25分の1である。逆に、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物と組み合わせて使用される場合、そのような化学療法剤またはそのような複数の化学療法剤の組み合わせの治療指数(TI)は、従来の化学療法投薬計画単独のTIの少なくとも2倍、さらにより好ましくは5倍、10倍、またはさらには25倍になり得る。

【0144】

ニューロン病/疾患

特定の面において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、神経変性疾患、および中枢神経系(CNS)、脊髄

10

20

30

40

50

、または末梢神経系（PNS）に対する外傷性または機械的損傷を患っている患者を治療できる。神経変性疾患は、典型的には、ヒトの脳の質量および体積の減少を含むが、これは脳細胞の萎縮および/または死によることがあり、加齢に起因する健康な人間のものよりもはるかに顕著である。神経変性疾患は、特定の脳の領域の進行性の変性（例えば、神経細胞機能不全および死）により、長期間の正常な脳の機能の後に徐々に発展し得る。あるいは、神経変性疾患は、外傷または毒素に関連するものなど急速な発症を有することがある。脳の変性の実際の発症は、臨床的な表現よりも何年も前であることがある。神経変性疾患の例には、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルー・ゲーリッグ病）、びまん性レビー小体病、舞蹈病有棘赤血球症、原発性側索硬化症、眼病（眼性神経炎）、化学療法誘導性神経障害（例えば、ピンクリスチン、パクリタキセル、ボルテゾミブから）、糖尿病誘発性神経障害およびフリードライヒ運動失調症があるが、これらに限定されない。サーチユインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチユイン調節化合物は、これらの疾患および以下に記載される他の疾患の治療に使用できる。

10

【0145】

ADは、記憶喪失、異常行動、人格変化、および思考能力の低下をもたらすCNS疾患である。これらの喪失は、特定な種類の脳細胞の死およびそれらの間の結合および支持するネットワーク（例えば、グリア細胞）の破壊に関連している。初期の症状には、近時記憶の喪失、不完全な判断、および人格の変化がある。PDは、制御不能な体の動き、硬直、震戦、および運動障害をもたらすCNS疾患であり、ドーパミンを産生する脳の領域における脳細胞の死に関連している。ALS（運動ニューロン病）は、脳を骨格筋とつなぐCNSの要素である運動ニューロンを冒すCNS疾患である。

20

【0146】

HDは、制御不能な動き、知能の喪失、および情緒障害を起こす、もう一つの神経変性疾患である。ティ・サックス病およびサンドホフ病は、GM2ガングリオシドおよびヘキソサミニダーゼの関連糖脂質基質が神経系中に蓄積し、急性の神経変性を引き起こす糖脂質蓄積病である。

【0147】

アポトーシスが免疫系におけるAIDSの病因に重要な役割を果たしていることは周知である。しかし、HIV-1は神経性疾患も誘発し、これは本発明のサーチユイン調節化合物により治療できる。

30

【0148】

ニューロン喪失は、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病、畜牛のBSE（狂牛病）、ヒツジおよびヤギのスクレイピー病、ネコの猫海綿状脳症（FSE）などのプリオン病の顕著な特徴である。サーチユインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチユイン調節化合物は、これら上記疾病によるニューロン喪失の治療または予防に有用になり得る。

【0149】

他の実施形態において、サーチユインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチユイン調節化合物を使用して、軸索障害を含む疾病または疾患を治療または予防できる。遠位軸索障害は、末梢神経系（PNS）ニューロンの代謝性または毒性の障害から生じる1種の末梢神経障害である。それは、代謝性または毒性の障害に対する神経のもっともよくみられる反応であり、それ自体、糖尿病などの代謝性疾患、腎不全、栄養失調およびアルコール依存症などの欠乏症候群によっても、毒物または薬物の作用によっても起こり得る。遠位軸索障害の人間は、通常、対称的なグローブストッキング状感覚運動障害を呈する。患部では、深部腱反射および自律神経系（ANS）機能も失われるか、または低下する。

40

【0150】

糖尿病性神経障害は、糖尿病に関連する神経障害疾患である。糖尿病性神経障害に関連し得る、比較的好くみられる病態には、第3脳神経麻痺、単神経障害、多発性単神経炎、

50

糖尿病性筋萎縮症、有痛性の多発性神経障害、自律神経障害、および胸腹神経障害がある。

【0151】

末梢神経障害は末梢神経系の神経の損傷の医学的用語であり、神経の疾病によっても、全身性の病気の副作用からも起こり得る。末梢神経障害の主な原因は、発作、栄養欠乏、HIVであるが、糖尿病が最もあり得る原因である。

【0152】

例示的な実施形態において、サーチuintanパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、再発性MSおよび単一症状MSを含む多発性硬化症(MS)ならびに他の脱髄性疾患、例えば、慢性炎症性脱髄性神経障害(CIDP)など、またはそれに関連する症状を治療または予防できる。

10

【0153】

さらに他の実施形態において、サーチuintanパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、神経に対する外傷、例えば、疾病による外傷、創傷(外科的処置含む)、または環境的な外傷(例えば、神経毒、アルコール依存症など)を治療できる。

【0154】

サーチuintanパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチuintan調節化合物は、種々のPNS疾患の症状を予防、治療、または緩和するのにも有用になり得る。用語「末梢神経障害」は、脳および脊髄以外の神経-末梢神経-が損傷を受けた幅広い疾患を包含する。末梢神経障害は末梢神経炎とも称されることがあり、多くの神経が関与している場合、用語多発性神経障害または多発神経炎が使用されることがある。

20

【0155】

サーチuintanパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチuintan調節化合物により治療可能なPNS疾患には、下記がある:糖尿病、ハンセン病、シャルコー・マリー・トゥース病、ギラン・バレー症候群、および腕神経叢神経障害(頸部および胸髄神経根、神経幹、索、および腕神経叢の末梢神経性神経成分の疾患)。

【0156】

他の実施形態において、サーチuintan調節化合物を使用して、ポリグルタミン病を治療または予防できる。例示的なポリグルタミン病には、球脊髄性筋萎縮(ケネディー病)、ハンチントン病(HD)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症(ホー・リバー症候群)、脊髄小脳性運動失調症1型、脊髄小脳性運動失調症2型、脊髄小脳性運動失調症3型(マシャド・ジョセフ病)、脊髄小脳性運動失調症6型、脊髄小脳性運動失調症7型、および脊髄小脳性運動失調症17型がある。

30

【0157】

特定の実施形態において、本発明は、中枢神経系細胞を治療して、細胞に対する血流の低下に反応する損傷を予防する方法を提供する。典型的には、予防され得る損傷の重症度は、主に、細胞への血流の低下の程度および低下の期間によるだろう。特定の実施形態において、アポトーシス性または壊死性の細胞死が予防され得る。なおさらなる実施形態において、細胞毒性浮腫または中枢神経系組織無酸素症などの虚血性媒介損傷が予防され得る。各実施形態において、中枢神経系細胞は、脊髄細胞でも、脳細胞でもよい。

40

【0158】

他の面は、サーチuintan調節化合物を対象に投与して、中枢神経系虚血性病態を治療することを包含する。いくつかの中枢神経系虚血性病態は、本明細書に記載されるサーチuintan調節化合物により治療できる。特定の実施形態において、虚血性病態は、アポトーシス性もしくは壊死性細胞死、細胞毒性浮腫、または中枢神経系組織無酸素症などのあらゆる種類の虚血性中枢神経系損傷をもたらす脳卒中である。脳卒中は脳のどの領域にも影響を与えることがあり、脳卒中を発生させると通常知られているどの病因によっても起こり得る。この実施形態の代替において、脳卒中は脳幹脳卒中である。この実施形態の他の代替において、脳卒中は小脳の脳卒中である。さらに他の実施形態において、脳卒中は塞

50

栓症脳卒中である。さらに他の代替において、脳卒中は出血性脳卒中である。さらなる実施形態において、脳卒中は血栓性脳卒中である。

【0159】

さらに他の面において、サーチュイン調節化合物を、中枢神経系虚血性病態の後の虚血中心部の梗塞の大きさを低下させるために投与できる。さらに、サーチュイン調節化合物を、中枢神経系虚血性病態の後の虚血周辺または移行領域の大きさを低下させるためにも、有益に投与できる。

【0160】

特定の実施形態において、配合剤投薬計画は、神経変性疾患またはこれらの疾患に関連した二次病態の治療または予防のための薬物または化合物を含み得る。そのため、配合剤投薬計画は、1種以上のサーチュインアクチベーターおよび1種以上の抗神経変性剤を含み得る。

10

【0161】

血液凝固疾患

他の面において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、血液凝固疾患（または止血障害）を治療または予防することができる。本明細書で交換可能に使用されるとおり、「止血」、「血液凝固(blood coagulation)」、および「血液凝固(blood clotting)」は、血管収縮および凝固の生理学的性質を含む、出血の制御を意味する。血液凝固は、創傷、炎症、疾病、先天異常、機能不全、および他の混乱の後、哺乳動物の循環の完全性を維持することを支援する。さらに、血餅の形成は、創傷の場合に出血を制限するだけでなく（止血）、重要な動脈または静脈の閉塞により、アテローム硬化性疾患の状況において重篤な臓器損傷および死をもたらし得る。このように、血栓症は、間違った時間および場所での血餅形成である。

20

【0162】

従って、本発明は、心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈の病気による手足の喪失または肺動脈塞栓症などの血液凝固疾患を予防または治療するために、血餅の形成を阻害する目的で抗凝固および抗血栓症治療を提供する。

【0163】

本明細書で交換可能に使用されるとおり、「止血を調節することまたは止血の調節」および「止血を制御することまたは止血の制御」は、止血の誘導（例えば、刺激または増加）、ならびに止血の阻害（例えば、低下または減少）を含む。

30

【0164】

一面において、本発明は、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を投与することにより、対象における止血を低減または阻害する方法を提供する。本明細書に開示される組成物および方法は、血栓性疾患の治療または予防に有用である。本明細書では、用語「血栓性疾患」は、過剰もしくは望まれない凝固または止血活性、または凝固性亢進状態により特徴づけられる、どのような疾患または病態も含む。血栓性疾患は、血小板密着および血栓形成を含む疾病または疾患を含み、血栓を形成する傾向の増加、例えば、血栓の数の増加、若年での血栓症、血栓症になる家族的な傾向、および普通でない部位での血栓症として現れることがある。

40

【0165】

他の実施形態において、配合剤投薬計画は、血液凝固疾患またはこれらの病態に関連した二次病態の治療または予防のための薬物または化合物を含み得る。そのため、配合剤投薬計画は、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる1種以上のサーチュイン調節化合物ならびに1種以上の抗凝固剤または抗血栓症剤を含み得る。

【0166】

体重制限

他の面において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、対象の体重増加または肥満を治療または予防するために使用してもよい。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサ

50

ーチュイン調節化合物を使用して、例えば、遺伝性肥満、食事による肥満、ホルモンが関連する肥満、薬の投与に関連する肥満を治療または予防し、対象の体重を減らし、または対象における体重増加を減少又は予防できる。そのような治療が必要な対象は、肥満であり、肥満になりそうであり、体重過多であり、体重過多になりそうな対象であり得る。肥満または体重過多になりそうな対象は、たとえば、家族歴、遺伝、食事、活動レベル、薬の摂取、またはこれらの種々の組合せに基づいて特定することができる。

【0167】

さらに他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、対象の体重減少を促進して治療または予防可能な種々の他の疾病および疾患を患っている対象に投与できる。そのような疾病には、例えば、高血圧(high blood pressure)、高血圧(hypertension)、高血中コレステロール、脂質異常症、2型糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能障害、高インスリン血症、冠動脈性心疾患、狭心症、鬱血性心不全、脳卒中、胆石、胆嚢炎および胆石症、痛風、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、および呼吸器病、ある種の癌(子宮内膜、乳房、前立腺、および結腸など)、妊娠の合併症、女性の性と生殖に関する健康の低下(月経不順、不妊、不規則な排卵など)、膀胱の制御問題(ストレス性失禁など)、尿酸腎結石症、精神障害(うつ病、摂食障害、体型に関する間違っただイメージ、および低い自尊心など)がある。最後に、AIDS患者は、AIDSの併用療法に対する反応でリポジストロフィーまたはインスリン抵抗性を起こすことがある。

【0168】

他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、インビトロでもインビボでも、脂肪形成または脂肪細胞分化の阻害に使用できる。そのような方法は、肥満の治療または予防に利用できる。

【0169】

他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、食欲の低減および/または飽満の増加に使用して、それにより体重減少を起こし、または体重増加を避けることができる。そのような治療を必要とする対象は、体重過多、肥満である対象、または体重過多もしくは肥満になりそうな対象であり得る。前記方法は、毎日、または一日おき、または週に一度、例えば、丸剤の形態の投与量を対象に投与することを含んでなることがある。前記投与量は、「食欲を低減する投与量」であり得る。

【0170】

好ましい実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、体重増加または肥満を治療または予防するための併用療法として投与してよい。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる1種以上のサーチュイン調節化合物を、1種以上の抗肥満剤と組み合わせて投与してよい。

【0171】

他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を投与して、薬物が誘発する体重増加を低減できる。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、食欲を刺激し、または体重増加、特に水分貯留以外の因子による体重増加を起こし得る医薬品と共に併用療法として投与できる。

【0172】

代謝疾患/糖尿病

他の面において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、インスリン抵抗性、前糖尿病性状態、II型糖尿病、および/またはこれらの合併症などの代謝疾患の治療または予防に利用できる。サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の投与は、対象のインスリン感受性を高め、かつ/またはインスリンレベルを低下させ得る。そのような

10

20

30

40

50

治療を必要とする対象は、インスリン抵抗性もしくは他のⅠⅠ型糖尿病の前駆症状を有する対象、ⅠⅠ型糖尿病の対象、またはこれら病態のいずれかを発症しそうな対象であり得る。例えば、対象は、インスリン抵抗性を有する対象、例えば、インスリンの高い循環レベルならびに／または関連する病態、例えば、高脂血症、脂肪生成不全(dyslipogenesis)、高コレステロール血症、耐糖能異常、高血糖レベル、シンドロームXの他の発現、高血圧、アテローム性動脈硬化、およびリポジストロフィーなどを有する対象であり得る。

【0173】

例示的な実施形態において、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物は、代謝疾患を治療または予防するための併用療法として投与できる。例えば、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1種以上のサーチイン調節化合物を、1種以上の抗糖尿病剤と組み合わせて投与できる。

10

【0174】

炎症性疾患

他の面において、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を使用して、炎症に関連する疾病または疾患を治療または予防できる。サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物は、炎症の発症の前でも、炎症の開始時でも、炎症の開始の後でも投与してよい。予防的に使用される場合、化合物は、好ましくは炎症性の反応または症状の前に与えられる。化合物の投与により、炎症性反応または症状を予防または弱めることができる。

20

【0175】

他の実施形態において、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を使用して、喘息、気管支炎、肺線維症、アレルギー性鼻炎、酸素毒性、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群、および任意の慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含むアレルギーおよび呼吸器病態を治療または予防できる。前記化合物を使用して、B型肝炎およびC型肝炎を含む慢性肝炎感染を治療できる。

【0176】

さらに、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を使用して、自己免疫疾患および／または自己免疫疾患に関連する炎症、例えば関節リウマチ、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎を含む関節炎、ならびに臓器組織自己免疫疾患(例えば、レイノー症候群)、潰瘍性大腸炎、クローン病、口腔粘膜炎、強皮症、重症筋無力症、移植片拒絶、内毒素ショック、敗血症、乾癬、湿疹、皮膚炎、多発性硬化症、自己免疫甲状腺炎、ブドウ膜炎、全身性エリテマトーデス、アジソン病、多腺性自己免疫病(自己免疫性多腺性症候群としても知られる)、グレーブス病を治療できる。

30

【0177】

特定の実施形態において、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1種以上のサーチイン調節化合物を、単独でも、炎症の治療または予防に有用な他の化合物と組み合わせても服用できる。

【0178】

潮紅

他の面において、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を、疾患の症状である潮紅および／またはほてりの発生または重症度を低減するために使用できる。例えば、主題方法は、単独または他の薬剤と組み合わせた、癌患者の潮紅および／またはほてりの発生または重症度を低減するための、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物の使用を含む。他の実施形態において、前記方法は、閉経期および閉経後の女性の潮紅および／またはほてりの発生または重症度を低減するための、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物の使用を提供する。

40

【0179】

50

他の面において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、他の薬物療法の副作用、例えば薬物誘発性潮紅である、潮紅および/またはほてりの発生または重症度を低減するための療法として利用できる。特定の実施形態において、薬物誘発性潮紅を治療および/または予防する方法は、その必要がある患者に、少なくとも1種の潮紅誘発性化合物ならびにサーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させる少なくとも1種のサーチュイン調節化合物を含んでなる製剤を投与することを含んでなる。他の実施形態において、薬物誘発性潮紅を治療する方法は、例えば、サーチュイン調節化合物および潮紅誘発性薬剤が同じ組成物に製剤されなかった場合の、1種以上の潮紅を誘発する化合物および1種以上のサーチュイン調節化合物を別々に投与することを含んでなる。別々な製剤を利用する場合、サーチュイン調節化合物は、(1)潮紅誘発性薬剤の投与と同時に、(2)潮紅誘発性薬剤と間欠的に、(3)潮紅誘発性薬剤の投与とずらして、(4)潮紅誘発性薬剤の投与の前に、(5)潮紅誘発性薬剤の投与の後に、かつ(6)これらの種々の組み合わせで投与できる。例示的な潮紅誘発性薬剤には、例えば、ナイアシン、ラロキシフェン、抗うつ剤、抗精神病薬、化学療法薬、カルシウムチャンネルブロッカー、および抗生物質がある。

10

【0180】

特定の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、血管拡張剤または高脂血症薬(抗コレステロール薬および脂肪作用薬を含む)の潮紅副作用を低減できる。好ましい実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、ナイアシンの投与に関連した潮紅を低減できる。

20

【0181】

他の実施形態において、本発明は、潮紅副作用を低減しながら高脂血症を治療または予防する方法を提供する。他の代表的な実施形態において、前記方法は、ラロキシフェンの潮紅副作用を低減するための、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の使用を含む。他の代表的な実施形態において、前記方法は、抗うつ剤または抗精神病剤の潮紅副作用を低減するための、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の使用を含む。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、セロトニン再取込み阻害剤、または5HT₂受容体拮抗剤と組み合わせて(別々または一緒に投与)使用できる。

30

【0182】

特定の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、セロトニン再取込み阻害剤(SRI)による治療の一部として使用して、潮紅を低減できる。さらに他の代表的な実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、シクロホスファミドおよびタモキシフェンなどの化学療法剤の潮紅副作用を低減できる。

【0183】

他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、アムロジピンなどのカルシウムチャンネルブロッカーの潮紅副作用を低減できる。

40

【0184】

他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、抗生物質の潮紅副作用を低減できる。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物をレボフロキサシンと組み合わせて使用できる。

【0185】**眼疾患**

本発明の一面は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、ブ

50

ロドラッグ、もしくは代謝誘導体から選択される、治療用量のサーチイン調節因子を患者に投与することにより、視力障害を阻害し、低減し、または他の方法で治療する方法である。

【0186】

本発明の特定の面において、視力障害は、視神経または中枢神経系の損傷により起こる。特定の実施形態において、視神経損傷は、緑内障により作られるものなど、高い眼内圧により起こる。他の特定の実施形態において、視神経損傷は視神経の腫脹により起こり、それは、感染または視神経炎などの免疫（例えば自己免疫）反応にしばしば関連する。

【0187】

本発明の特定の面において、視力障害は網膜損傷により起こる。特定の実施形態において、網膜損傷は、眼への血流の障害により起こる（例えば、動脈硬化症、血管炎）。特定の実施形態において、網膜損傷は、黄斑の障害により起こる（例えば、滲出性または非滲出性の黄斑変性）。

【0188】

例示的な網膜疾病には、滲出性の加齢黄斑変性、非滲出性加齢黄斑変性、電子人工網膜 (Retinal Electronic Prosthesis) および R P E 移植加齢黄斑変性、急性多発性斑状色素上皮症、急性網膜壊死、ベスト病、網膜動脈分岐閉塞、網膜静脈分岐閉塞、癌に伴い関連する自己免疫網膜症、網膜中心動脈閉塞、網膜中心静脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、イールズ病、黄斑上膜、格子状変性、細動脈瘤、糖尿病性黄斑浮腫、アーヴァイン・ガス黄斑浮腫、黄斑円孔、網膜下新生血管膜、びまん性片側性亜急性視神経網膜炎、非偽水晶体嚢胞様黄斑浮腫 (Nonpseudophakic Cystoid Macular Edema)、推定眼ヒストプラスマ症候群、滲出性網膜剥離、術後網膜剥離、増殖性網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、牽引性網膜剥離、色素性網膜炎、C M V 網膜炎、網膜芽細胞腫、未熟児網膜症、散弾状 (Birdshot) 網膜症、背景糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、ヘモグロビン異常症性網膜症、ブルチェル網膜症、バルサルバ網膜症、若年性網膜分離症、老年性網膜分離症、テルソン症候群、および白点症候群がある。

【0189】

他の例示的な疾病には、眼の細菌感染（例えば、結膜炎、角膜炎、結核、梅毒、淋病）、ウイルス感染（例えば、眼単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス網膜炎、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) ）、ならびに H I V または他の H I V 関連疾患に付随する進行性網膜外層性壊死および他の免疫不全関連眼疾病がある。さらに、眼疾患には、真菌感染（例えば、カンジダ脈絡膜炎、ヒストプラスマ症）、原虫感染（例えば、トキシオプラズマ症）、ならびに眼トキソカラ症およびサルコイドーシスなど他のものがある。

【0190】

本発明の一面は、化学療法薬（例えば、神経毒性薬、またはステロイドなど眼内圧を上げる薬物）による治療を受けている対象の視力障害を抑え、低減し、または治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に開示される治療用量のサーチイン調節因子を投与することによる方法である。

【0191】

本発明の他の面は、眼の手術または脊髄手術などうつぶせの姿勢で実施される他の手術を含む手術を受ける患者の視力障害を抑え、低減し、治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に開示される治療用量のサーチイン調節因子を投与することによる方法である。目の手術には、白内障、虹彩切開、およびレンズ交換がある。

【0192】

本発明の他の面は、白内障、ドライアイ、加齢黄斑変性 (A M D) 、網膜損傷などを含む加齢関連眼疾患の抑制および予防的な治療を含む治療であって、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に開示される治療用量のサーチイン調節因子を投与することによる治療である。

10

20

30

40

50

【0193】

本発明の他の面は、ストレス、化学的損傷、または放射線により起こる眼の損傷の予防または治療であって、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に開示される治療量のサーチュイン調節因子を投与することによる予防または治療である。目に対する放射線または電磁氣的損傷には、CRTにより起こるものまたは日光もしくは紫外線への曝露を含み得る。

【0194】

特定の実施形態において、配合剤投薬計画は、眼疾患またはこれらの疾患に関連する二次的病態の治療または予防のための薬物または化合物を含み得る。そのため、配合剤投薬計画は、1種以上のサーチュインアクチベーターおよび眼疾患の治療のための1種以上の治療剤を含み得る。

10

【0195】

特定の実施形態において、サーチュイン調節因子は、眼内圧を低下させる療法と組み合わせて投与できる。他の実施形態において、サーチュイン調節因子は、緑内障を治療および/または予防する療法と組み合わせて投与できる。さらに他の実施形態において、サーチュイン調節因子は、視神経炎を治療および/または予防する療法と組み合わせて投与できる。特定の実施形態において、サーチュイン調節因子は、CMV網膜症を治療および/または予防する療法と組み合わせて投与できる。他の実施形態において、サーチュイン調節因子は、多発性硬化症を治療および/または予防する療法と組み合わせて投与できる。

【0196】

ミトコンドリア関連疾病および疾患

特定の実施形態において、本発明は、増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう疾病または疾患を治療する方法を提供する。前記方法は、その必要のある対象に、治療上有効な量のサーチュイン調節化合物を投与することを含む。増加したミトコンドリア活性は、ミトコンドリアの全体数（例えば、ミトコンドリア質量）を維持しながらミトコンドリアの活性を増加させること、ミトコンドリアの数を増やしてそれによりミトコンドリア活性を増加させること（例えば、ミトコンドリア生合成の刺激により）、またはこれらの組み合わせを意味する。特定の実施形態において、増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう疾病および疾患には、ミトコンドリア機能不全に関連する疾病または疾患がある。

20

30

【0197】

特定の実施形態において、増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう疾病または疾患を治療する方法は、ミトコンドリア機能不全を患っている対象の特定を含んでなることがある。ミトコンドリア機能不全を診断する方法は、分子遺伝学、病理的および/または生化学的分析を含み得る。ミトコンドリア機能不全に関連する疾病および疾患は、ミトコンドリア呼吸鎖活性の欠損が哺乳動物のそのような疾病または疾患の病態生理の進行の一因である疾病および疾患を含む。増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう疾病または疾患には、一般に、例えば、フリーラジカル媒介酸化損傷が組織の変性につながる疾病、細胞が不適切にアポトーシスを受ける疾病、および細胞がアポトーシスを受けられない疾病がある。

40

【0198】

特定の実施形態において、本発明は、増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう疾病または疾患を治療する方法であって、その必要のある対象に、1種以上のサーチュイン調節化合物を、他の治療剤、例えば、ミトコンドリア機能不全を治療するのに有用な薬剤、またはミトコンドリア機能不全を含む疾病または疾患に関連する症状を低減するのに有用な薬剤と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

【0199】

例示的な実施形態において、本発明は、対象に治療上有効な量のサーチュイン調節化合物を投与することにより、増加したミトコンドリア活性から利益を得るだろう疾病または疾患を治療する方法を与える。例示的な疾病または疾患には、例えば、神経筋疾患（例え

50

ば、フリードライヒ運動失調症、筋ジストロフィー、多発性硬化症など）、ニューロンの不安定性の疾患（例えば、発作性疾患、片頭痛など）、発達遅延、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症など）、虚血、腎尿細管性アシドーシス、加齢関連の神経変性および認知の低下、化学療法の疲労、加齢関連もしくは化学療法誘発性の更年期または月経周期もしくは排卵の不規則性、ミトコンドリアミオパチー、ミトコンドリア損傷（例えば、カルシウム蓄積、興奮毒性、一酸化窒素曝露、低酸素症など）、およびミトコンドリアの脱制御がある。

【0200】

筋ジストロフィーは、神経筋の構造および機能の低下を含む疾病のファミリーを意味し、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの骨格筋の萎縮および心筋の機能不全を生じることが多い。特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、筋ジストロフィーの患者の筋機能能力の低下速度を低減するために、かつ筋機能状態を向上させるために利用できる。

10

【0201】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、ミトコンドリアミオパチーの治療に有用になり得る。ミトコンドリアミオパチーは、外眼筋のゆっくりと進行する軽度な衰弱から、重症で致死的な乳児型ミオパチーおよび多系統脳筋症(multisystem encephalomyopathies)までがある。いくつかの症候群が定義されてきたが、一部は互いに重複している。筋に影響する確立された症候群には、進行性外眼筋麻痺、カーンズ・セイヤー症候群（眼筋麻痺、色素性網膜症、心臓伝導障害、小脳性運動失調症、および感音難聴を伴う）、MELAS症候群（ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシス、および脳卒中様エピソード）、MERFF症候群（ミオクローヌステんかんおよび赤色ぼろ繊維）、肢帯分布の衰弱、および乳児ミオパチー（良性または重症で致死の）がある。

20

【0202】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、カルシウム蓄積、興奮毒性、一酸化窒素曝露、薬物誘発性毒性損傷、または低酸素症による毒性損傷などのミトコンドリアに対する毒性損傷を患っている患者を治療するのに有用になり得る。

【0203】

特定の実施形態において、サーチュイン調節化合物は、ミトコンドリアの脱制御に関連する疾病または疾患を治療するのに有用になり得る。

30

【0204】

筋性能

他の実施形態において、本発明は、治療上有効な量のサーチュイン調節化合物を投与することにより、筋性能を向上させる方法を提供する。例えば、サーチュイン調節化合物は、肉体的持久力（例えば、運動、肉体労働、スポーツ活動などの肉体的作業を実施する能力など）の向上、肉体疲労の抑制または遅延、血中酸素レベルの上昇、健康な個人におけるエネルギーの増大、作業能力および持久力の向上、筋疲労の低下、ストレスの減少、心臓および心血管機能の向上、性的能力の向上、筋ATPレベルの上昇、ならびに/または血中の乳酸の低下に有用になり得る。特定の実施形態において、前記方法は、ミトコンドリア活性を増加させ、ミトコンドリア生合成を増加させ、かつ/またはミトコンドリア質量を増加させる量のサーチュイン調節化合物を投与することを含む。

40

【0205】

スポーツ性能は、スポーツ活動に参加しているときアスリートの筋肉が働く能力をいう。向上したスポーツ性能、強さ、速さ、および持久力は、筋肉の収縮強さの増加、筋収縮の大きさの増加、刺激と収縮の間の筋反応時間の短縮により測定される。アスリートは、任意のレベルのスポーツに参加し、その性能において向上したレベルの強さ、速さ、および持久力を達成することを求める個人を意味し、例えば、ボディビルダー、自転車選手、長距離走者、短距離走者などがある。向上したスポーツ性能は、筋疲労を克服する能力、より長時間活動を維持する能力、およびより効率的な運動を持つ能力により明らかになる。

50

【0206】

アスリートの筋性能の領域において、長期間、より高いレベルの抵抗での競争または練習を可能にする状態をつくることが望ましい。

【0207】

本発明の方法が、急性サルコペニア、例えば、火傷、ベッドでの療養、肢の固定化、または胸部、腹部、および/もしくは整形外科の大きな手術に関連した筋萎縮および/またはカヘキシーを含む筋関連の病的状態の治療にも効果的であることが企図される。

【0208】

特定の実施形態において、本発明は、サーチュイン調節因子を含んでなる新規の食事組成物、それらの調製方法、およびスポーツ性能の向上のための前記組成物の使用方法を提供する。従って、持久力が要求されるスポーツおよび反復する筋肉の運動が要求される労働を含む、幅広く定義された活動に関与する人々のための、肉体的持久力の向上および/または肉体疲労の抑制の作用を有する治療用組成物、食品、および飲料が提供される。そのような食事組成物は、電解質、カフェイン、ビタミン、炭水化物などをさらに含むことができる。

10

【0209】

他の用途

サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、ウイルス感染（インフルエンザ、ヘルペス、またはパピローマウイルスによる感染など）を治療もしくは予防するために、または抗真菌剤として使用することができる。特定の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、ウイルス疾患の治療のための他の治療剤との配合剤療法の一部として投与されることがある。他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、他の抗真菌剤との配合剤療法の一部として投与されることがある。

20

【0210】

本明細書に記載のとおり治療され得る対象には、哺乳動物などの真核生物、例えば、ヒト、ヒツジ、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、非ヒト霊長類、マウス、およびラットがある。処理され得る細胞には、真核細胞、例えば、上述の対象から得たもの、または植物細胞、酵母細胞、および原核細胞、例えば、細菌細胞がある。例えば、調節化合物は、家畜がその飼養条件により長く耐える能力を高めるために家畜に投与することができる。

30

【0211】

サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、植物の寿命、ストレス耐性、およびアポトーシスに対する抵抗性を増加させることもできる。特定の実施形態において、化合物は、植物に、例えば周期的に適用され、または真菌に適用される。他の実施形態において、植物は、ある化合物を産生するように遺伝子修飾されている。他の実施形態において、植物および果物を、収穫および出荷の前に化合物により処理して、出荷の間の損傷に対する耐性を高めることができる。植物の種を、本明細書に記載される化合物に接触させて、例えば、それらを保存することもできる。

40

【0212】

他の実施形態において、サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、酵母細胞の寿命を調節するために使用できる。酵母細胞の寿命を延ばすことが望ましくなり得る状況には、酵母が使用される任意のプロセス、例えば、ビール、ヨーグルト、およびパン類製品、例えば、パンの製造がある。寿命の延びた酵母を使用し、使用する酵母を減らし、より長期間酵母が活性を持つようにできる。遺伝子組み換えによりタンパク質を産生するのに使用される酵母または他の哺乳動物細胞を、本明細書に記載のとおり処理してもよい。

【0213】

サーチュインタンパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチュイン調節化

50

化合物を使用して、昆虫の寿命、ストレス耐性、およびアポトーシスに対する抵抗性を増加させることもできる。この実施形態において、化合物は、有用な昆虫、例えば、ハチおよび植物の受粉に關与する他の昆虫に適用されるだろう。具体的な実施形態において、化合物は、蜂蜜の生産に關与するハチに適用されるだろう。一般的に、本明細書に記載される方法は、どのような生物にも、例えば、商業的に重要な真核生物にも適用できる。例えば、それらは、魚（水産養殖）にも、鳥（例えば、ニワトリおよび家禽）にも適用できる。

【0214】

サーチuintanパク質のレベルおよび/または活性を増加させるより高い投与量のサーチuintan調節化合物を、発現抑制された遺伝子の制御および発生の間のアポトーシスの制御に干渉することにより殺虫剤として使用することもできる。この実施形態において、化合物は、植物に対してではなく昆虫の幼虫に対して化合物が確実にバイオアベイラブルである当分野に公知である方法を利用して、植物に適用できる。

【0215】

少なくとも生殖と長寿の間の結びつきを鑑みると、サーチuintanパク質のレベルおよび/または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、昆虫、動物、および微生物などの生物の生殖に影響を与えるように適用できる。

【0216】

4. アッセイ

本明細書に企図されるさらに他の方法は、サーチuintanを調節する化合物または薬剤を同定するスクリーニング方法を含む。薬剤は、アプタマーなどの核酸でよい。アッセイは、細胞ベースでも、細胞フリーのフォーマットでも実施できる。例えば、アッセイは、サーチuintanを調節することが知られている薬剤によりサーチuintanが調節され得るような条件下で、サーチuintanを試験薬剤と共にインキュベート（または接触）すること、および試験物質の非存在下に比した試験薬剤の存在下でのサーチuintanの調節のレベルをモニタリングまたは決定することを含んでなることがある。サーチuintanの調節のレベルは、基質を脱アセチル化するその能力の決定により決定できる。例示的な基質は、BIOMOL(Plymouth Meeting, PA)から得られるアセチル化ペプチドである。好ましい基質には、アセチル化K382を含んでなるものなどのp53のペプチドがある。特に好ましい基質は、Fluor de Lys-SIRT1 (BIOMOL)、すなわちアセチル化ペプチドArg-His-Lys-Lysである。他の基質は、ヒトのヒストンH3およびH4由来のペプチドまたはアセチル化アミノ酸である。基質は蛍光発生性でよい。サーチuintanは、SIRT1でも、Sir2でも、SIRT3でも、これらの一部でもよい。例えば、リコンビナントなSIRT1をBIOMOLから得ることができる。反応を約30分間実施して、例えばニコチンアミドにより停止することができる。HDAC蛍光活性アッセイ/薬物発見キット(AK-500, BIOMOL Research Laboratories)を使用して、アセチル化のレベルを決定できる。類似のアッセイは、Bitterman et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:45099に記載されている。アッセイにおけるサーチuintanの調節のレベルを、本明細書に記載される1種以上の化合物（別々または同時）の存在下でのサーチuintanの調節のレベルと比較することができ、これは陽性対照としても陰性対照としても作用し得る。アッセイに使用するサーチuintanは、完全長サーチuintanタンパク質でも、その一部でもよい。活性化化合物がSIRT1のN末端と相互作用するらしいことが本明細書に示されたので、アッセイに使用するタンパク質は、サーチuintanのN末端部分、例えば、SIRT1の約アミノ酸1-176または1-255、Sir2の約アミノ酸1-174または1-252を含む。

【0217】

特定の実施形態において、スクリーニングアッセイは、(i) 試験薬剤の非存在下でサーチuintanがアセチル化された基質を脱アセチル化するのに適切な条件下で、サーチuintanを試験薬剤および前記基質と接触させること、および(ii) 基質のアセチル化のレベルを決定することを含んでなるが、この場合、試験薬剤の非存在下に比べて試験薬剤の存在下でのより低いレベルの基質のアセチル化は、試験薬剤がサーチuintanによる脱アセチル化を刺激することを示し、試験薬剤の非存在下に比べて試験薬剤の存在下でのより高い

10

20

30

40

50

レベルの基質のアセチル化は、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。

【0218】

他の実施形態において、スクリーニングアッセイは、サーチュイン媒介性NAD依存性脱アセチル化の2' / 3' - O - アセチル - ADP - リボース生成物の形成を検出することができる。このO - アセチル - ADP - リボース生成物は、サーチュイン脱アセチル化反応の脱アセチル化されたペプチド生成物と等モルの量で形成される。従って、スクリーニングアッセイは、(i) 試験薬剤の非存在下でサーチュインがアセチル化された基質を脱アセチル化するのに適切な条件下で、サーチュインを試験薬剤および前記基質と接触させること、および(ii) O - アセチル - ADP - リボース形成の量を決定することを含み得るが、この場合、試験薬剤の非存在下に比べて試験薬剤の存在下でのO - アセチル - ADP - リボース形成の増加は、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示し、試験薬剤の非存在下に比べて試験薬剤の存在下でのO - アセチル - ADP - リボース形成の減少は、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。

10

【0219】

インビボでサーチュインを調節、例えば刺激する薬剤を特定する方法は、(i) 試験薬剤の非存在下でサーチュインが基質を脱アセチル化するのに適切な条件下で、クラスIおよびクラスII HDACの阻害剤の存在下で、細胞に侵入することのできる基質と試験薬剤に細胞を接触させること、および(ii) 基質のアセチル化のレベルを決定することを含んでなることがあるが、この場合、試験薬剤の非存在下に比べて試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のより低いレベルは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示し、試験薬剤の非存在下に比べて試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のより高いレベルは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。好ましい基質は、アセチル化ペプチドであり、好ましくは、本明細書にさらに記載されるとおり蛍光発生性でもある。前記方法は、細胞を溶解させて、基質のアセチル化のレベルを決定することをさらに含んでなることがある。基質は、約1 μMから約10 mM、好ましくは約10 μMから1 mM、さらにより好ましくは約100 μMから1 mM、例えば約200 μMなどの範囲の濃度で細胞に加えてよい。好ましい基質は、アセチル化リジン、例えば、 α -アセチルリジン(Fluor de Lys, FdL)またはFluor de Lys-SIRT1である。クラスIおよびクラスII HDACの好ましい阻害剤はトリコスタチンA(TSA)であり、約0.01から100 μM、好ましくは約0.1から10 μM、例えば1 μMの範囲の濃度で使用できる。試験化合物および基質との細胞のインキュベーションは、約10分から5時間、好ましくは約1~3時間実施してよい。TSAはクラスIおよびクラスII HDAC全てを阻害し、特定の基質、例えば、Fluor de LysはSIRT2の劣った基質であり、ましてやSIRT3~7の基質でないので、そのようなアッセイを利用して、インビボでSIRT1の調節因子を特定することができる。

20

30

【0220】

5. 医薬組成物

本明細書に記載される化合物は、1種以上の生理学的または薬学的に許容可能な担体または賦形剤を使用して従来の方法で製剤化できる。例えば、化合物ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩および溶媒和物は、例えば、注射(例えば、皮下、筋肉内、腹腔内)、吸入もしくは吹送(口または鼻のいずれかによる)による投与用にも、経口、頬側、舌下、経皮、鼻腔内、非経口、もしくは直腸投与用にも製剤化することができる。特定の実施形態において、化合物は標的細胞が存在する部位で、すなわち、特定の組織、臓器、または流体(例えば、血液、脳脊髄液など)に、局所的に投与できる。

40

【0221】

化合物は、全身性および局所または局在的な投与を含む種々の投与様式のために製剤化できる。技術および製剤は全般的に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PAに見出すことができる。非経口投与には、筋肉内、静脈内、腹

50

腔内、および皮下を含む注射が好ましい。注射には、化合物は、液体溶液、好ましくは、ハンス液またはリンゲル液などの生理学的に適合した緩衝液に製剤化できる。さらに、化合物を固体形態に製剤化して、使用直前に再溶解または懸濁させることができる。凍結乾燥された形態も含まれる。

【0222】

経口投与には、医薬組成物は、結合剤（例えば、アルファ化されたメイズテンブン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、またはリン酸水素カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）、崩壊剤（例えば、ポテトスターチまたはデンブングリコール酸ナトリウム）、または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容可能な賦形剤とともに、従来手段により調製された、例えば、錠剤、ロゼンジ、またはカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は、当分野において周知である方法により被覆してもよい。経口投与用の液体調合物は、例えば、液剤、シロップ剤、または懸濁剤の形態をとることがあり、あるいは、使用前に水または他の好適なビヒクルにより構成するための乾燥製品としても呈することができる。そのような液体調合物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化された食用油）、乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油状のエステル、エチルアルコール、または分留された植物油）、および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸）などの薬学的に許容可能な添加剤と共に従来手段により調製できる。調合物は、緩衝塩、着香剤、着色剤、および甘味剤も必要に応じて含んでよい。経口投与用の調合剤は、活性化化合物の制御放出を与えるように好適に製剤化できる。

10

20

【0223】

吸入による投与（例えば、肺送達）には、化合物は、簡便には、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスを使用して、加圧パックまたはネブライザーからエアゾールスプレー体裁の形態で送達できる。加圧されたエアゾールの場合には、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを与えることにより決定することができる。吸入器または吹送器に使用するための、化合物とラクトースまたはスターチなどの好適な粉末基剤の粉末混合物を含む、例えば、ゼラチンのカプセルまたはカートリッジを製剤化

30

【0224】

化合物は、注射、例えば、ポラス注射または連続的な注入による非経口投与用に製剤化できる。注射用の製剤は、保存剤が加えられて、単位剤形、例えば、アンプルまたは多用量容器に呈することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤、またはエマルション剤などの形態をとることができ、懸濁化剤、安定剤、および/または分散剤などの製剤化剤を含んでよい。あるいは、有効成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌されたピロジェン除去水と共に構成される粉末形態でもよい。

【0225】

化合物は、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドなどの従来坐剤基剤を含む坐剤または停留浣腸剤などの直腸組成物中にも製剤化できる。

40

【0226】

先に記載された製剤に加えて、化合物はデポ製剤として製剤化できる。そのような長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与できる。そのため、例えば、化合物は、好適なポリマー性もしくは疎水性の材料と共に（例えば、許容できる油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂と共に、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化できる。制御放出処方、パッチ剤も含む。

【0227】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、中枢神経系（CNS）への送達のために製剤化できる（Begley, Pharmacology & Therapeutics 104: 29-45 (2004)）

50

中に概説されている)。CNSへの薬物送達の従来的手法には下記がある：神経外科戦略（例えば、脳内注入または脳室内注入）、BBBの内因性輸送経路の一つを活用する目的での薬剤の分子操作（例えば、それ自体BBBを通過できない薬剤と組み合わせた、内皮細胞表面分子に対する親和性を有する輸送ペプチドを含んでなるキメラ融合タンパク質の製造）、薬剤の脂質溶解度を高めるように設計された薬理学的戦略（例えば、水溶性薬剤の脂質またはコレステロール担体への連結）、および高浸透圧性混乱によるBBBの完全性の一時的な混乱（マンニトール溶液の頸動脈への注入またはアンジオテンシンペプチドなどの生物活性薬剤の使用から生じる）。

【0228】

リポソームは、容易に注射できるさらなる薬物送達系である。従って、本発明の方法において、活性化合物は、リポソーム送達系の形態でも投与できる。リポソームは当業者に周知である。リポソームは、コレステロール、ホスファチジルコリンのステアシルアミンなどの種々のリン脂質から形成できる。本発明の方法に利用可能なリポソームは、小さい単層ベシクル、大きな単層ベシクル、および多層ベシクルを含むがこれらに限定されない全種類のリポソームを包含する。

10

【0229】

本明細書に記載される化合物の製剤、特に液剤を製造する他の方法は、シクロデキストリンの使用によるものである。シクロデキストリンとは、 α -、 β -、または γ -シクロデキストリンを意味する。シクロデキストリンは、引用により本明細書に組み込まれるPitha et al., U.S. Pat. No. 4,727,064に詳細に記載されている。シクロデキストリンは、 α -、 β -、 γ -グルコースの環状オリゴマーである。これらの化合物は、親油性物質を求めるシクロデキストリン分子の空洞に合う分子の薬剤と共に、包接錯体を形成する。

20

【0230】

迅速に崩壊または溶解する剤形は、薬剤的に活性な薬剤の迅速な吸収、特に頬側および舌下吸収に有用である。即溶(Fast melt)剤形は、老齢の患者および小児科の患者などの患者に有益であるが、このような患者は、カプレットおよび錠剤などの典型的な固体剤形を飲み込むのが困難である。さらに、即溶剤形は、例えば、チュアブル剤形と関連する欠点を回避するが、チュアブル剤形では、活性薬剤が患者の口内にとどまる時間の長さが、味のマスクングの量および患者が活性薬剤の喉にざらつく感じに不満を持ち得る程度を決定するのに重要な役割を果たす。

30

【0231】

医薬組成物（化粧用調合物を含む）は、0.001から10重量%または0.1%から5重量%などの約0.00001から100重量%の本明細書に記載される1種以上の化合物を含んでなることがある。他の実施形態において、医薬組成物は下記を含んでなる：
(i) 0.05から1000mgの本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および
(ii) 0.1から2グラムの1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤。

【0232】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、一般的に局所薬物投与に合う局所担体を含み、当分野に公知であるそのような物質を含んでなる局所製剤に組み込まれる。局所担体は、例えば、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、マイクロエマルジョン剤、ゲル剤、油剤、液剤など、所望の形態の組成物を与えるように選択することができる。天然由来または合成由来の材料から構成されていてよい。選択された担体が、局所製剤の活性薬剤または他の成分に悪影響を与えないことが好ましい。本明細書において使用する好適な局所担体の例には、水、アルコール、および他の非毒性有機溶媒、グリセリン、鉱油、シリコーン、石油ゼリー、ラノリン、脂肪酸、植物油、パラベン、ワックスなどがある。

40

【0233】

製剤は、無色無臭の軟膏剤でも、ローション剤でも、クリーム剤でも、マイクロエマルジョン剤でも、ゲル剤でもよい。

【0234】

50

化合物は、軟膏剤に組み入れることができるが、軟膏剤は、典型的にはペトロラタムまたは他の石油誘導体に基づく、一般に半固体の調合物である。使用すべき具体的な軟膏基剤は、当業者に認識されるとおり、最適な薬物送達を与え、好ましくは、他の所望な特性、例えば、エモリエント性なども同様に与えるものである。他の担体またはビヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性で、安定しており、非刺激性、かつ非感作性でなくてはならない。

【 0 2 3 5 】

化合物はローション剤に組み入れることができるが、ローション剤は、一般に、摩擦なく皮膚表面に塗るべき調合物であり、典型的には、活性薬剤を含む固体粒子が水またはアルコール基剤中に存在する液体または半液体調合物である。ローション剤は、通常、固体の懸濁液であり、水中油型の液体油状エマルジョンを含んでなることがある。

10

【 0 2 3 6 】

化合物はクリーム剤に組み入れることができるが、一般的に、水中油型と油中水型のいずれかである、粘性の液体または半固体エマルジョンである。クリーム基剤は水洗性であり、油相、乳化剤、および水相を含む。油相は、一般に、ペトロラタムおよびセチルアルコールまたはステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールから構成され、水相は、必ずではないが通常、体積が油相を上回り、一般に保湿剤を含む。クリーム製剤中の乳化剤は、上記のRemington'sに説明されている通り、一般的に、非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性の界面活性剤である。

20

【 0 2 3 7 】

化合物は、マイクロエマルジョンに組み入れることができるが、マイクロエマルジョンは、界面活性剤分子の界面膜により安定化された、一般に熱力学的に安定な、油と水などの二つの非混和性液体の全方向で透明な分散液である (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992), volume 9)。

【 0 2 3 8 】

化合物はゲル製剤に組み入れることができるが、ゲル製剤は、一般に、小さい無機粒子 (2相系) または担体の液体に実質的に均質に分布している大きい有機分子 (単相ゲル) からできているいずれかの懸濁液からなる半固体系である。ゲルは一般に水性の担体液体を利用するが、アルコールおよび油も同様に担体液体として使用できる。

30

【 0 2 3 9 】

他の活性薬剤も製剤に含めることができ、例えば、他の抗炎症剤、鎮痛剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗生物質、ビタミン、酸化防止剤、日焼け止め製剤に通常みられる日焼け止め剤、限定はされないが例えば、アントラニレート、ベンゾフェノン (特にベンゾフェノン-3)、カンファー誘導体、シンナメート (例えば、オクチルメトキシシンナメート)、ジベンゾイルメタン (例えば、ブチルメトキシジベンゾイルメタン)、p-アミノ安息香酸 (PABA)、およびその誘導体、ならびにサリチレート (例えば、オクチルサリチレート) がある。

【 0 2 4 0 】

特定の局所製剤において、活性薬剤は、製剤のおよそ0.25重量%から75重量%の範囲、好ましくは、製剤のおよそ0.25重量%から30重量%の範囲、より好ましくは、製剤のおよそ0.5重量%から15重量%の範囲、最も好ましくは、製剤のおよそ1.0重量%から10重量%の範囲の量で存在する。

40

【 0 2 4 1 】

目の病態は、例えば、化合物の全身性、局所、筋肉内注射または化合物を放出する持続放出装置の挿入により、治療または予防できる。化合物は、前眼房、後眼房、硝子体、房水、硝子体液、角膜、虹彩/毛様体、レンズ、脈絡膜/網膜、および強膜などの目の角膜および内部領域に化合物が浸透するのが可能であるほど十分な期間目の表面と接触したまま化合物が維持されるように、薬学的に許容可能な眼科用ビヒクル中で送達できる。薬学的に許容可能な眼科用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油、またはカプセル化物質でよい。あるいは、本発明の化合物は、硝子体液および房水に直接注射することもできる。さら

50

なる代替において、化合物は、眼の治療のために、静脈内注入または注射など、全身的に投与してもよい。

【0242】

本明細書に記載される化合物は、酸素のない環境に保存できる。例えば、組成物は、Pfizer, Inc.のCapsugelなど経口投与用の気密性のあるカプセルに調製できる。

【0243】

例えば、本明細書に記載される化合物によりエクスピボで処理された細胞は、対象にグラフトを投与する方法により投与できるが、例えば、免疫抑制剤、例えば、シクロスポリンAの投与を伴うことがある。医薬製剤の全般的原則について、読者は、Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular immunotherapy, by G. Morstyn & W. Sheridan eds, Cambridge University Press, 1996、 and Hematopoietic Stem Cell Therapy, E. D. Ball, J. Lister & P. Law, Churchill Livingstone, 2000を参照されたい。

10

【0244】

化合物の毒性および治療効能は、細胞培養または実験動物の標準的な医薬手順により決定できる。LD₅₀は、集団の50%に致死性である投与量である。ED₅₀は、集団の50%に治療上有効な投与量である。毒性作用と治療効果の投与量比率(LD₅₀/ED₅₀)は治療指数である。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物が使用されることがあるが、感染していない細胞に対する潜在的な損傷を最低限にし、それにより副作用を低減するために、罹患した組織の部位にそのような化合物を標的化する送達系を設計するように注意しなければならない。

20

【0245】

細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトに用いる用量の範囲の処方に使用できる。そのような化合物の用量は、毒性がほとんどまたは全くないED₅₀を含むある範囲の循環濃度の中にあり得る。用量は、利用される剤型および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変わり得る。どのような化合物でも、治療上有効な投与量は、細胞培養アッセイから最初に見積もることができる。投与量は、細胞培養において決定されるIC₅₀(すなわち、症状の最大半量阻害を達成する試験化合物の濃度)を含む血漿循環濃度範囲を達成するように動物モデルで処方できる。そのような情報を利用して、ヒトにおける有用な投与量をより正確に決定できる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーにより測定できる。

30

【0246】

6. キット

キット、例えば、治療目的のキットまたは細胞の寿命を調節するキット、またはアポトーシスを調節するキットも本明細書に提供される。キットは、本明細書に記載される1種以上の化合物を、例えば、あらかじめ計量された投与量で含んでなることがある。キットは、任意に、細胞を化合物と接触させる装置および使用の説明書を含んでなることがある。装置には、シリンジ、ステント、および化合物を対象(例えば、対象の血管)に導入する他の装置、またはそれを対象の皮膚に塗る他の装置がある。

【0247】

さらに他の実施形態において、本発明は、本発明の化合物および他の治療剤(併用療法および組み合わせ組成物で使用されるものと同じもの)を別々な剤形だが、互いに関連して含んでなる組成物を提供する。本明細書での用語「互いに関連した」は、別々な剤形が同じ投薬計画の一部として販売され投与されるものであることが明らかであるように、別々な剤形と一緒に包装されるか、または他の方法で互いに結び付けられていることを意味する。化合物および他の薬剤は、好ましくは、プリスターパックもしくは他のマルチチャンパーパッケージと一緒に包装されているか、または利用者により分けることができる(例えば、二つの容器の間の切れ目で裂くことにより)連結した別々の密封容器(ホイールパウチなど)として包装される。

40

【0248】

50

さらに他の実施形態において、本発明は、別な容器内に、a)本発明の化合物、およびb)本明細書の他の場所に記載されるものなどの他の治療剤を含んでなるキットを提供する。

【0249】

本方法の実施は特記されない限り、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、遺伝子導入生物学、微生物学、リコンビナントDNA、および免疫学の従来技術を利用するだろうが、それらは当分野の技術内にある。そのような技術は文献に完全に説明されている。例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989)、DNA Cloning, Volumes I and II (D. N. Glover ed., 1985)、Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait ed., 1984)、Mullis et al. U.S. Patent No: 4,683,195、Nucleic Acid Hybridization (B. D Hames & S. J. Higgins eds. 1984)、Transcription And Translation (B. D. Hames & S. J. Higgins eds. 1984)、Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987)、Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986)、B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984)、the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.)、Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory)、Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155 (Wu et al. eds.)、Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987)、Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986)、Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986)を参照されたい。

【実施例】

【0250】

本発明は全般的に説明されたので、本発明の特定の面および実施形態を説明する目的のみで含まれるが本発明を決して限定するものではない、以下の実施例を参照してより容易に理解されるだろう。

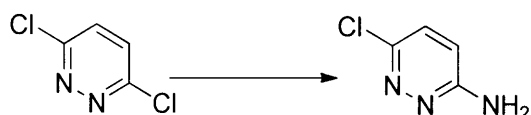
【0251】

実施例1 . N - (ピリジン - 2 - イル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物4) の調製 :

工程1 . 6 - クロロピリダジン - 3 - アミンの合成 :

【0252】

【化14】



【0253】

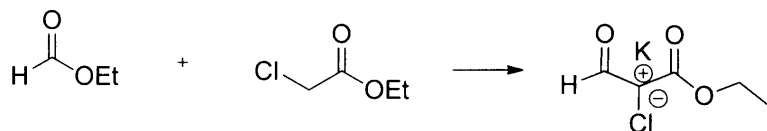
3, 6 - ジクロロピリダジン (23.8 g、155 mmol) の25%アンモニア水溶液 (50 mL) 中の懸濁液を、PTFEライニング圧力反応器中で100℃で約12時間加熱した。室温に冷却し、生じた結晶性固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させ、6 - クロロピリダジン - 3 - アミンを得た (20.0 g、96%)。MS (ESI)、C₄H₄ClN₃ の計算値 : 129.0。

【0254】

工程2 . エチル2 - クロロ - 3 - オキソプロパノエートのカリウム塩の合成 :

【0255】

【化15】



【0256】

ギ酸エチル(6.0g、81mmol)およびエチルクロロアセテート(9.89g、81mmol)を2-イソプロポキシプロパン(200mL)中に含む混合物に、カリウムtert-ブトキシド(t-BuOK)(9.07g、81mmol)を0で加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を濾過し、生じた黄色固体をエトキシエタンで洗浄し、エチル2-クロロ-3-オキソプロパノエートのカリウム塩を得た(8.88g、58%)。

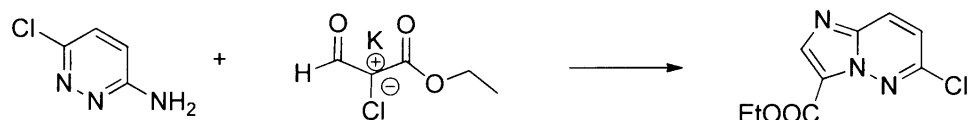
10

【0257】

工程3.エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0258】

【化16】



20

【0259】

6-クロロピリダジン-3-アミン(1.55g、11.9mmol)およびエチル2-クロロ-3-オキソプロパノエートのカリウム塩(6.76g、35.7mmol)をEtOH(100mL)中に含む混合物を、10時間還流下で攪拌した。室温に冷却し、反応混合物を減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーにより精製し、エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(1.5g、56%)。MS(ESI)、 $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ の計算値:225.03、測定値:226[M+H]。

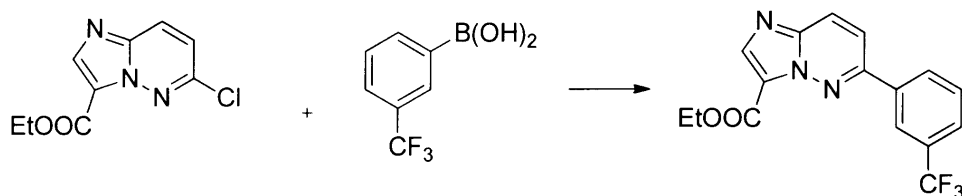
30

【0260】

工程4.エチル6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0261】

【化17】



40

【0262】

エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(1.25g、5.55mmol)、3-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸(5.55mmol)、 Cs_2CO_3 (3.62g、11.1mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.32g、0.277mmol)を4:1:1のジオキサン/水/エタノール(10mL)中に含む混合物を、100で2時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物を減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーにより精製し、エチル6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(1.5g、80%)。MS(ESI)、 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ の計算値:335.09、

50

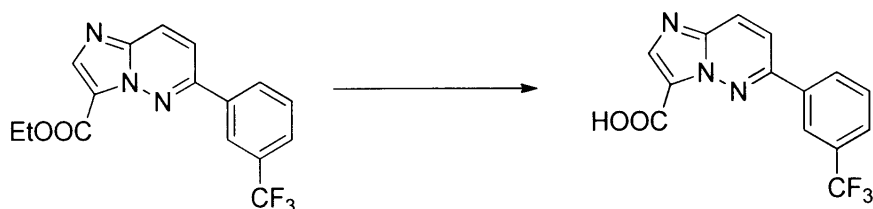
測定値：336 [M + H]。

【0263】

工程5.6 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の合成：

【0264】

【化18】



10

【0265】

NaOH (0.36 g, 89.5 mmol) およびエチル6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート (1.5 g, 4.47 mmol) を1:1のジオキサン:H₂O (5 mL) 中に含む混合物を、0で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、十分な2% HCl水溶液を加えてpH = 5に調整した。生じた固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させ、6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を得た (1.1 g, 81%)。MS (ESI)、C₁₄H₈F₃N₃O₂ の計算値：307.06、測定値：308 [M + H]。

20

【0266】

この一般的なカップリング手順に次いでエステル加水分解を利用すれば、3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を適切なボロン酸またはボロン酸エステル部分に替えることにより、種々の6-(3-置換フェニル)および6-(2,6-二置換フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを調製できるだろう。

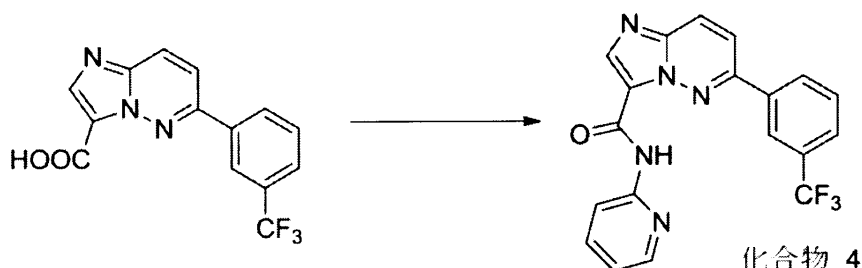
【0267】

工程6. N-(ピリジン-2-イル)-6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

30

【0268】

【化19】



化合物 4

40

【0269】

以下の一般的なアミドカップリング手順を利用した。6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸 (200.0 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザ-1H-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 (HATU) (495.0 mg, 1.3 mmol)、ピリジン-2-アミン (73.0 mg, 0.78 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (336.0 mg, 1.3 mmol) をDMF (5 mL) 中に含む混合物を80で12時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、水を加えた。CH₂Cl₂による抽出後、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーにより精製し、N-(ピリジン

50

- 2 - イル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (30 . 0 mg、12 %)。MS (ESI)、 $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ の計算値 : 383 . 10、測定値 : 384 [M + H]。

【 0270 】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、ピリジン - 2 - アミンを適切なアミン部分に替えることにより、種々の 6 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)、6 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル)、6 - (3 - モルホリン)、6 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル、および 6 - (2 - フルオロ - 6 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

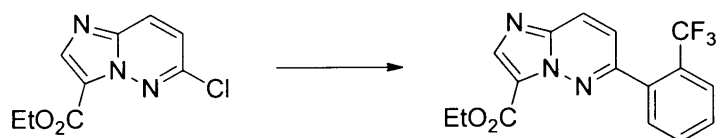
【 0271 】

実施例 2 . N - (6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 19) の調製 :

工程 1 . エチル 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

【 0272 】

【 化 20 】



【 0273 】

ジオキサン (無水、30 mL) および Cs_2CO_3 (21 . 4 g、65 . 6 mmol) を、エチル 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (7 . 4 g、32 . 8 mmol) と 2 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (8 . 1 g、42 . 6 mmol) の混合物に加えた。次いで、混合物を $Pd(PPh_3)_4$ (1 . 9 g、1 . 64 mmol) に加え、反応物をマイクロ波中で 130 に加熱した。混合物を濾過した。室温に冷却した後、濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (4 . 3 g、収率 : 58 %)。MS (ESI)、 $C_{16}H_{12}F_3N_3O_2$ の計算値 : 335 . 1。

【 0274 】

工程 2 . 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成 :

【 0275 】

【 化 21 】



【 0276 】

化合物エチル 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (2 . 25 g、6 . 71 mmol) の水 (25 mL) 溶液に、NaOH (4 . 29 g、107 mmol) を加えた。溶液を 20 分間 70 で攪拌し、濃 HCl を使用して pH を 3 に調整した。室温に冷却した後、濾液は、6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た (1 . 84 g、89 %)。MS (ESI)、 $C_{14}H_8F_3N_3O_2$ の計算値 : 335 . 1。

10

20

30

40

50

【0277】

この一般的なカップリング手順に次いでエステル加水分解を利用すれば、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を適切なボロン酸またはボロン酸エステルに替えることにより、種々の6-(2-置換フェニル)、6-(3-置換フェニル)、6-(2,5-二置換フェニル)、6-(2,4-二置換フェニル)、6-(3,4-二置換フェニル)、6-(3,5-二置換フェニル)、6-(2,3-二置換フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を調製できるだろう。

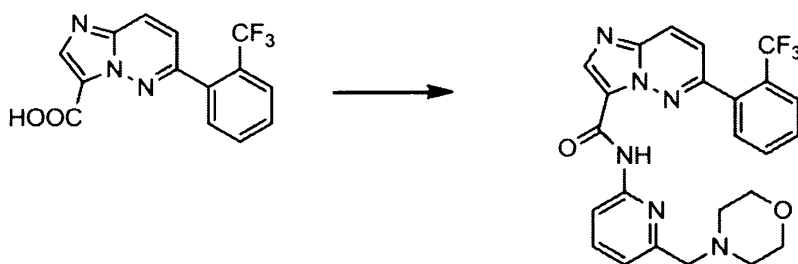
【0278】

工程3.N-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成

10

【0279】

【化22】



化合物 19

20

【0280】

2 mLのDMFに、6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-アミン(24.4 mg、0.24 mmol)、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(50.0 mg、0.16 mmol)、HATU(119.0 mg、0.32 mmol)、およびDIEA(41.0 mg、0.32 mmol)を加えた。生じた混合物を70℃で一晩攪拌した。水(20 mL)を加え、生成物を濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、乾燥させ、N-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(62.0 mg、78.9%)。MS(ESI)、C₂₄H₂₁F₃N₆O₂の計算値：482.1、測定値：483.01[M+H]。

30

【0281】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、6-(モルホリノメチル)ピリジン-2-アミンを適切なアミン部分に替えることにより、種々の6-(2-トリフルオロメチル)フェニル)、6-(2-トリフルオロメトキシフェニル)、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)、6-(3-クロロフェニル)、6-(3-フルオロフェニル)、6-(2,5-ジフルオロフェニル)、6-(2,4-ジフルオロフェニル)、6-(3,4-ジフルオロフェニル)、6-(3,5-ジフルオロフェニル)、6-(2,3-ジフルオロフェニル)、6-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)、6-(2-(メチルスルホニル)フェニル)、および6-(2-シアノフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

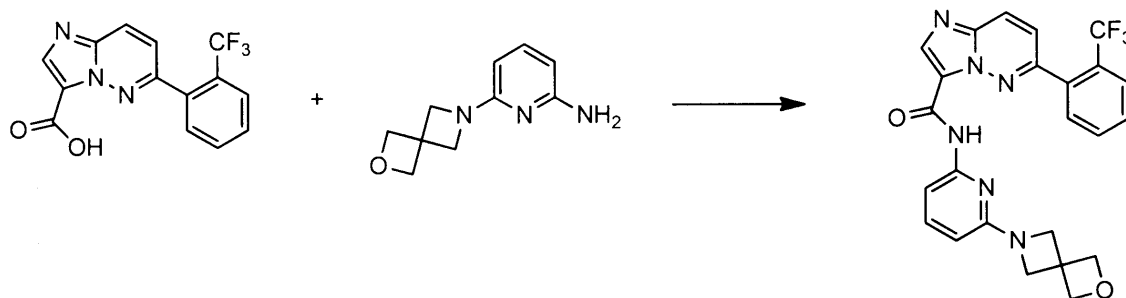
40

【0282】

実施例3.N-(6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの調製：

【0283】

【化23】



10

【0284】

6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(100.0mg、0.33mmol)とHATU(245.0mg、0.64mmol)の混合物に、DMF(2mL)を加え、5分間攪拌した。この懸濁液に、6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-アミン(93.0mg、0.49mmol)およびDIEA(0.12mL)を加え、反応物を60℃で18時間攪拌した。室温に冷却した後、MeOH(0.3mL)を加えた。粗生成物を、逆相分取HPLCにより精製し、53.0mg(33%)のN-(6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た。MS(ESI)、 $C_{24}H_{19}F_3N_6O_2$ の計算値：480.1、測定値：481.2[M+H]。

20

【0285】

この一般的カップリング手順を利用すれば、N-(2-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリミジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドも調製できるだろう。

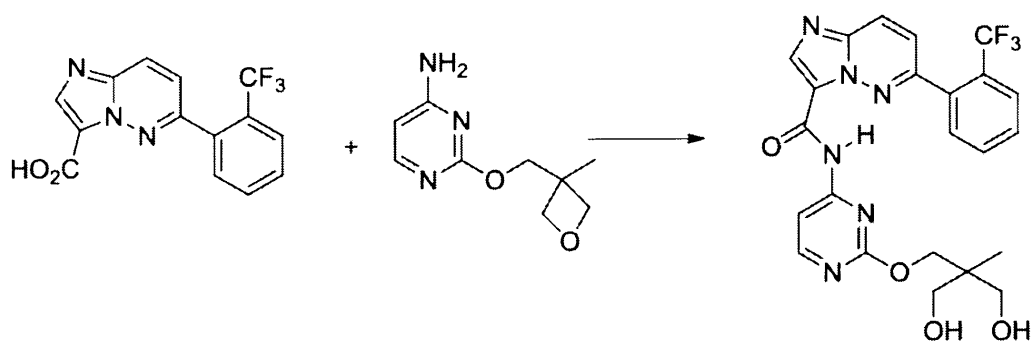
【0286】

実施例4．N-(2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ)ピリミジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物278)の調製：

30

【0287】

【化24】



40

化合物 278

【0288】

N-(2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロポキシ)ピリミジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを、上記の一般的なカップリング方法を利用して調製した。最終生成物(N-(2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メ

50

チルプロボキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド)中のオキサンの開環は、分取HPLC精製の間に起こった。MS(ESI)、 $C_{23}H_{21}F_3N_6O_4$ の計算値：502.1。

【0289】

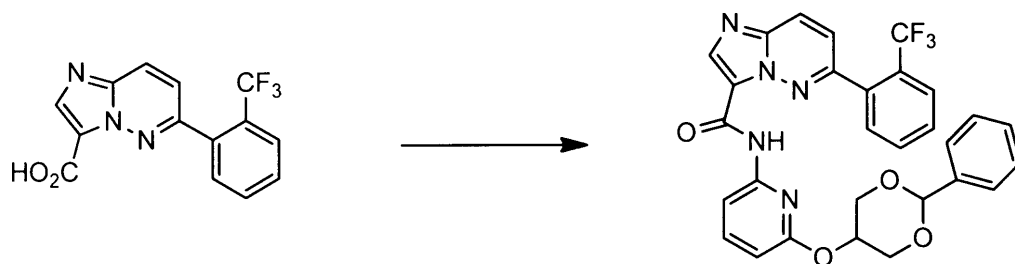
実施例5．N - (6 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド(化合物423)の調製：

工程1．N - (6 - ((2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成：

10

【0290】

【化25】



20

【0291】

N - (6 - ((2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを、化合物19の調製に記載されたのと同じ手順に従い、6 - クロロイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキシレート(100.0 mg、0.32 mmol)と6 - ((2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - アミンのHATU媒介性カップリングから得た(40.0 mg、22%)。MS(ESI)、 $C_{28}H_{21}F_3N_5O_4$ の計算値：561.1。

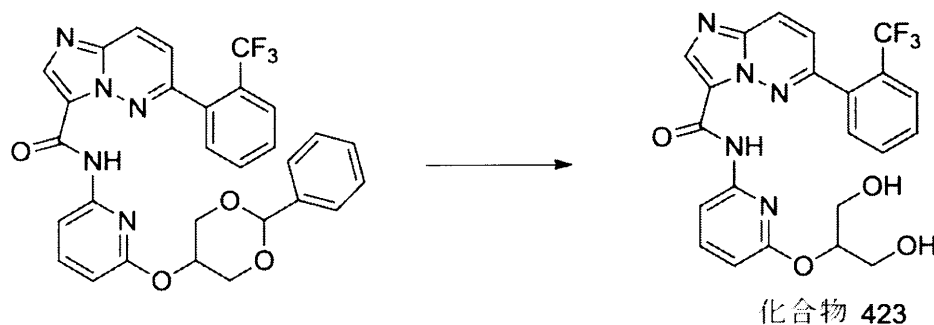
【0292】

30

工程2．N - (6 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成：

【0293】

【化26】



40

【0294】

N - (6 - ((2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド(40.0 mg、0.07 mmol)を、EtOH：3NのHCl(3：1、7 mL)に溶解させ、80 に2時間加熱した。室温に冷却し溶媒を蒸発

50

させた後、粗生成物を分取HPLCにより精製し、N-(6-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(12.0 mg、35%)。MS(ESI)、 $C_{22}H_{18}F_3N_5O_4$ の計算値：473.1、測定値474.2。

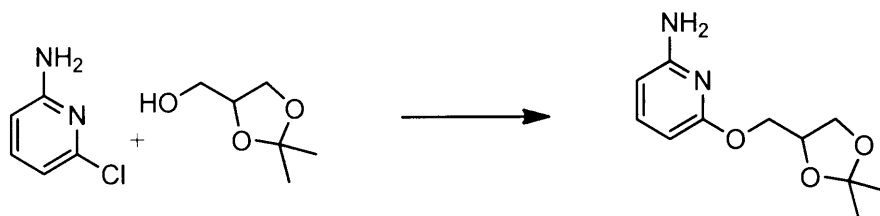
【0295】

実施例6．N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物212)の調製：

工程1．6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンの調製：

【0296】

【化27】



10

20

【0297】

NaH(2.3 g、鉍油中60%、57.5 mmol)を、6-クロロピリジン-2-アミン(2 g、15.6 mmol)およびソルケタール(6.0 g、45.4 mmol)のジオキサン(25 mL)溶液の0の混合物に加えた。温度を120に一晩上げ、固体を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンを得た(1.3 g、収率：37.4%)。MS(ESI)、 $C_{11}H_{16}N_2O_3$ の計算値：224.12。

【0298】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン、2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミン、4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミン、6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミン、5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン、2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-4-アミン、4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-メチルピリミジン-2-アミン、および2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-メチルピリジン-4-アミン部分を調製できるだろう。

30

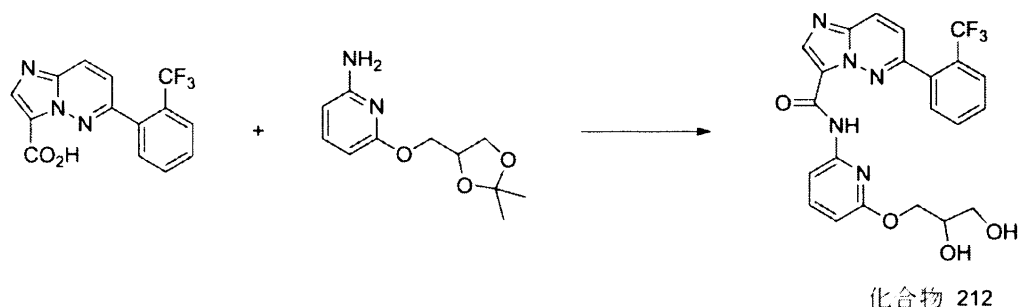
40

【0299】

工程2．N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの調製：

【0300】

【化 2 8】



10

【0301】

6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - アミン (110 . 0 mg , 0 . 49 mmol) を、6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (100 . 0 mg , 0 . 33 mmol)、HATU (247 . 0 mg , 0 . 65 mmol)、および DIEA (84 . 0 mg , 0 . 65 mmol) と共に DMF (1 mL) に溶解させた。生じた反応混合物を 65 で 24 時間攪拌した。水 (25 mL) を加え、固体を濾過し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、中間体 N - (6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを茶色固体として得た (80 . 0 mg)。固体を MeOH (10 mL) に溶解させ、濃 HCl (0 . 1 mL) を加え、混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを飽和 Na₂CO₃ と共に攪拌して、酸を中和した。生じた固体を濾過しし、N - (6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (101 . 0 mg , 65 . 6 %)。MS (ESI)、C₂₂H₁₈F₃N₅O₄ の計算値 : 473 . 1、測定値 : 473 . 8 [M + H]。

20

【0302】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、適切な 6 - (2 - (置換) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸から出発することにより、種々の N - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリミジン - 4 - イル)、N - (6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピラジン - 2 - イル)、N - (4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリミジン - 2 - イル)、N - (6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリジン - 3 - イル)、N - (5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピラジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (置換 (substituted)) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド、6 - (2 - 置換) - N - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド、6 - (2 - 置換 (substituted)) - N - (4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド、および N - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - 置換) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

30

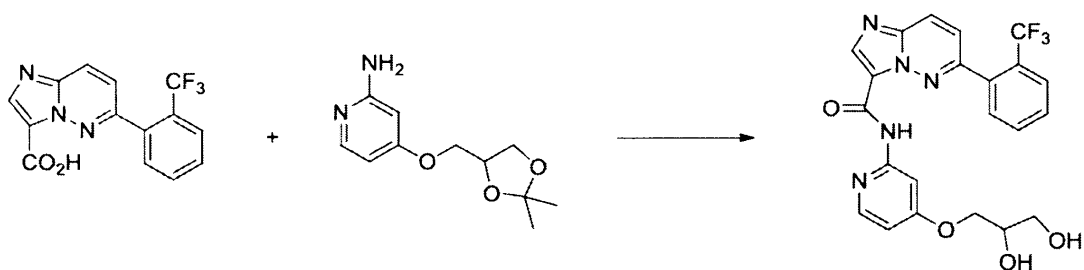
40

【0303】

実施例 7 . N - (4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 75) の調製 :

【0304】

【化29】



化合物 75

10

【0305】

6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(154.0mg、0.5mmol)とカルボキシジイミダゾール(162.0mg、1.0mmol)のジオキサン(4mL)中の混合物を70℃に1時間加熱した。次いで、4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(337.0mg、1.5mmol)を加え、加熱を100℃で17時間続けた。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残渣をEtOH:3NのHCl(3:1)に溶解させた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで1時間還流した。溶媒を蒸発させ分取HPLCにより精製した後、N-(4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドが得られた(118.0mg、50%)。MS(E⁺SI)、C₂₂H₁₈F₃N₅O₄の計算値:473.1、測定値:473.8[M+H]

20

【0306】

この一般的な手順を利用して、N-(4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6-メチルピリミジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドおよびN-(2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドも調製できるだろう。

30

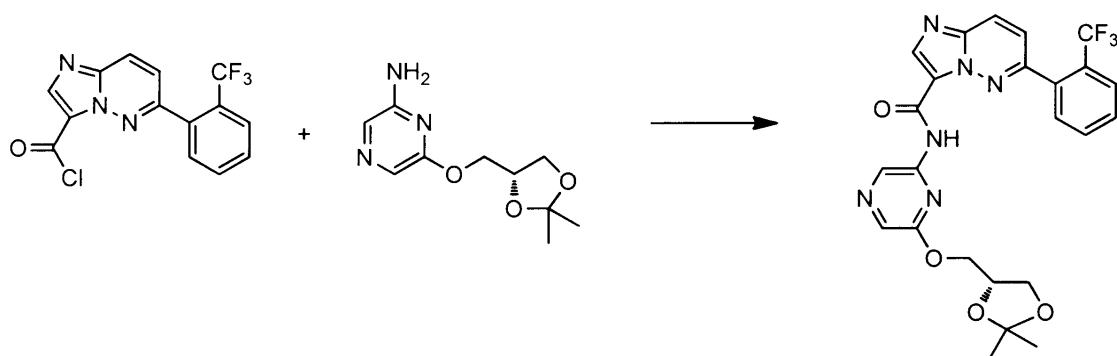
【0307】

実施例8.(S)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物556)の調製:

工程1.(R)-N-(6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0308】

【化30】



40

50

【0309】

(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン(200.0mg、0.89mmol)のピリジン(10mL)溶液に、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボニルクロリド(320.0mg、0.98mmol)を加え、反応物を60に10分間加熱した。室温に冷却した後、H₂O(50mL)を加え、混合物を攪拌した。白色固体を濾過により回収し、洗浄し、乾燥させ、(R)-N-(6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(250.0mg、収率54.6%)。MS(ESI)、C₂₄H₂₁F₃N₆O₄の計算値：514.4。

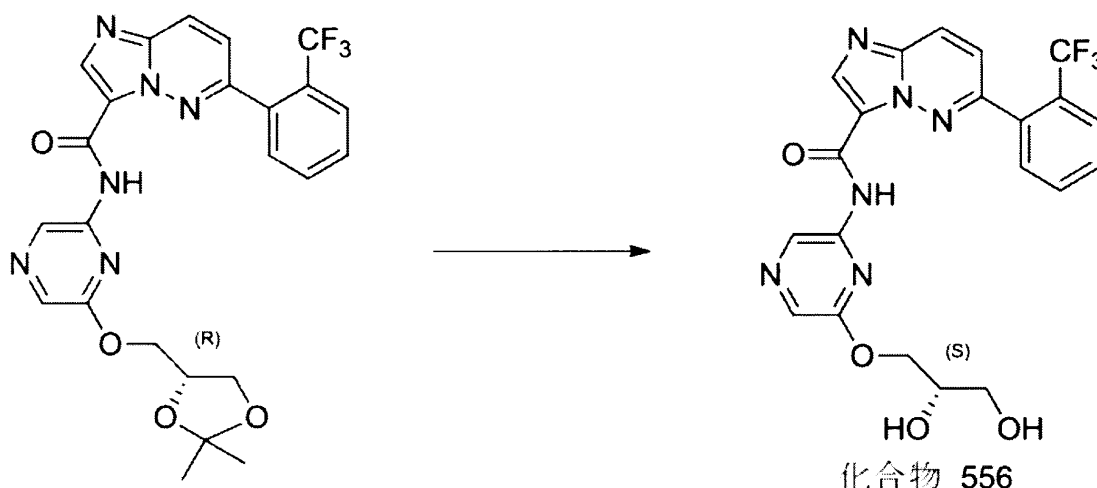
10

【0310】

工程2.(S)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0311】

【化31】



20

30

【0312】

(R)-N-(6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(250.0mg、0.49mmol)のMeOH(10mL)溶液に、室温の濃HCl(1mL)を加えた。1時間攪拌した後、50mLの冷NaHCO₃水溶液を加えた。攪拌後、白色固体が分離し、濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させ、(S)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(200.0mg、収率87%)。MS(ESI)、C₂₁H₁₇F₃N₆O₄の計算値：474.1。

40

【0313】

この一般的手順を利用すれば、(R)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、(R)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、(S)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、(R)-N-(2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6-メチルピラジン-4-イル)-6-(2-(ト

50

リフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、および(S)-N-(2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6-メチルピリジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

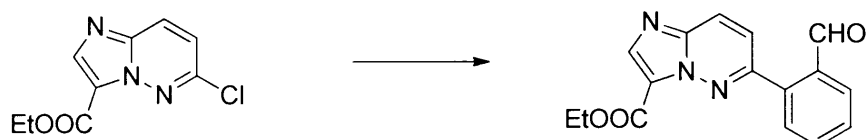
【0314】

実施例9. 6-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物33)の調製:

工程1. エチル6-(2-ホルミルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0315】

【化32】



【0316】

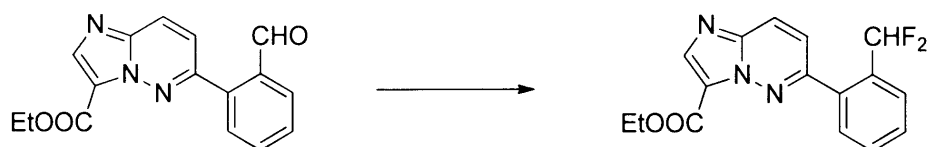
エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(903.0 mg、4 mmol)を、2-ホルミルフェニルボロン酸(720.0 mg、4.8 mmol)、Pd(PPh₃)₄(231.0 mg、0.2 mmol)、およびNa₂CO₃(1.02 g、9.6 mmol)と共に、5 mLのジオキサン/水(4:1)に溶解させた。生じた反応混合物を、マイクロ波反応器中で、120 で20分間攪拌した。室温に冷却し、混合物を塩化メチレン(DCM)(20 mL)で希釈し、濾過した。濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーにより精製し、6-(2-ホルミル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た(700.0 mg、59%)。MS(ESI)、C₁₈H₁₃N₃O₃の計算値: 295.10、測定値: 296 [M+H]。

【0317】

工程2. エチル6-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0318】

【化33】



【0319】

6-(2-ホルミル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステル(7.40 g、25 mmol)のCH₂Cl₂(160 mL)溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(DAST)(6.05 g、37.6 mmol)のCH₂Cl₂(20 mL)の0 の溶液を加えた。生じた反応混合物を、穏やかな還流下で、48時間攪拌した。次いで、混合物を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、DCMでさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィーにより精製し、6-(2-ジフルオロメチル-フェニル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸エチルエステル(1.0 g、13%)を得た。MS(ESI)、C₁₆H₁₃F₂N₃O₂の計算値: 317.10、測定値: 318 [M+H]。

【0320】

工程3. 6-(2-(ジフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸:

10

20

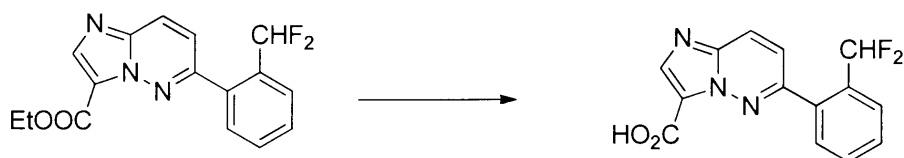
30

40

50

【0321】

【化34】



【0322】

6 - (2 - ジフルオロメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (1 . 17 g、3 . 69 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (6 . 0 N、15 mL) の溶液を加えた。生じた反応混合物を、還流下で 90 分間攪拌した。室温に冷却し、混合物を pH = 4 に酸性化し、次いで減圧下で濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーにより精製し、6 - (2 - ジフルオロメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た (970 . 0 mg、90 %)。MS (ESI)、 $C_{14}H_9F_2N_3O_2$ の計算値 : 289 . 07、測定値 : 290 [M + H]。

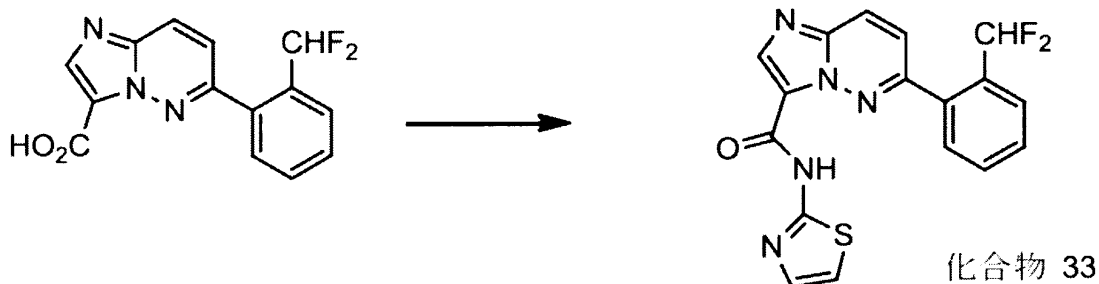
10

【0323】

工程 4 . 6 - (2 - (ジフルオロメチル) フェニル) - N - (チアゾール - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成 :

【0324】

【化35】



化合物 33

20

【0325】

6 - (2 - ジフルオロメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (0 . 3 mmol) およびチアゾール - 2 - アミン (0 . 36 mmol) を、上述の同じ一般的なアミドカップリング手順に付して、6 - (2 - ジフルオロメチル - フェニル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸チアゾール - 2 - イルアミドを調製した (収率 61 . 3 %)。MS (ESI)、 $C_{17}H_{11}F_2N_5OS$ の計算値 : 371 . 07、測定値 : 372 [M + H]。

30

【0326】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、チアゾール - 2 - アミンを適切なアミン部分に替えることにより、種々の 6 - (2 - (ジフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

40

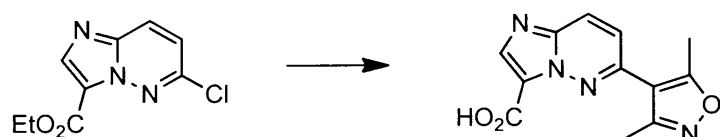
【0327】

実施例 10 . 6 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 54) の調製 :

工程 1 . 6 - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成 :

【0328】

【化36】



【0329】

エチル6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリダジン-3-カルボキシレート(500.0mg、2.21mmol)のジオキサン:EtOH:H₂O(4:1:3、9mL)中の溶液に、(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ボロン酸(404mg、2.87mmol)、Cs₂CO₃(1.45g、4.42mmol)、およびPd(PPh₃)₄(127.0mg、0.11mmol)を加え、反応物を15時間還流した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、固体をTHF(6mL)に溶解させた。LiOH(106.0mg、4.42mmol)のH₂O(3mL)溶液を加え、混合物を15時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を3NのHClによりpH4に酸性化した。揮発物を減圧下で蒸発させ、固体をMeOH:H₂O(1:1)でトリチュレートした。濾過し、6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸が得られた(331.0mg、58%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₀N₄O₃の計算値:258.1、測定値:258.9[M+H]。

【0330】

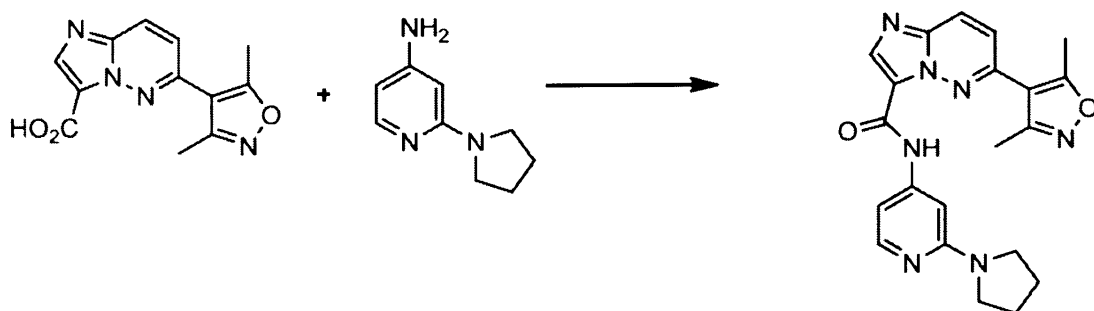
この一般的なカップリング手順に次いでエステル加水分解を利用すれば、(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ボロン酸を適切なボロン酸またはボロン酸エステル部分に替えることにより、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)、6-(2-メチルピリジン-3-イル)、6-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)、6-(2-メチルピリジン-3-イル)、6-(2,4-ジメチルチアゾール)、6-(2,3,4-トリフルオロメチルフェニル)、6-(2-フルオロフェニル)、6-(2-クロロフェニル)6-(2-フルオロ-3-クロロフェニル)、および6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を調製できるだろう。

【0331】

工程2.6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0332】

【化37】



化合物 54

【0333】

6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(75.0mg、0.29mmol)、HATU(228.0mg、0.6mmol)、2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミン(72.0mg、0.44mmol)、およびDIEA(0.11mL)のDMF(2mL)溶液を、

室温で15時間攪拌した。固体が沈殿するまでH₂Oを加え、それを濾過により回収し、H₂Oで洗浄し、乾燥させ、6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(44.0mg、38%)。MS(ESI)、C₂₁H₂₁N₇O₂の計算値：403.1、測定値：404[M+H]。

【0334】

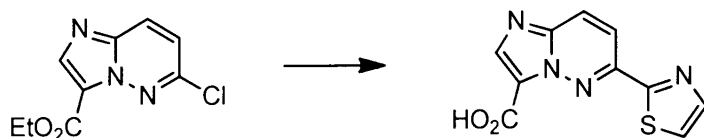
この一般的なカップリング手順を利用すれば、2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミンを適切なアミン部分に替えることにより、6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)、6-(2-メチルピリジン-3-イル)、6-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)、6-(2,4-ジメチルチアゾール)、6-(2,3,4-トリフルオロメチルフェニル)、6-(2-フルオロフェニル)、6-(2-クロロフェニル)、6-(2-フルオロ-3-クロロフェニル)、および6-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0335】

実施例11.6-(チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の調製：

【0336】

【化38】



【0337】

エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(250.0mg、1.1mmol)および2-(トリブチルスタニル)チアゾール(619.0mg、1.65mmol)のジオキサン(5mL)溶液に、Pd(PPh₃)₄(150.0mg、0.17mmol)を加え、反応物を17時間80℃に加熱した。室温に冷却した後、THF:H₂O(3:1)中のLiOH(53.0mg、2.3mmol)を加え、4時間激しく攪拌した。溶媒を蒸発させ、6-(チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を、MeOH:H₂Oから沈殿させた(164.0mg、収率66%)。MS(ESI)、C₁₀H₆N₄O₂Sの計算値：246.02。

【0338】

6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドについて上述されたこの一般的なアミドカップリング手順を利用すれば、N-(6-ホルホリノピリジン-2-イル)-6-(チアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物64)を調製できるだろう。

【0339】

実施例12.6-(2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル)-N-(6-ホルホリノピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物367)の調製：

工程1.エチル6-(2-ヒドロキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成：

【0340】

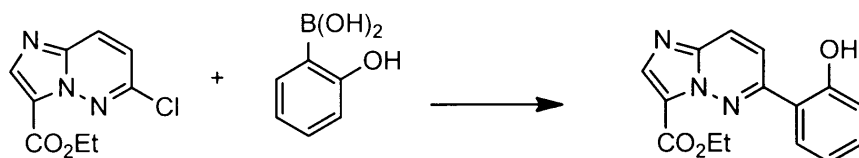
10

20

30

40

【化39】



【0341】

エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(200.0mg、0.89mmol)、2-ヒドロキシフェニルボロン酸(183.0mg、1.33mmol)、Cs₂CO₃(342.0mg、1.77mmol)、およびPd(PPh₃)₄(102.0mg、0.09mmol)の混合物をジオキサン(4mL)に溶解させ、2時間還流した。室温に冷却した後、反応物をEtOAcで希釈し、H₂Oで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固させた。粗製物質を真空蒸留により精製し、エチル6-(2-ヒドロキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(120.0mg、47.8%)。MS(ESI)、C₁₅H₁₃N₃O₃の計算値：283.1。

10

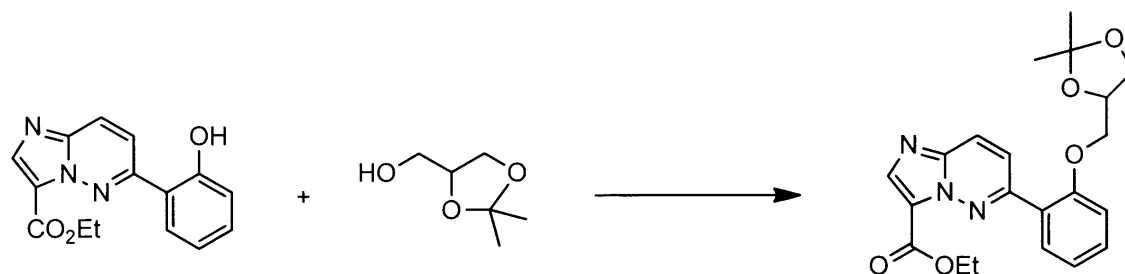
【0342】

工程2. エチル6-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成：

20

【0343】

【化40】



30

【0344】

エチル6-(2-ヒドロキシフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(50.0mg、0.18mmol)、およびトリフェニルホスフィン(55.6mg、0.21mmol)の溶液に、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(25.7mg、0.19mmol)およびDIAD(27.7mg、0.21mmol)を加えた。混合物をTHF(2mL)中で、60℃で2時間撹拌した。室温に冷却した後、粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル6-(2-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た。MS(ESI)、C₂₁H₂₃N₃O₅の計算値：397.2。

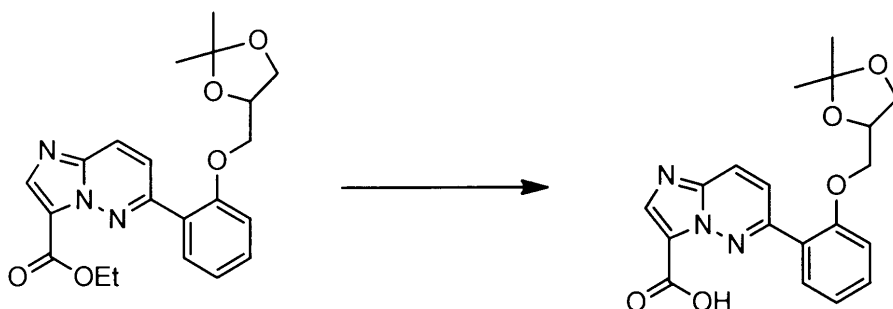
40

【0345】

工程3. 6-(2-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の合成：

【0346】

【化41】



10

【0347】

エチル6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(2.0g、5.03mmol)を、上述の一般的手順に従って、6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸に加水分解した(1.3g、69.9%)。MS(EI)、 $C_{19}H_{19}N_3O_5$ の計算値:369.37。

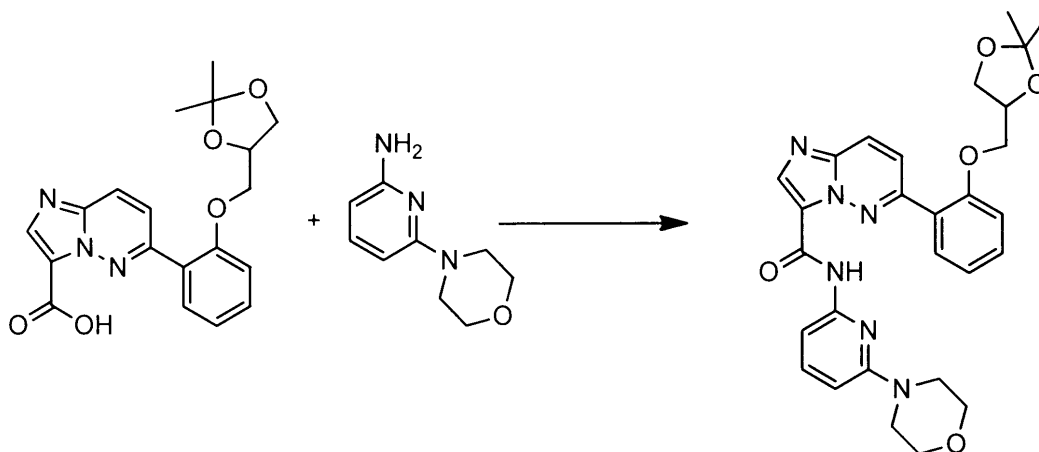
【0348】

工程4.6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

20

【0349】

【化42】



30

【0350】

化合物19の調製に関して上述されたHATU媒介性の一般的なアミドカップリング手順を利用して、6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(80.0mg、0.22mmol)と6-モルホリノピリジン-2-アミンをカップリングし、6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(50.0mg、43%)。MS(EI)、 $C_{28}H_{30}N_6O_5$ の計算値:530.2。

40

【0351】

この一般的手順を利用すれば、工程1において2-ヒドロキシフェニルボロン酸を適切なボロン酸に替え、工程2において(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノールを適切なアルコールに替えることにより、(S)-6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)、(R)-6-

50

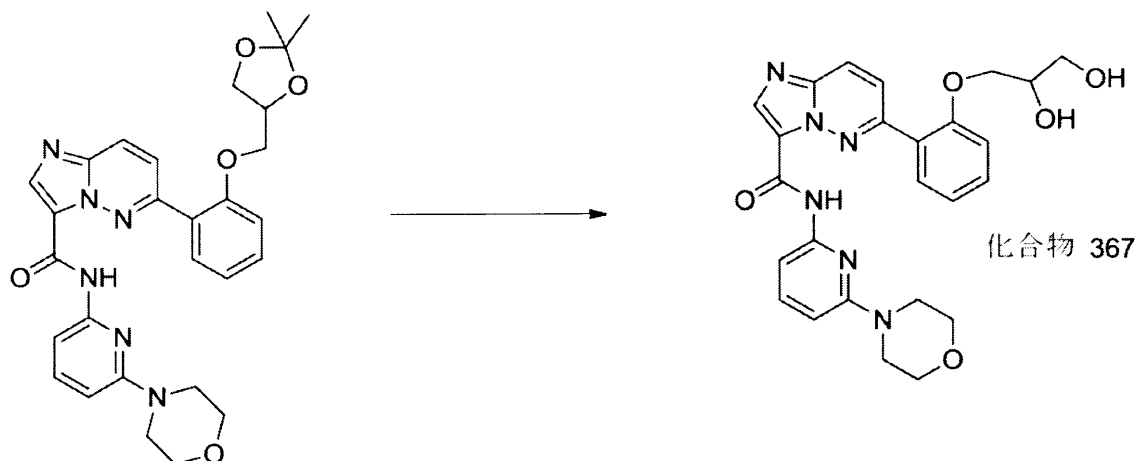
2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) 、
6 - (3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) 、
および 6 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル) N - (置換) イミダゾ
[1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸を調製できるだろう。

【 0 3 5 2 】

工程 5 . 6 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル) - N - (6 - モルホ
リノピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合
成 :

【 0 3 5 3 】

【 化 4 3 】



10

20

【 0 3 5 4 】

6 - (2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) フェ
ニル) - N - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
- 3 - カルボキサミド (5 0 . 0 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を Me O H (2 m L) に溶解
させ、 H C l (0 . 5 m L) を加えて、反応物を室温で 1 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発さ
せ、混合物を洗浄し N a ₂ C O ₃ 溶液に溶解させて、生じた固体を濾過し、 6 - (2 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル) - N - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (4 0 . 0 m g 、 9 0 %) 。 M S (E S I) 、 C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₅ の計算値 : 4 9 0 . 2 、測定値 4 9 1 . 1 [M + H] 。

30

【 0 3 5 5 】

この一般的手順を利用すれば、種々の 6 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ)
フェニル) - N - (置換) 、 6 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル)
- N - (置換) 、 および 6 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル) - N
- (置換) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう
。

【 0 3 5 6 】

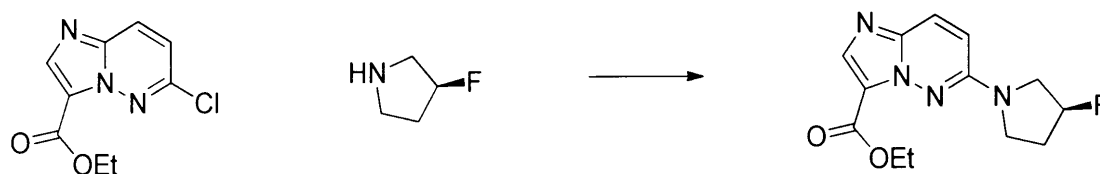
実施例 1 3 . (S) - 6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (6 - モルホリ
ノピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化
合物 4 8 7) の調製 :

40

工程 1 . (S) - エチル 6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 -
b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

【 0 3 5 7 】

【化44】



【0358】

エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(500.0mg、2.22mmol)、(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩(557.0mg、4.43mmol)、および K_2CO_3 (1.53g、11.08mmol)のDMF(50mL)中の混合物を120℃で12時間加熱した。混合物を、 H_2O とEtOAcの間で分配し、有機層を分離して濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(S)-エチル6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(300.0mg、収率49%)。MS(ESI)、 $C_{13}H_{15}FN_4O_2$ の計算値(m/z): 278.12。

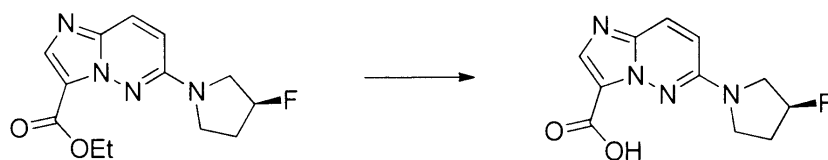
10

【0359】

工程2.(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の合成:

【0360】

【化45】



20

【0361】

(S)-エチル6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(300.0mg、1.08mmol)およびNaOH(172.0mg、1.08mmol)のMeOH/ H_2O (200mL、1:1)中の混合物を70℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、2% HCl水溶液の添加によりpHを3に調整した。混合物を濃縮し、(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を得た(240.0mg、収率69%)。MS(ESI)、 $C_{11}H_{11}FN_4O_2$ の計算値(m/z): 250.09。

30

【0362】

この一般的なカップリング手順に次いでエステル加水分解を利用すれば、工程1において(S)-3-フルオロピロリジン塩酸塩を適切なアミン部分に替えることにより、種々の6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)、6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)、6-(3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)、6-(3-ジメチルピロリジン-3-アミン)、6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)、6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)、6-(3-メチルピロリジン-1-イル)、6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)、6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)、6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)、6-(モルホリン-1-イル)、6-(3-メチルモルホリン-1-イル)、6-(3,5-ジメチルモルホリン-1-イル)、および6-(N-メチルピペラジン-1-イル)、6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを調製できるだろう。この一般的手順を利用すれば、工程1においてエチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートをエチル6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートに替えることにより、(S)-6-

40

50

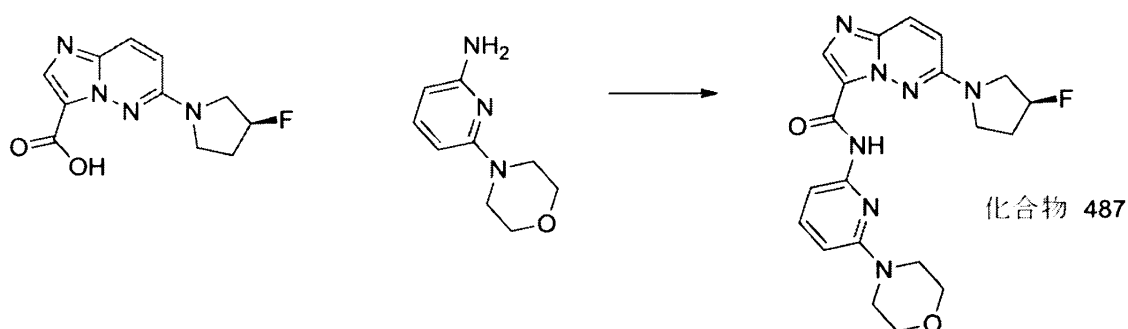
(3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸も調製できるだろう。

【0363】

工程3.(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0364】

【化46】



10

【0365】

(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(100.0mg、0.40mmol)、6-モルホリノピリジン-2-アミン(107.0mg、0.60mmol)、DIPEA(103.0mg、0.80mmol)、およびHATU(304.0mg、0.80mmol)のDMF(5mL)溶液を70℃で16時間加熱した。H₂Oを加え、生じた沈殿物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)-N-(6-モルホリノピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(45.0mg、収率27%)。MS(ESI)、C₂₀H₂₂FN₇O₂の計算値(m/z):411.18、測定値:412[M+H]。

20

【0366】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、6-モルホリノピリジン-2-アミンを適切なアミン部分に替え、(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を適切なカルボン酸部分に替えることにより、種々の6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)、6-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)、6-(3-ジメチルピロリジン-3-アミン)、6-(ピロリジン-1-イル)、6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)、6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)、6-(3-メチルピロリジン-1-イル)、6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)、6-(3-メトキシピロリジン-1-イル)、6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)、6-(モルホリン-1-イル)、6-(3-メチルモルホリン-1-イル)、6-(3,5-ジメチルモルホリン-1-イル)、6-(N-メチルピペラジン-1-イル)、および6-(3-フルオロピペリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、ならびに6-(置換)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。カルボン酸部分が保護されたグリセロール基を含む場合、先の実施例のように余分な脱保護工程が利用される。

30

40

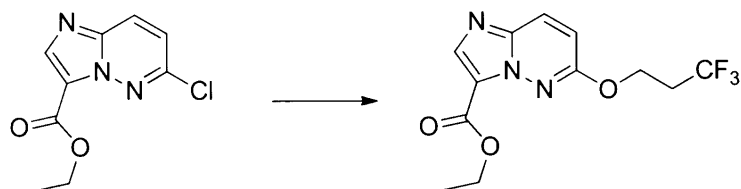
【0367】

実施例14.N-(ピリジン-3-イル)-6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの調製:

工程1.エチル6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0368】

【化47】



【0369】

DMSO中の3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール(19.9mmol)に、NaH(19.9mmol)を加えた。混合物を、不活性雰囲気下室温で1時間撹拌した。エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(3.0g、13.3mmol)を加え、カップリングが完了するまで反応物を100℃に温めた。精製後、エチル6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートが得られた(1.2g、45%)。MS(ESI)、 $C_{12}H_{12}F_3N_3O_3$ の計算値：303.08。

10

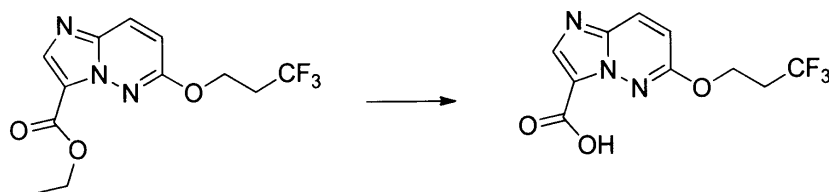
【0370】

工程2.6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の合成：

【0371】

【化48】

20



【0372】

エチル6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(1.2g、3.96mmol)の水/THF(1:1)中の溶液に、LiOH(474.0mg、19.79mmol)を加えた。加水分解が完了するまで、反応物を室温で撹拌した。精製後、6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸が得られた(0.9g、83%)。MS(ESI)、 $C_{10}H_8F_3N_3O_3$ の計算値：275.05。

30

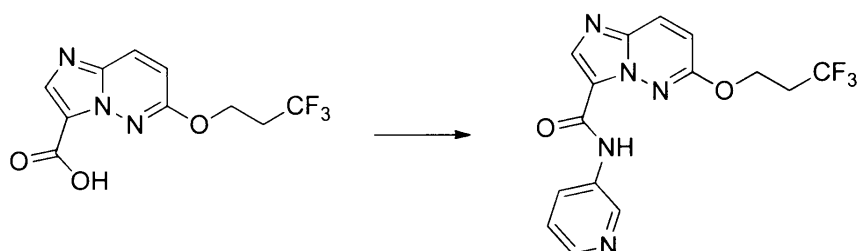
【0373】

工程3.N-(ピリジン-3-イル)-6-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0374】

【化49】

40



【0375】

50

6 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (100.0 mg、0.36 mmol) を DCM に溶解させた。DMF (1 滴) および塩化オキサリルを加え、混合物を 1 時間以上攪拌した。3 - アミノピリジンおよび DIEA を加え、カップリングが完了した後、精製し、N - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (60.0 mg、47%)。MS (ESI)、 $C_{15}H_{12}F_3N_5O_2$ の計算値：351.09。

【0376】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、3 - アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々の 6 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

10

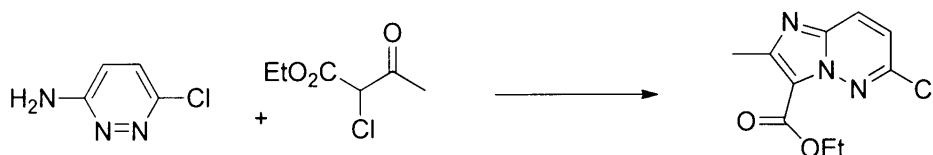
【0377】

実施例 15. 2 - メチル - N - (ピリダジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 462) の調製：

工程 1. エチル 6 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成：

【0378】

【化 50】



20

【0379】

6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (1.0 g、7.72 mmol)、エチル 2 - クロロ - 3 - オキソブタノエート (2.53 g、15.4 mmol) および EtOH (15 mL) を 24 時間還流した。混合物を室温に冷却し、反応物を減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルに吸着させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル 6 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (480.0 mg、26%)。MS (ESI)、 $C_{10}H_{10}ClN_3O_2$ の計算値：239.05。

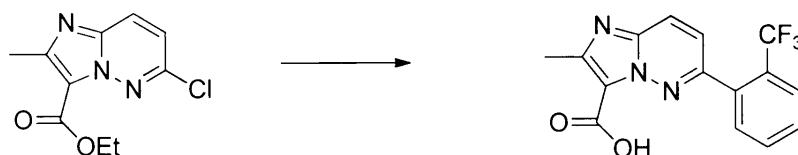
30

【0380】

工程 2. 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸：

【0381】

【化 51】



40

【0382】

6 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (5.26 g、22 mmol) と 2 - (トリフルオロメチル)フェニル - ボロン酸 (6.26 g、32.5 mmol) のジオキサン：EtOH：H₂O (8：1：1、100 mL) 中の混合物に、Pd(PPh₃)₄ (2.4 g、2.1 mmol) および Cs₂CO₃ (13.7 g、42 mmol) を加えた。反応物を 2 時間還流した。室温に冷却した後、反応物を EtOAc (400 mL) で希釈し、H₂O で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮

50

し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した(0 - 10% CH₂Cl₂ + MeOH)。この物質をTHFに溶解させ、H₂O中のLiOH(1.58g、66mmol)を加え、混合物を17時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を3NのHClによりpH3に酸性化した。この水性懸濁液をEtOAcで抽出した(2×300mL)。合わせた有機層を蒸発乾固させ、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し(0 - 10% CH₂Cl₂ + MeOH)、2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た(4.5g、64%)。MS(ESI)、C₁₅H₁₀F₃N₃O₂の計算値: 321.1、測定値322.1[M+H]。

【0383】

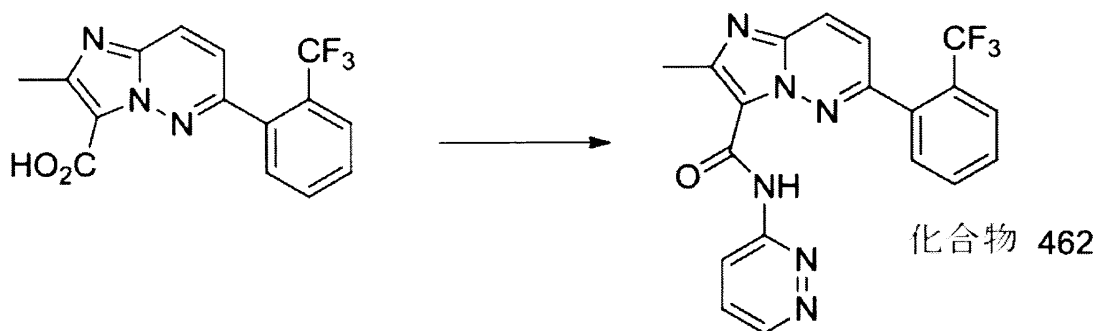
この一般的なカップリング手順に次いでエステル加水分解を利用すれば、2 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を適切なボロン酸またはボロン酸エステル部分に替えることにより、種々の2 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)、2 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル)、2 - メチル - 6 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル)、2 - メチル - 6 - (2 - ジフルオロメチルフェニル)、2 - メチル - 6 - (2 - メチルフェニル)、2 - メチル - 6 - (3 - メチルフェニル)、2 - メチル - 6 - (3 - フルオロフェニル)、2 - メチル - 6 - (2 - フルオロフェニル)、2 - メチル - 6 - (2 - プロモフェニル)、および2 - メチル - 6 - (3 - シアノフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキシレートを調製できるだろう。

【0384】

工程3.2 - メチル - N - (ピリダジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成:

【0385】

【化52】



【0386】

2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボン酸(1.1g、3.43mmol)、およびHATU(2.6g、6.8mmol)をDMF(12mL)に溶解させた。ピリダジン - 3 - アミン(530.0mg、5.57mmol)およびDIEA(1.3mL)を加え、生じた反応混合物を60℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、水(12mL)を加え、固体を濾過により分離した。固体をEtOAcに溶解させ、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し(DCM + MeOH 0 - 5%)、2 - メチル - N - (ピリダジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た(570.0mg、42%)。MS(ESI)、C₁₉H₁₃F₃N₆Oの計算値: 398.1、測定値: 399.1[M+H]。

【0387】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、ピリダジン - 3 - アミンを適切なアミン部分に替えることにより、種々の2 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメチルフェニル)、2 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル)、2 - メチル - 6 - (2 - ト

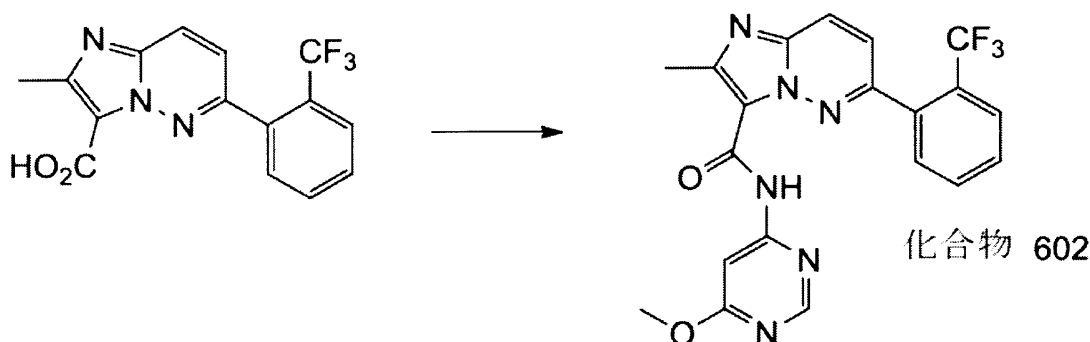
リフルオロメトキシフェニル)、2-メチル-6-(2-ジフルオロメチルフェニル)、2-メチル-6-(2-メチルフェニル)、2-メチル-6-(3-メチルフェニル)、2-メチル-6-(3-フルオロフェニル)、2-メチル-6-(2-フルオロフェニル)、2-メチル-6-(2-クロロフェニル)、2-メチル-6-(2-プロモフェニル)、および2-メチル-6-(3-シアノフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0388】

実施例16. N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物602)の調製:

【0389】

【化53】



【0390】

圧力管にCDI(75.5mg、0.47mmol)のジオキサン(2mL)溶液を入れた。2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(100.0mg、0.31mmol)のジオキサン:DMA(1:1、2mL)溶液を加え、混合物を100に15時間加熱した。次いで、6-メトキシピリミジン-4-アミン(117.0mg、0.93mmol)を加え、加熱を3日間続けた。室温に冷却した後、H₂Oを加え、懸濁液をCH₂Cl₂で抽出した。粗製物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-5% CH₂Cl₂+MeOH)、N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(71.0mg、53%)。MS(ESI)、C₂₀H₁₅F₃N₆O₂の計算値:428.1、測定値:429.1[M+H]。

【0391】

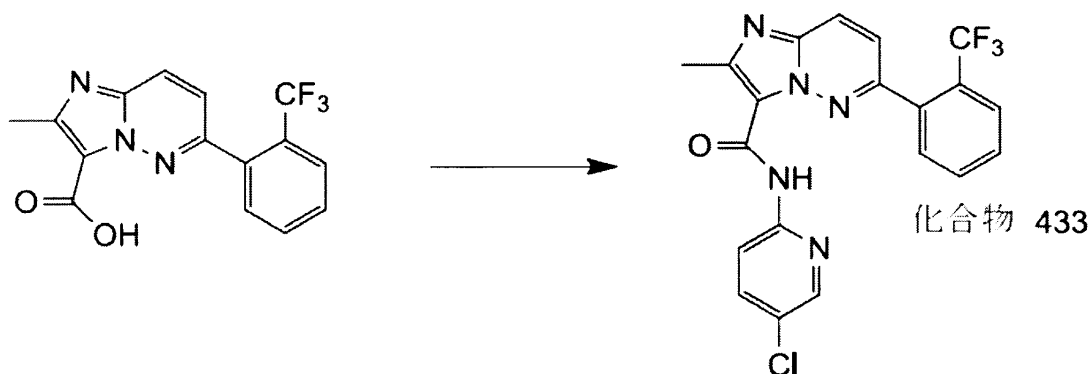
この一般的手順を利用すれば、N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドおよびN-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0392】

実施例17. N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物433)の調製:

【0393】

【化54】



10

【0394】

圧力管中で、2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(97.0mg、0.3mmol)およびHATU(228.0mg、0.6mmol)をACN(2mL)に溶解させた。5-クロロピリジン-2-アミン(57.4mg、0.45mmol)およびピリジン(0.1mL)を加え、反応物を15時間100℃に加熱した。室温に冷却した後、H₂Oを加え、固体を濾過により分離し、N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(80.0mg、43%)。MS(ESI)、C₂₀H₁₃ClF₃N₅Oの計算値：431.08、測定値：432.1[M+H]。

20

【0395】

この一般の手順を利用すれば、N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド、およびN-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

30

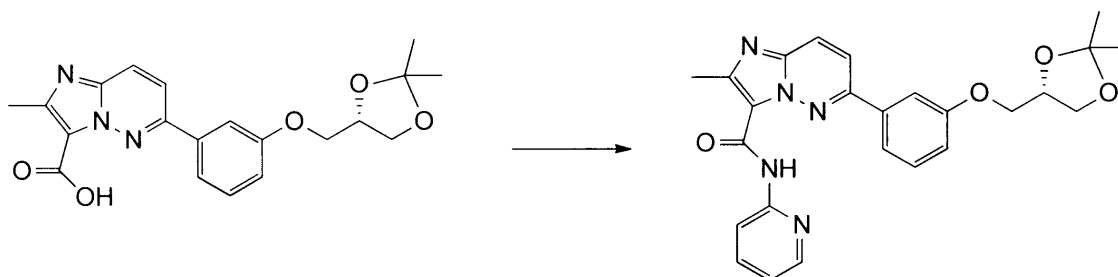
【0396】

実施例18.(R)-6-(3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物772)の調製：

工程1.(S)-6-(3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0397】

【化55】



40

【0398】

(S)-6-(3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(10

50

0.0 mg、0.261 mmol) および 2-アミノピリジン (37.0 mg、0.392 mmol) を、化合物 19 の調製について上述された H A T U 媒介性の一般的なアミドカップリング手順を利用してカップリングし、(S)-6-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た (50.0 mg、43%)。MS (ESI)、C₂₅H₂₅N₅O₄ の計算値：459.2。

【0399】

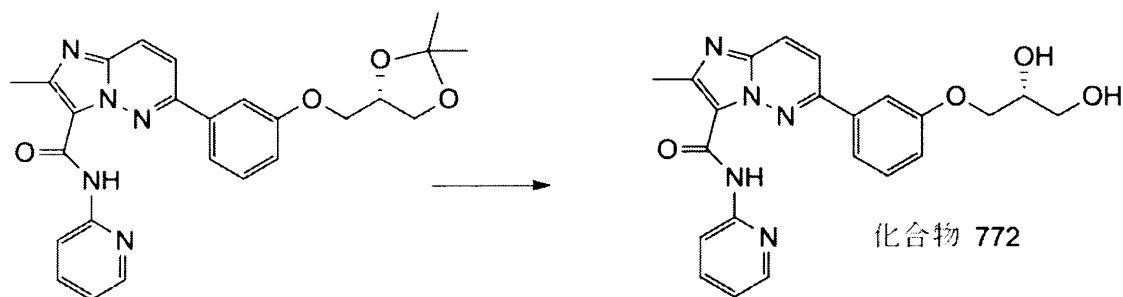
この手順を利用すれば、6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートと 3-ヒドロキシフェニルボロン酸と反応させることにより、(S)-6-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸および (R)-6-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を調製できるだろう。MS (ESI)、C₂₀H₂₁N₃O₅ の計算値 383.15。

【0400】

工程 2. (R)-6-(3-(2,3-ジヒドロシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0401】

【化 56】



【0402】

(S)-6-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド (50.0 mg、0.108 mmol) を EtOH : 3N の HCl (3 : 1、4 mL) に溶解させた。この透明な溶液を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物を逆相分取 HPLC により精製し、(R)-6-(3-(2,3-ジヒドロシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た (20.0 mg、50%)。MS (ESI)、C₂₂H₂₁N₅O₄ の計算値：419.1、測定値：420.2 [M+H]。

【0403】

この一般的手順を利用すれば、2-アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々の 6-(3-(2,3-ジヒドロシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(置換)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

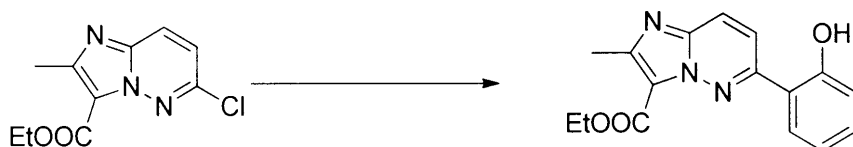
【0404】

実施例 19. (R)-6-(2-(2,3-ジヒドロシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド (化合物 815) の調製：

工程 1. エチル 6-(2-ヒドロキシフェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成：

【0405】

【化57】



【0406】

脱気したジメトキシエタン (DME) (150 mL) に、エチル 6 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (3.8 g、15.9 mmol)、2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (3.28 g、23.8 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (697.0 mg、0.95 mmol)、および K₂CO₃ (4.38 g、31.7 mmol) を加えた。混合物を 100 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル : 酢酸エチル = 4 : 1)、エチル 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (2.0 g、収率 40%)。MS (ESI)、C₁₆H₁₅N₃O₃ の計算値 : 297.1。

10

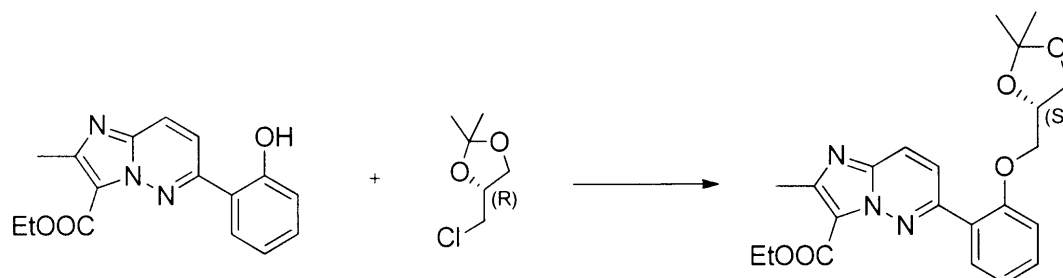
【0407】

工程 2. (S) - エチル 6 - (2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)フェニル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

20

【0408】

【化58】



30

【0409】

エチル 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (2.0 g、6.7 mmol) および (R) - 4 - クロロメチル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (1.5 g、10 mmol) の DMF (80 mL) 溶液に、K₂CO₃ (3.7 g、27 mmol) を加えた。混合物を 12 時間 100 に加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で除去し、酢酸エチル : H₂O (60 mL、1 : 1) を混合物に加えた。生じた混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (石油エーテル : 酢酸エチル = 8 : 1)、(S) - エチル 6 - (2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)フェニル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (2.0 g、収率 72%)。MS (ESI)、C₂₂H₂₅N₃O₅ の計算値 : 411.2。

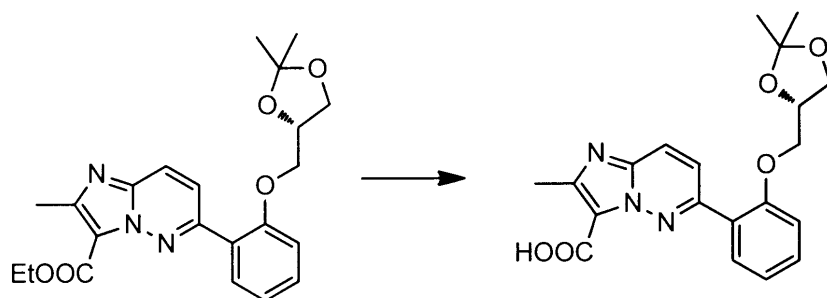
40

【0410】

工程 3. (S) - 6 - (2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)フェニル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成 :

【0411】

【化59】



10

【0412】

(S)-エチル6-(2-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(1.9g、4.6mmol)およびLiOH・H₂O(0.97g、23mmol)のTHF:H₂O(60mL、5:1)中の溶液を50℃で一晩撹拌した。THFを真空中で除去し、1NのHCl水溶液を使用してpHを4に調整した。生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させると(S)-6-(2-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を得た(1.4g、収率80%)。MS(ESI)、C₂₀H₂₁N₃O₅の計算値:383.1。

20

【0413】

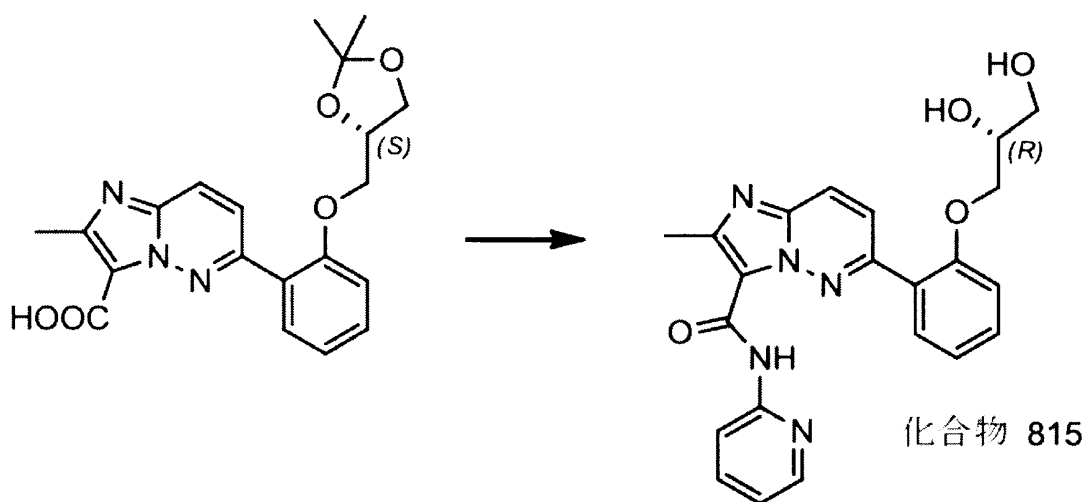
この一般的手順を利用すれば、2-ヒドロキシフェニルボロン酸を3-ヒドロキシフェニルボロン酸に替えることにより、6-(3-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を調製できるだろう。

【0414】

工程4.(R)-6-(2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0415】

【化60】



40

【0416】

(S)-6-(2-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(100.0mg、0.26mmol)、2-アミノピリジン(49.0mg、0.52mmol)、およびHATU(198.0mg、0.52mmol)のDMF(1.5mL)溶

50

液にDIEA(0.2 mL)を加え、混合物を60℃で一晩撹拌した。H₂Oを加え、生じた沈殿物を濾過し、粗生成物を得た。粗生成物をEtOH:3NのHCl(3:1)に溶解させ、一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、逆相分取HPLCを使用してさらに精製し、(R)-6-(2-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを白色固体として得た(16.4 mg、2工程で収率15%)。MS(ESI)、C₂₂H₂₁N₅O₄の計算値:419.1、測定値420.0[M+H]。

【0417】

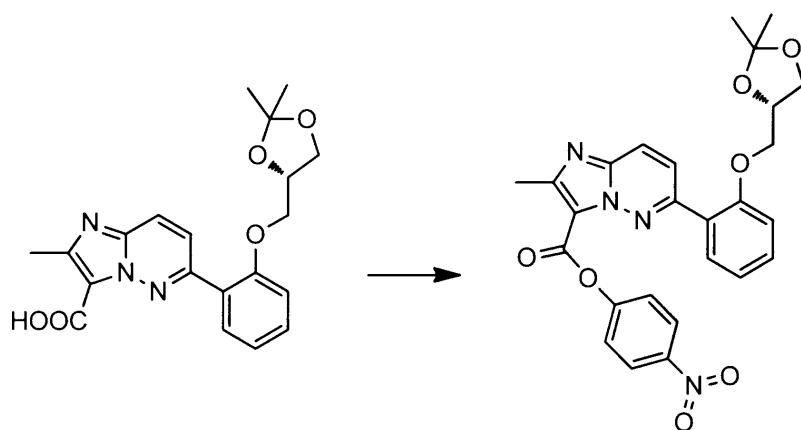
実施例20.(S)-6-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物774)の調製:

10

工程1.(S)-4-ニトロフェニル6-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0418】

【化61】



20

【0419】

(S)-6-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(800.0 mg、2.09 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(382.0 mg、3.13 mmol)の10 mLのDMF中の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)(600.0 mg、3.13 mmol)を窒素下で加えた。室温で2時間撹拌した後、4-ニトロフェノール(294.0 mg、2.09 mmol)を反応物に加え、室温で18時間撹拌した。炭酸ナトリウム溶液(50 mL)を混合物に加え、水層を酢酸エチルで抽出した(2×30 mL)。合わせた有機層を、Na₂CO₃水溶液(3×20 mL、水層が無色になるまで)、ブラインで洗浄し、次いで真空中で濃縮し、粗製固体を与え、それを石油エーテル:酢酸エチル(4:1)中でトリチュレートし、(S)-4-ニトロフェニル6-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを白色固体として得た(0.15 g、収率14%)。MS(ESI)、C₂₆H₂₄N₄O₇の計算値:504.2。

30

40

【0420】

この一般的手順を利用すれば、6-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸から出発することにより、(S)-4-ニトロフェニル6-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを調製できるだろう。

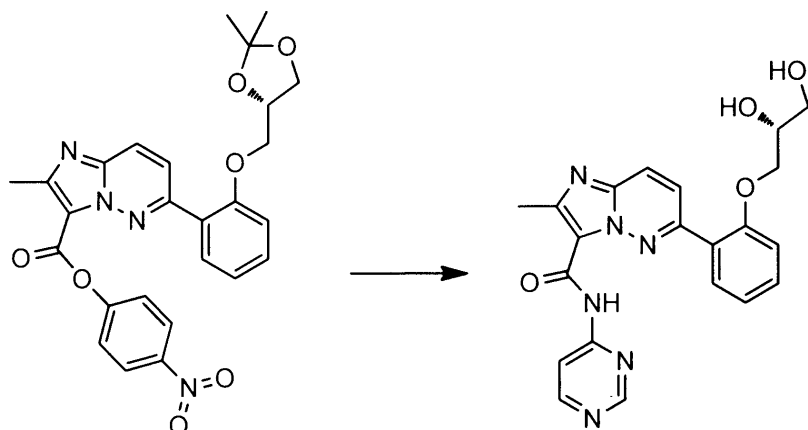
50

【0421】

工程2. (S)-6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0422】

【化62】



10

【0423】

4-アミノピリミジン(17.5 mg、0.14 mmol)の0 のTHF(2 mL)溶液に、NaH(8.4 mg、0.21 mmol)を加え、反応物を10分間攪拌した。(S)-4-ニトロフェニル6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(35.0 mg、0.07 mmol)を反応混合物に加え、室温で30分間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂CO₃水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、粗生成物を得た。分取TLCによりさらに精製し、(S)-4-ニトロフェニル6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(30.2 mg、収率87%)。この物質をEtOH:3NのHCl(3:1)に溶解させ、一晚攪拌した。溶媒を蒸発させ、Na₂CO₃水溶液、ブラインで洗浄し、白色固体として(S)-6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(15.0 mg、2工程の収率50%)。MS(ESI)、C₂₁H₂₀N₆O₄の計算値:420.1、測定値:421.2[M+H]。

20

30

【0424】

この一般的手順を利用すれば、4-アミノピリミジンを適切なアミンを変えることにより、種々の6-(2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)および6-(3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル)-2-メチル-N-(置換)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

40

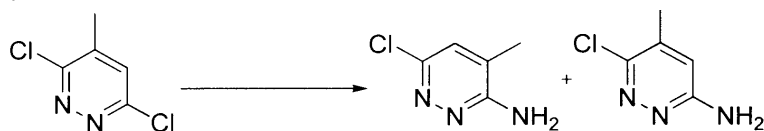
【0425】

実施例21. 8-メチル-N-(ピリジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物193)の調製:

工程1. 6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミン(および6-クロロ-4-メチルピリダジン-3-アミン)の合成:

【0426】

【化63】



【0427】

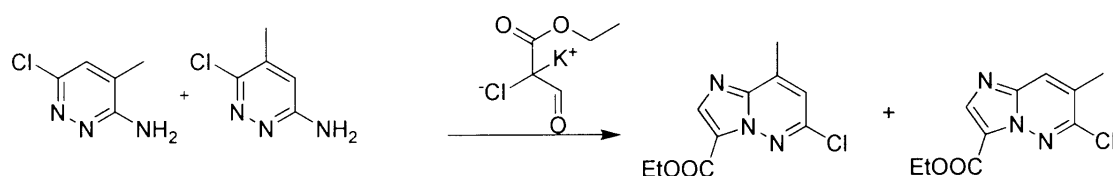
化合物3, 6-ジクロロ-4-メチルピリダジン(20.0g、122.7mmol)および水酸化アンモニウムの水(86.60g、245mmol)溶液を約30時間還流した。混合物を濃縮し、精製せずに次の工程に使用した。

【0428】

工程2. エチル6-クロロ-8-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(およびエチル6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート)の合成:

【0429】

【化64】



【0430】

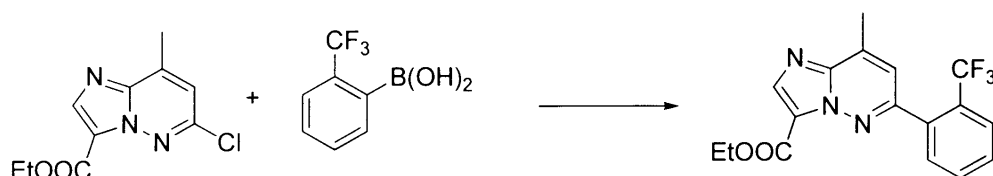
上記手順を利用して調製したエチル2-クロロ-3-オキソプロパノエートのカリウム塩(13.14g、69.7mmol)、6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミン、および6-クロロ-4-メチルピリダジン-3アミン(5.0g、34.8mmol)の混合物を濃硫酸(3.42g、34.8mmol)およびEtOH(600mL)に溶解させた。混合物を約30時間還流し、その後室温に冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、位置異性体のエチル6-クロロ-8-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートとエチル6-クロロ-7-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを分離し、それらを単一の位置異性体として先に送った。

【0431】

工程3. エチル8-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0432】

【化65】



【0433】

エチル6-クロロ-8-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(1.5g、6.26mmol)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(2.38g、12.52mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.362g、0.313mmol)、Cs₂CO₃(4.08g、12.52mmol)の混合溶媒(ジオキサン:EtOH:H₂O)中の溶液を100で約30時間加熱した。水を加え、固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル8-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た。MS(

10

20

30

40

50

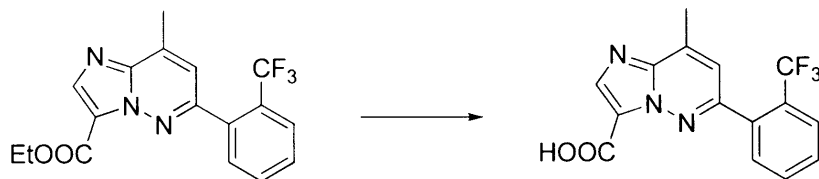
ESI)、 $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ の計算値：349.10。

【0434】

工程4.8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成：

【0435】

【化66】



10

【0436】

エチル8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキシレート (0.1 g、0.29 mmol) の THF (5 mL) および H_2O (5.00 mL) 中の溶液に、NaOH (0.18 g、4.58 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、2% HCl 水溶液を加えて pH を 3 にした。固体を濾過により分離し、8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た。MS (ESI)、 $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ の計算値：321.1。

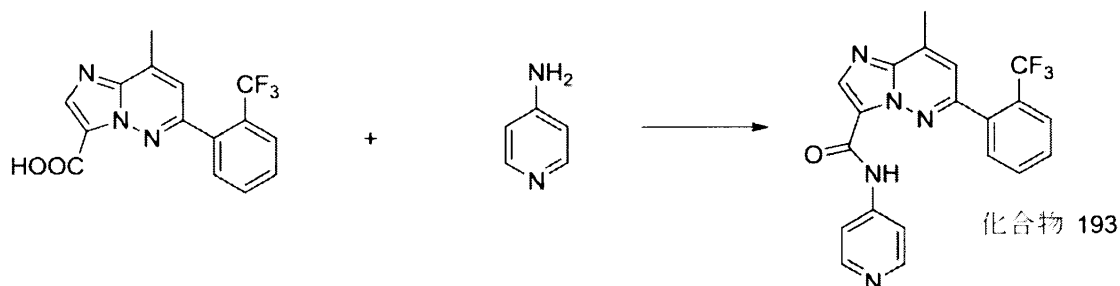
20

【0437】

工程5.8 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成：

【0438】

【化67】



30

【0439】

化合物19について上述された一般的なアミドカップリング反応を利用して、8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボン酸 (40.0 mg、0.13 mmol) と 4 - アミノピリジン (16.0 mg、0.16 mmol) をカップリングし、8 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (18 mg、収率 36%)。MS (ESI)、 $C_{20}H_{14}F_3N_5O$ の計算値：397.1、測定値：397.9 [M+H]。

40

【0440】

この一般的手順を利用すれば、4 - アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々の 8 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

【0441】

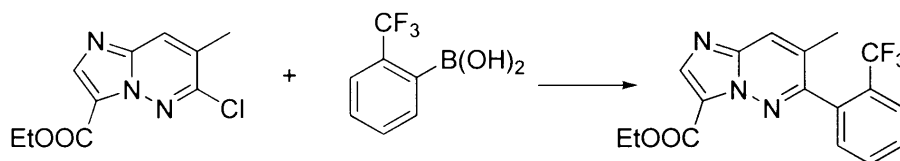
実施例22.7 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物223) の調製：

50

工程 1 . エチル 7 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート の合成 :

【 0 4 4 2 】

【 化 6 8 】



【 0 4 4 3 】

上記で調製したエチル 6 - クロロ - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (1 . 0 g , 4 . 1 7 m m o l) 、 2 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (0 . 9 5 g , 5 . 0 1 m m o l) 、 K_3PO_4 (2 . 6 6 g , 1 2 . 5 2 m m o l) 、 $Pd_2(dba)_3$ (0 . 1 9 g , 0 . 2 1 m m o l) 、 および X - Phos (0 . 2 g , 0 . 4 2 m m o l) の混合物に、ジオキサン (4 m L) を加え、混合物を 1 2 0 で約 1 2 時間加熱した。室温に冷却し減圧下で濃縮した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル 7 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た。MS (ESI) 、 $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ の計算値 : 3 4 9 . 1 0 。

【 0 4 4 4 】

工程 2 . 7 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 の合成 :

【 0 4 4 5 】

【 化 6 9 】



【 0 4 4 6 】

8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の調製について上述された一般的手順を利用して、エチル 7 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (0 . 1 5 g , 0 . 4 2 9 m m o l) を加水分解し、7 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た。MS (ESI) 、 $C_{15}H_{10}F_3N_3O_2$ の計算値 : 3 2 1 . 1 。

【 0 4 4 7 】

工程 3 . 7 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド の合成 :

【 0 4 4 8 】

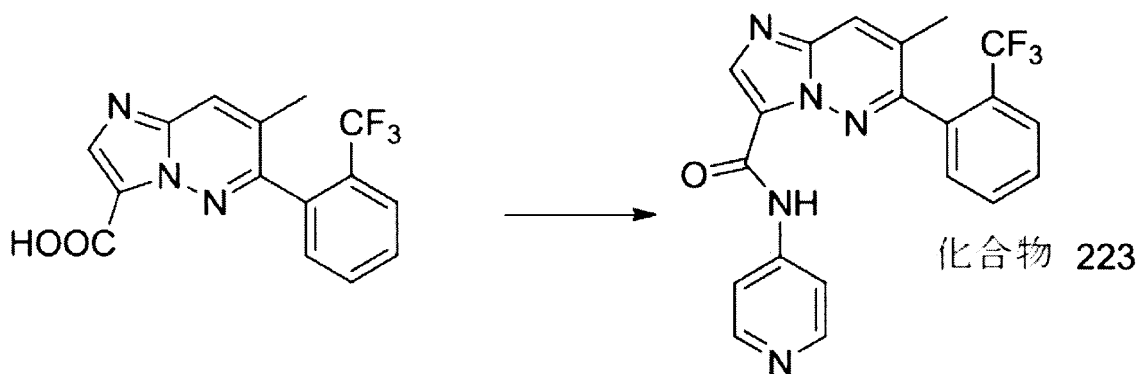
10

20

30

40

【化70】



10

【0449】

上述の一般的なアミドカップリング反応を利用して、7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(50.0 mg、0.16 mmol)と4-アミノピリジン(23.0 mg、0.24 mmol)をカップリングし、7-メチル-N-(ピリジン-4-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(45.0 mg、収率73%)。MS(ESI)、 $C_{20}H_{14}F_3N_5O$ の計算値：397.1、測定値：397.9[M+H]。

20

【0450】

この一般的手順を利用すれば、4-アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々の7-メチル-N-(置換)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0451】

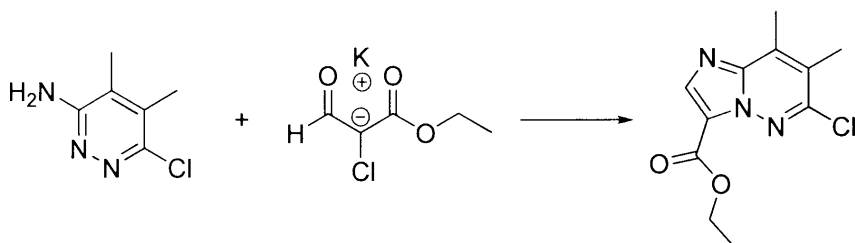
実施例23.(R)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物387)の調製：

工程1.エチル6-クロロ-7,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成：

30

【0452】

【化71】



40

【0453】

濃硫酸(1.14 mL、21.4 mmol)をEtOH(39 mL)に加え、0 に冷却した。エチル2-クロロ-3-オキソプロパノエート(7.81 g、41.4 mmol)のカリウム塩を加え、次いで6-クロロ-4,5-ジメチルピリダジン-3-アミン(2.11 g、13.4 mmol)を加えた。反応物を0 で5分間攪拌し、次いで室温に5分間温め、次いで4時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空中で濃縮した。水を加え(50 mL)、水層をEtOAcで抽出した(3x50 mL)。合わせた有機液をラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ペンタン中0-100% EtOAc)、エチル6-クロロ-7,8-ジ

50

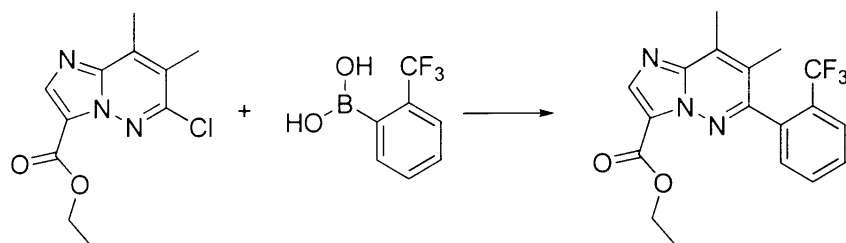
メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(1.41g、42%)。MS(ESI)、 $C_{11}H_{12}ClN_3O_2$ の計算値:253.06、測定値:254[M+H]。

【0454】

工程2.エチル7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成:

【0455】

【化72】



10

【0456】

エチル6-クロロ-7,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(750.0mg、2.96mmol)および2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(562.0mg、2.96mmol)を、5mLマイクロ波バイアルに量り入れた。ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(97.0mg、0.236mmol)および K_3PO_4 (1.88g、8.87mmol)を加え、混合物をジオキサン(3.6mL)および水(0.36mL)に懸濁させた。混合物を5分間窒素でパージし、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(108.0mg、0.118mmol)を加え、混合物を5分以上窒素によりパージした。バイアルを密封し、反応物をマイクロ波発生器中で1.5時間120に加熱した。飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5mL)を加え、混合物を10分間攪拌し、次いで、EtOAcで抽出した(3×20mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ペンタン中0-100%EtOAc)、エチル7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(726.0mg、68%)。MS(ESI)、 $C_{18}H_{16}F_3N_3O_2$ の計算値:363.12、測定値:364[M+H]。

20

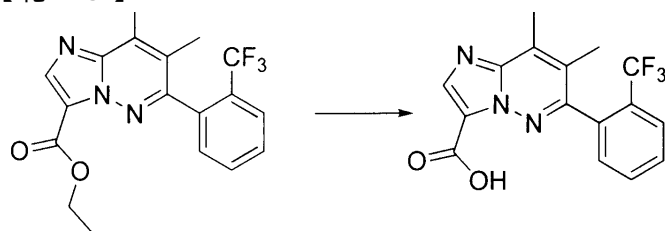
30

【0457】

工程3.7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の合成:

【0458】

【化73】



40

【0459】

エチル7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(726.0mg、2.0mmol)をTHF(38mL)に溶解させた。水を加え(47mL)、それに続いてLiOH(239.0mg、9.98mmol)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。1.0NのH

50

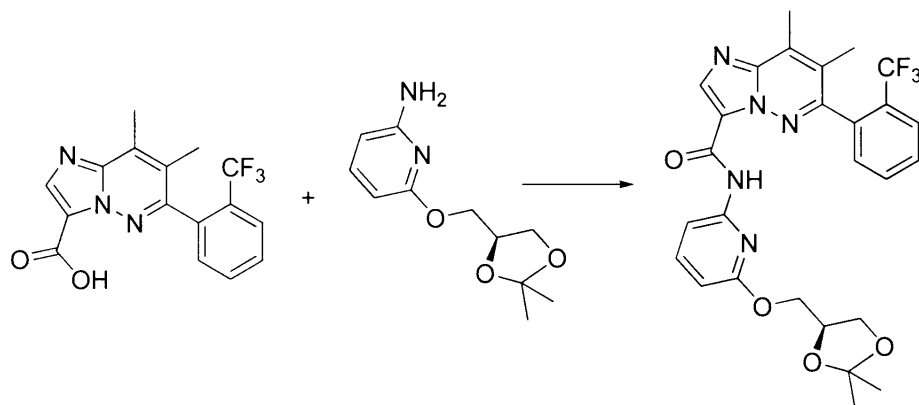
Cl水溶液(10.1 mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出した(3×100 mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を得た(700.0 mg、定量的)。MS(ESI)、C₁₆H₁₂F₃N₃O₂の計算値:335.09、測定値:336[M+H]。

【0460】

工程4.(S)-N-(6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0461】

【化74】



【0462】

上記の一般的なアミドカップリング手順により、7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(150.0 mg、0.445 mmol)と(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(82.0 mg、0.45 mmol)をカップリングし、(S)-N-(6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(197.0 mg、81%)。MS(ESI)、C₂₇H₂₆F₃N₅O₄の計算値:541.19、測定値:542[M+H]。

【0463】

この一般的手順を利用すれば、(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンを適切なアミンに替えることにより、種々のN-(置換)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0464】

工程5.(R)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0465】

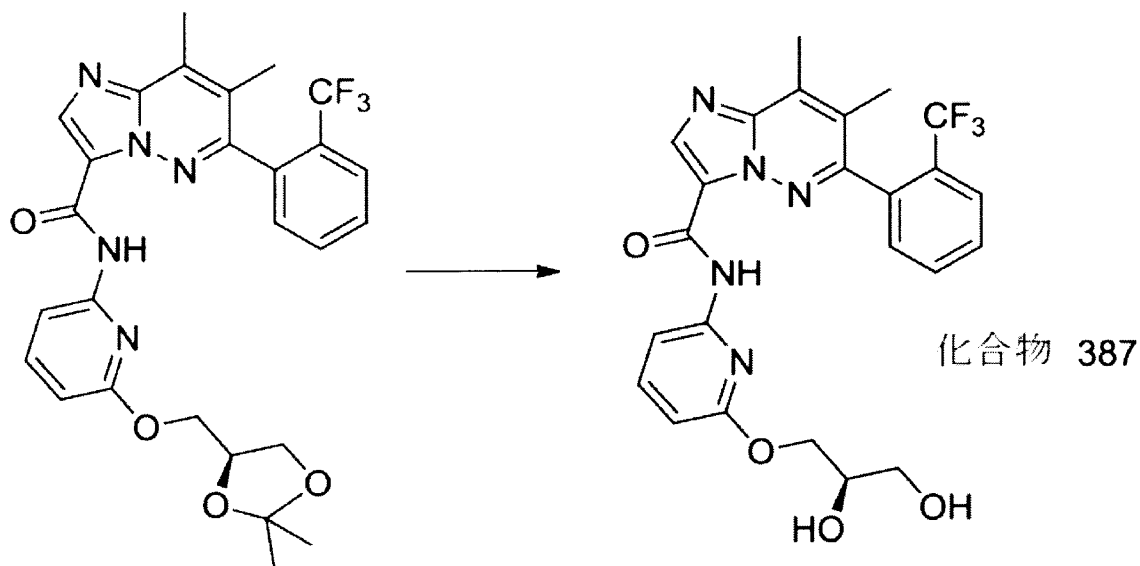
10

20

30

40

【化75】



10

【0466】

(S)-N-(6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(197.0 mg、0.36 mmol)をTHF(7.8 mL)に溶解させた。濃HCl(水溶液)を加え(0.12 mL)、反応物を室温で5時間攪拌した。水(5 mL)および飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出した(3×20 mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)、(R)-N-(6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(53.0 mg、29%)。MS(ESI)、C₂₄H₂₂F₃N₅O₄の計算値：501.16、測定値：502[M+H]。

20

30

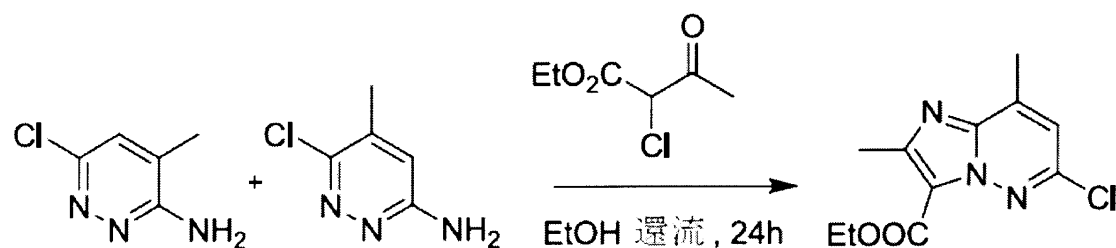
【0467】

実施例24.2, 8-ジメチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物428)の第一の調製：

工程1. エチル6-クロロ-2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(およびエチル6-クロロ-2,7-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート)の合成：

【0468】

【化76】



40

【0469】

6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-アミンと6-クロロ-4-メチルピリダジン-3-アミンの混合物(50.0 g、349 mmol)をEtOH(600 mL)に溶解さ

50

せた。エチル 2 - クロロ - 3 - オキソブタノエート (1 1 4 . 0 g 、 6 8 0 m m o l) を加えた。混合物を 4 8 時間還流し、それに続いて濃縮した。水 (5 0 0 m L) および CH_2Cl_2 (5 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル異性体を分離し、純粋なエチル 6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (9 . 4 g 、 1 0 %) 。 $\text{MS}(\text{ESI})$ 、 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ の計算値 : 2 5 3 . 0 6 、測定値 : 2 5 3 . 9 6 [$\text{M} + \text{H}$] 。

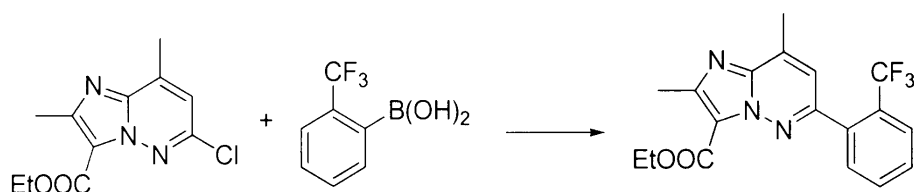
【 0 4 7 0 】

工程 2 . エチル 2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

10

【 0 4 7 1 】

【 化 7 7 】



【 0 4 7 2 】

エチル 6 - クロロ - 2 , 8 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (7 . 4 g 、 2 9 m m o l) 、 2 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (6 . 6 g 、 3 5 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 9 . 0 g 、 5 8 m m o l) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 . 3 g 、 3 m m o l) をジオキサン : 水 (4 : 1) プラス 1 0 滴の EtOH の混合物に溶解させた。混合物を 7 5 に 5 時間加熱し、次いで濃縮した。水 (2 0 0 m L) を加え、これを CH_2Cl_2 (3 0 0 m L) で抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルで精製し、エチル 2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (8 . 0 g 、 7 5 %) 。 $\text{MS}(\text{ESI})$ 、 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ の計算値 : 3 6 3 . 1 2 。

20

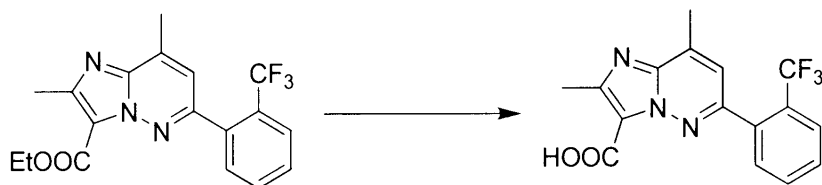
【 0 4 7 3 】

工程 3 . 2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成 :

30

【 0 4 7 4 】

【 化 7 8 】



【 0 4 7 5 】

エチル 2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (8 . 0 g 、 2 2 m m o l) をジオキサン (1 0 0 m L) に溶解させた。水 (1 0 0 m L) 中の NaOH (1 . 7 6 g 、 4 4 m m o l) を加えた。混合物を 6 0 に 2 時間加熱し、次いで濃縮した。水 (1 0 0 m L) を加え、混合物を濾過した。 HCl 水溶液により pH を 5 に調整した。混合物を再び濾過し、固体を真空下で乾燥させ、2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た (6 . 2 g 、 7 5 %) 。 $\text{MS}(\text{ESI})$ 、 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ の計算値 : 3 3 5 . 0 9 、測定値 : 3 3 5 . 9 8 [$\text{M} + \text{H}$] 。

40

【 0 4 7 6 】

50

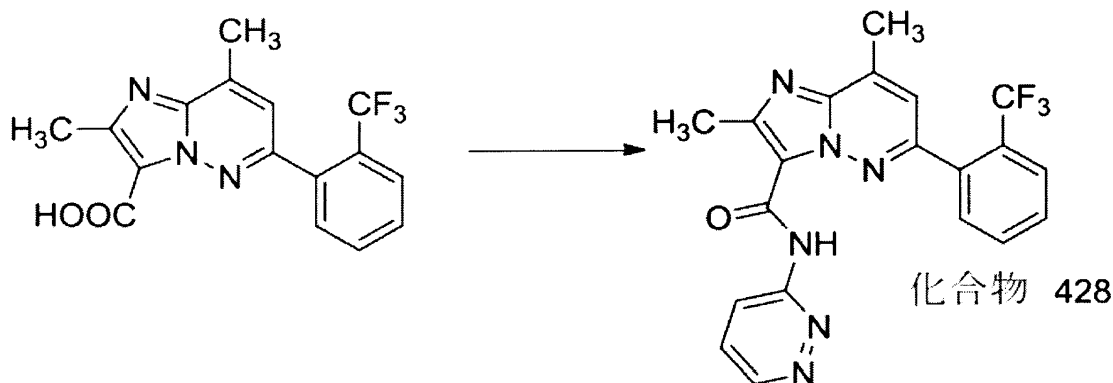
この一般的なカップリング手順に次いでエステル加水分解を利用すれば、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を適切なボロン酸またはボロン酸エステル部分に替えることにより、2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)および2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを含む種々のカルボン酸エステルを調製できるだろう。

【0477】

工程4.2, 8-ジメチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0478】

【化79】



【0479】

2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(150.0mg、0.45mmol)をDMF(2.4mL)に溶解させた。HATU(255.0mg、0.67mmol)を加え、それに続いてジイソプロピルエチルアミン(0.312mL、1.79mmol)を加えた。3-アミノピリダジン-HCl(59.0mg、0.45mmol)を、DMF(2.4mL)およびジイソプロピルエチルアミン(0.078mL、0.45mmol)中でスラリー化し、反応混合物に加えた。これを60℃に温め、窒素雰囲気下で3.5時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液を加え(6mL)、次いで水を加えた(10mL)。これをEtOAcで抽出し(3×20mL)、合わせた有機液をラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂中0-10%MeOHの勾配を利用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2,8-ジメチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(19.6mg、11%)。MS(ESI)、C₂₀H₁₅F₃N₆Oの計算値:412.13、測定値:413.2[M+H]。

【0480】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、3-アミノピリダジンを適切なアミン部分に替えることにより、種々の2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)および2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0481】

実施例25.(R)-8-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物773)の調製:

工程1.6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミンの合成:

【0482】

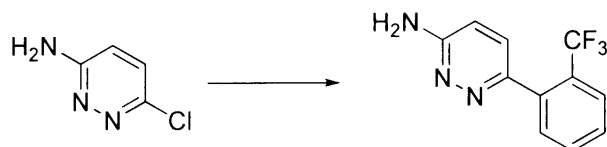
10

20

30

40

【化80】



【0483】

6-クロロピリダジン-3-アミン(10.0g、77.2mmol)および2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸(29.3g、154.4mmol)を250mLフラスコに加えた。Cs₂CO₃(50.3g、154.4mmol)、Pd₂(dba)₃(3.5g、3.82mmol)、およびXPhos(1.8g、3.82mmol)を加え、それに続いてジオキサン(100mL)および水(20mL)を加えた。反応物を100℃に3時間加熱し、それに続いて室温に冷却した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をDCM(500mL)に懸濁させた。有機層を重炭酸ナトリウム(150mL)で洗浄し、次いでブライン(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc:PE2:1)により精製し、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミンを得た(14.0g、76%)。MS(ESI)、C₁₁H₈F₃N₃の計算値:239.07。

10

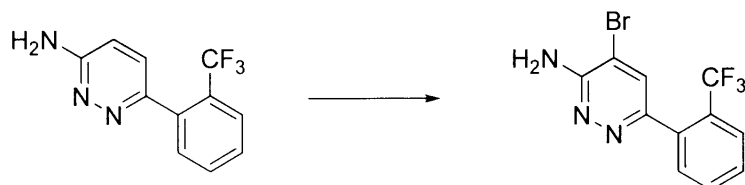
【0484】

工程2.4-ブromo-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミンの合成:

20

【0485】

【化81】



30

【0486】

6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミン(3.0g、12.55mmol)およびNaHCO₃(2.1g、25.1mmol)をMeOH(30mL)に懸濁させた。Br₂を室温で滴加した(3.0g、0.96mL、18.8mmol)。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで重炭酸ナトリウム(300mL)に注ぐと、その後沈殿物が形成した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、4-ブromo-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミンを得た(3.8g、95%)。MS(ESI)、C₁₁H₇BrF₃N₃の計算値:316.98。

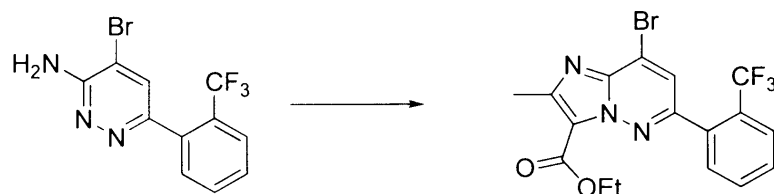
【0487】

工程3.エチル8-ブromo-2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート

40

【0488】

【化82】



50

【0489】

4 - ブロモ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - アミン (500.0 mg、1.57 mmol) を EtOH (3.0 mL) に溶解させた。エチル 2 - クロロ - 3 - オキソブタノエート (285.0 mg、1.73 mmol) を加え、反応物を窒素雰囲気下で 2 時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (0 - 100% EtOAc / ペンタン)、エチル 8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (246.0 mg、36%)。MS (ESI)、 $C_{17}H_{13}BrF_3N_3O_2$ の計算値：427.01、測定値：428 [M + H]。

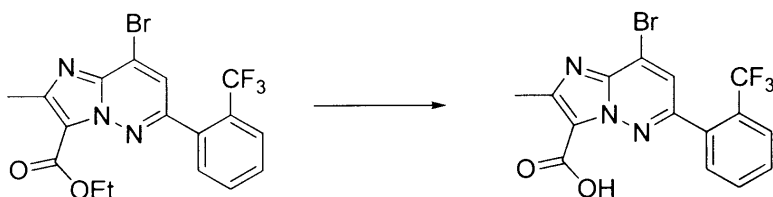
10

【0490】

工程 4.8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成：

【0491】

【化 8 3】



20

【0492】

エチル 8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレート (246.0 mg、0.573 mmol) を THF (11.0 mL) に溶解させた。水を加え (13.0 mL)、それに続いて水酸化リチウムを加えた (55.0 mg、2.29 mmol)。反応物を室温で 3.5 時間撹拌した。HCl 水溶液 (1.0 N、2.4 mL) を加え、混合物を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸を得た (242.0 mg、定量的)。MS (ESI)、 $C_{15}H_9BrF_3N_3O_2$ の計算値：398.98。

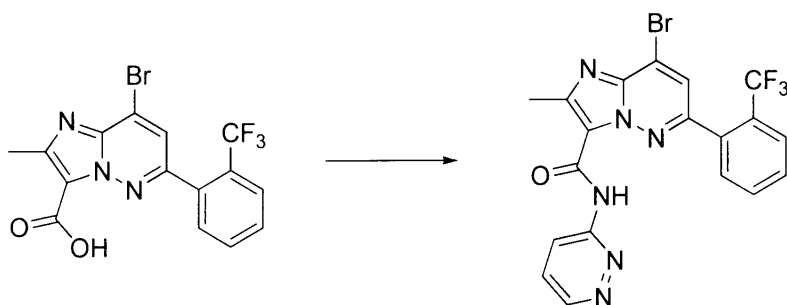
30

【0493】

工程 5.8 - ブロモ - 2 - メチル - N - (ピリダジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成：

【0494】

【化 8 4】



40

【0495】

8 - ブロモ - 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (75.0 mg、0.187 mmol) をパイア

50

ル中でMeCN(2.0mL)に溶解させた。HATU(107.0mg、0.281mmol)、ピリジン(44.0mg、0.562mmol)、および3-アミノピリダジン(54.0mg、0.562mmol)を加えた。バイアルを密封し、50℃に1時間加熱し、次いで80℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウムを加えた(4mL)。混合物をEtOAcで抽出した(3×15mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-10%MeOH/DCM)、8-ブロモ-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(53.0mg、60%)。MS(ESI)、C₁₉H₁₂BrF₃N₆Oの計算値：476.02、測定値：477[M+H]。

10

【0496】

この一般の手順を利用すれば、3-アミノピリダジンを適切なアミンに替えることにより、種々の8-ブロモ-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(置換)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

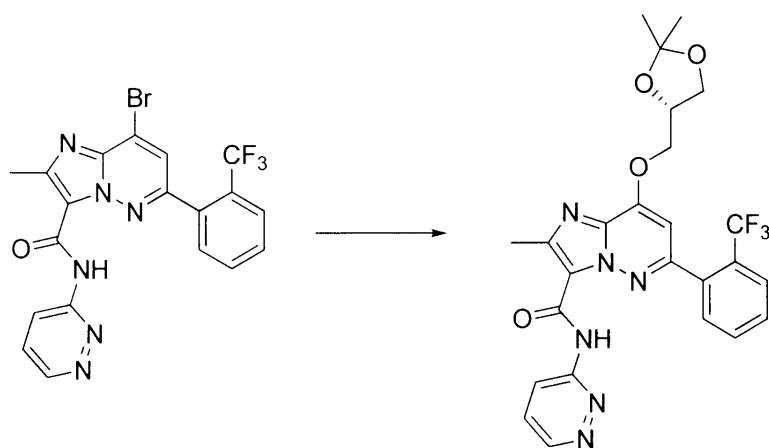
【0497】

工程6.(S)-8-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0498】

20

【化85】



30

【0499】

水素化ナトリウム(油中60%、14.0mg、350mmol)をTHF(2.0mL)に懸濁させた。(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(46.0mg、0.350mmol)を5分かけて滴加した。混合物を室温で30分間攪拌した。8-ブロモ-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(53.0mg、0.111mmol)を、THF(2.0mL)に加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで1.5時間還流加熱し、それに続いて室温に冷却した。水を加え(10mL)、混合物をEtOAcで抽出した(3×10mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-10%MeOH/DCM)、(S)-8-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(50.0mg、84%)。MS(ESI)、C₂₅H₂₃F₃N₆O₄の計算値：528.17、測定値：529[M+H]。

40

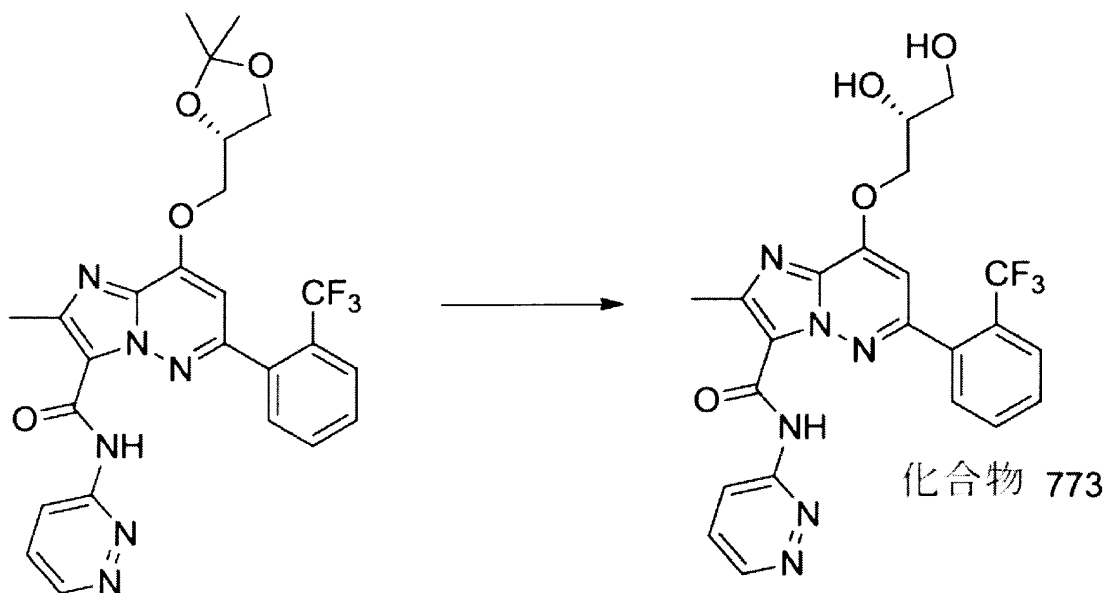
50

【0500】

工程7. (R)-8-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成:

【0501】

【化86】



10

20

【0502】

(S)-8-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(50.0 mg、0.09 mmol)をTHF(2.1 mL)に溶解させた。濃HCl(0.031 mL)を加え、反応物を室温で2.5時間攪拌し、その間に橙色の沈殿物が形成した。重炭酸ナトリウムおよび水を加え(それぞれ5 mL)、沈殿物を溶解させ、それに続いて新沈殿物(白色)が形成した。さらに水を加え(35 mL)、混合物を10分間放置した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。次いで、固体をEtOHによるトリチュレーションによりさらに精製し、濾過し、EtOHで洗浄し、次いでジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、(R)-8-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(6.5 mg、14%)。MS(ESI)、C₂₂H₁₉F₃N₆O₄の計算値: 488.14、測定値: 489 [M+H]。

30

【0503】

この一般的な手順を利用すれば、上述の工程5において3-アミノピリダジンを適切なアミンに替えることにより、種々の8-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(置換)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

40

【0504】

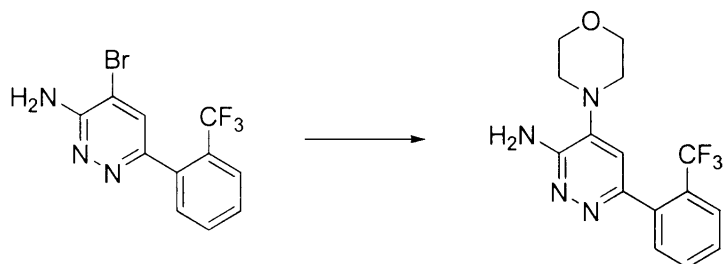
実施例26. 2-メチル-8-ホルホリノ-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物738)の調製:

工程1. 4-ホルホリノ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミンの合成:

【0505】

50

【化 8 7】



【0506】

4 - プロモ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - アミン (100.0 mg、0.314 mmol) を DMSO (2.7 mL) に溶解させた。モルホリンを加えた (0.27 mL、3.14 mmol)。反応物を密封し、室温で 1 時間攪拌し、それに続いて 18 時間 110 に加熱した。混合物を室温に冷却し、水を加えた (15 mL)。混合物を EtOAc で抽出し (3 × 20 mL)、合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、4 - モルホリノ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - アミンを与え (119.0 mg、定量的)、それをさらに精製せずに使用した。MS (ESI)、C₁₅H₁₅F₃N₄O の計算値 : 324.12、測定値 : 325 [M + H]。

10

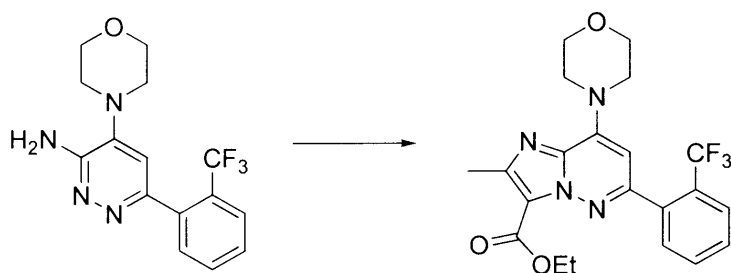
【0507】

工程 2 . エチル 2 - メチル - 8 - モルホリノ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

20

【0508】

【化 8 8】



30

【0509】

4 - モルホリノ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - アミン (59.0 mg、0.183 mmol) およびエチル - 2 - クロロアセトアセテート (33.0 mg、0.201 mmol) を EtOH (1.0 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下で 26 時間還流加熱した。反応物を室温に冷却し、沈殿物を形成させた。固体を濾過により回収し、冷 EtOH で洗浄し、次いでジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、エチル 2 - メチル - 8 - モルホリノ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートを得た (26.0 mg、33%)。MS (ESI)、C₂₁H₂₁F₃N₄O₃ の計算値 : 434.16、測定値 : 435 [M + H]。

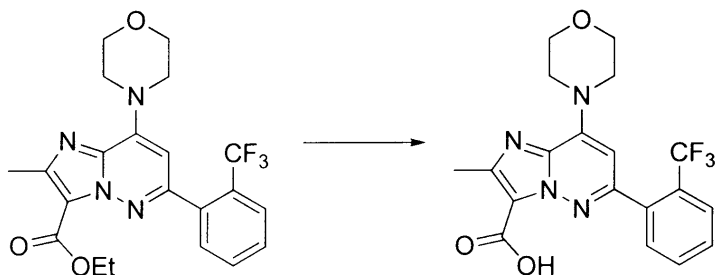
40

【0510】

工程 3 . 2 - メチル - 8 - モルホリノ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸の合成 :

【0511】

【化89】



【0512】

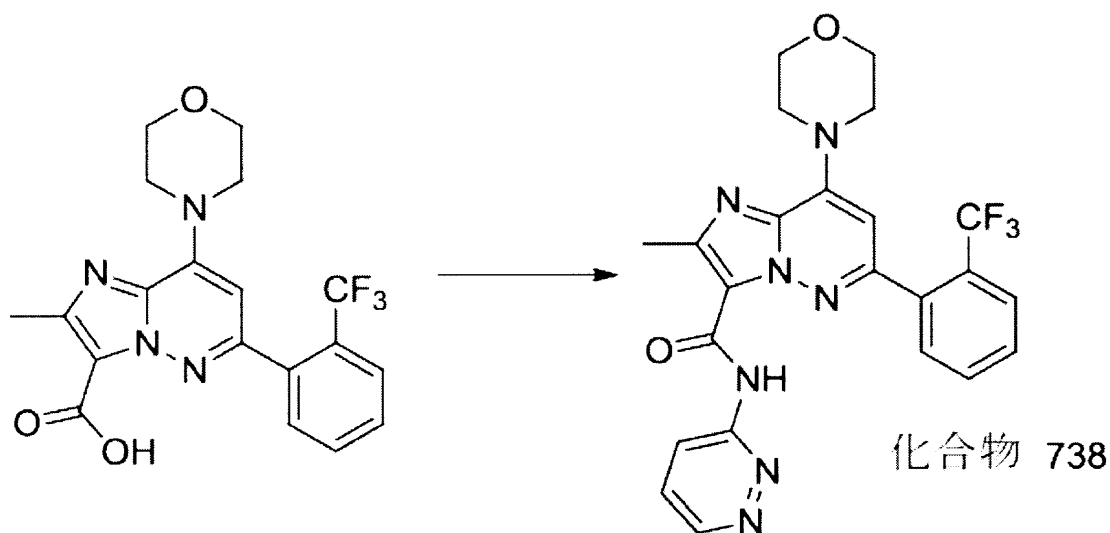
エチル2-メチル-8-モルホリノ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(26.0mg、0.060mmol)をTHF(1.2mL)、水(2.4mL)、およびMeOH(1mL)に懸濁させた。水酸化リチウムを加え(7.0mg、0.300mmol)、混合物を3時間還流加熱し、それに続いて室温に冷却した。HClを加え(1.0N、0.35mL)、混合物をEtOAcで抽出した(3×10mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、2-メチル-8-モルホリノ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を得た(23.0mg、95%)。MS(ESI)、C₁₉H₁₇F₃N₄O₃の計算値：406.13、測定値：407[M+H]。

【0513】

工程4.2-メチル-8-モルホリノ-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0514】

【化90】



【0515】

2-メチル-8-モルホリノ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(23.0mg、0.057mmol)および3-アミノピリダジン(16.0mg、0.170mmol)をMeCN(1.2mL)に溶解させた。HATU(32.0mg、0.085mmol)およびピリジン(0.014mL、0.170mmol)を加え、バイアルを密封し、50℃に1時間加熱し、次いで80℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム(2mL)および水(1mL)を加えた。混合物をEtOAcで抽出したが(3×5mL)、有機層に沈殿物があった。固体を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥さ

10

20

30

40

50

せ、2-メチル-8-モルホリノ-N-(ピリダジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(8.0mg、29%)。MS(ESI)、 $C_{23}H_{20}F_3N_7O_2$ の計算値：483.16、測定値：484[M+H]。

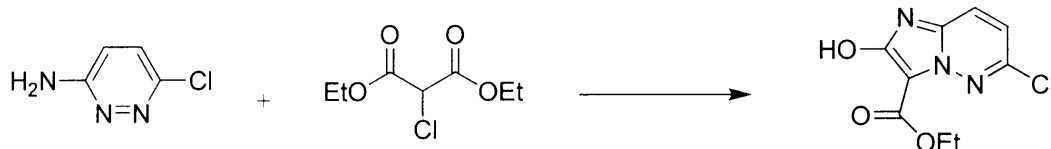
【0516】

実施例27. 2-ヒドロキシ-N-(ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの調製：

工程1. エチル6-クロロ-2-ヒドロキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成：

【0517】

【化91】



【0518】

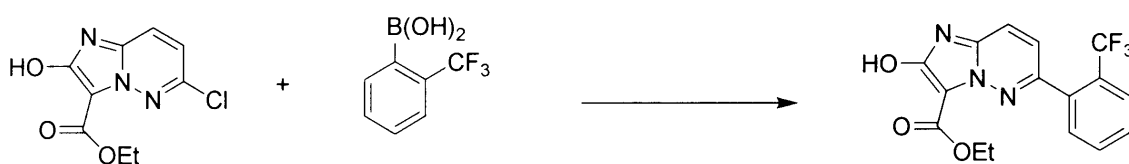
6-クロロピリダジン-3-アミン(2.0g、15.44mmol)およびジエチル2-クロロマロネート(4.51g、23.16mmol)のEtOH(30mL)中の混合物を48時間還流した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、6-クロロピリダジン-3-アミンとエチル6-クロロ-2-ヒドロキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの2:1混合物を与え、それをさらに精製せずに使用した。MS(ESI)、 $C_9H_8ClN_3O_3$ の計算値：241.03。

【0519】

工程2. エチル2-ヒドロキシ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートの合成：

【0520】

【化92】



【0521】

エチル6-クロロ-2-ヒドロキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(500.0mg、2.069mmol)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(786.0mg、4.14mmol)、 K_3PO_4 (878.0mg、4.14mmol)、 Pd_2dba_3 (189.0mg、0.21mmol)、およびX-Phos(197.0mg、0.41mmol)の混合物をジオキサン(30mL)、 H_2O (8mL)、EtOH(4mL)に溶解させた。混合物を130に24時間加熱した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル2-ヒドロキシ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た。MS(ESI)、 $C_{16}H_{12}F_3N_3O_3$ の計算値：351.1。

【0522】

工程3. 2-ヒドロキシ-N-(ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの合成：

【0523】

10

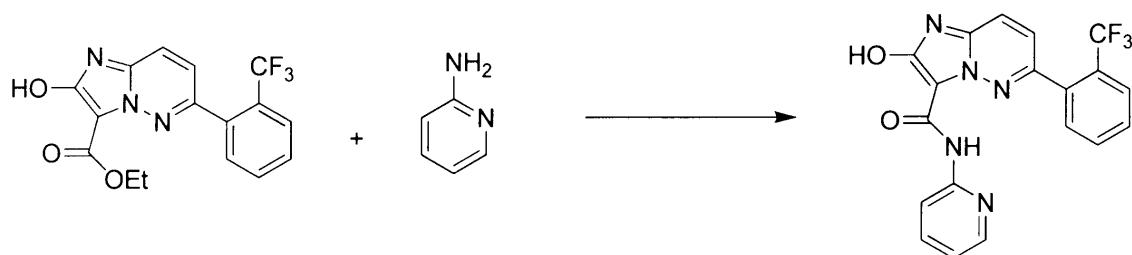
20

30

40

50

【化93】



【0524】

10

エチル2-ヒドロキシ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(100.0mg、0.285mmol)とピリジン-2-アミン(54mg、0.57mmol)の混合物をトルエン(10mL)中で24時間還流した。次いで、NaH(14mg、0.57mmol)を加え、還流をさらに2時間続けた。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、2-ヒドロキシ-N-(ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを得た(55mg、48%)。MS(ESI)、 $C_{19}H_{12}F_3N_5O_2$ の計算値：399.1、測定値399.9[M+H]。

【0525】

20

この一般的なカップリング方法を利用すれば、ピリジン-2-アミンを適切なアミンに替えることにより、種々の2-ヒドロキシ-N-(置換)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

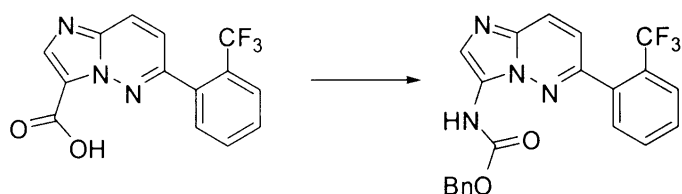
【0526】

実施例28.6-モルホリノ-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの調製：
工程1.ベンジル6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメートの合成：

【0527】

30

【化94】



【0528】

6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(1.70g、5.53mmol)のトルエン(22mL)溶液に、ジフェニルホスホリルアミド(1.20mL、5.53mmol)、およびトリエチルアミン(1.20mL、8.29mmol)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌し、次いで2時間還流加熱した。ベンジルアルコール(630μL、6.08mmol)を加え、加熱を16時間続けた。混合物をクエン酸(5%水溶液)に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。粗製の残渣を、ペンタン/EtOAc(0-100%)で溶離させるMPLCにより精製し、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを得た(1.07g、収率47%)。MS(ESI)、 $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$ の計算値(m/z)：412.11、測定値：413[M+H]。

40

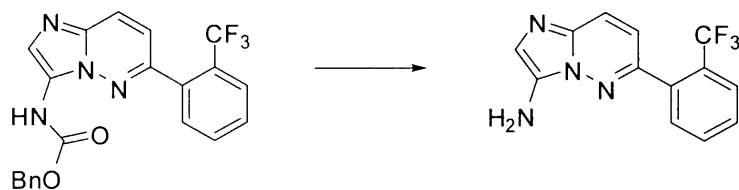
【0529】

50

工程 2.6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンの合成:

【0530】

【化95】



10

【0531】

Pd/C10重量%(200mg)を、ベンジル6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメート(1.07g、2.59mmol)のTHF/MeOH(40mL、1:1)中の脱気した溶液に加えた。混合物を、バルーン圧力下25℃で16時間水素化した。触媒を濾去し、混合物を濃縮した。粗製の残渣を、CH₂Cl₂/MeOH(0-5%)で溶離させるMPLCにより精製し、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを得た(651mg、収率90%)。MS(ESI)、C₁₃H₉F₃N₄の計算値(m/z):278.08、測定値:279[M+H]。

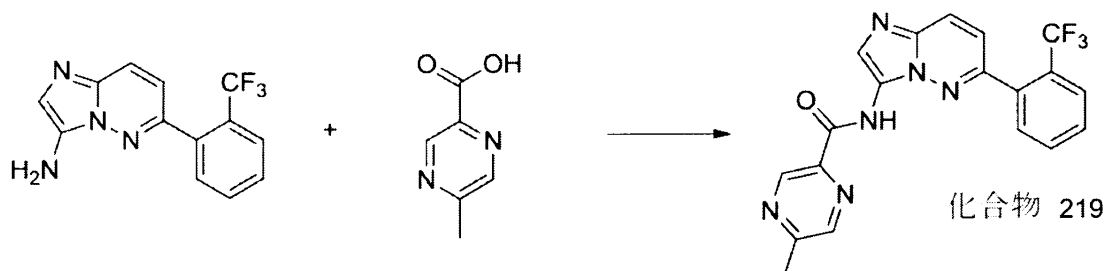
【0532】

20

工程 3.5 - メチル-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(化合物219)の合成:

【0533】

【化96】



30

【0534】

HATU(109mg、0.029mmol)を、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミン(50.0mg、0.18mmol)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(37.0mg、0.27mmol)、およびDIEA(78μL、0.44mmol)のDMAC(7mL)溶液に加えた。混合物を60℃で3時間撹拌した。H₂O(45mL)を加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、真空下で乾燥させた。粗製の残渣をCH₂Cl₂/MeOH(0-5%)で溶離させるMPLCにより精製した。生成物を、CH₃CNからの再結晶化によりさらに精製し、5-メチル-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを得た(55.0mg、収率77%)。MS(ESI)、C₁₉H₁₃F₃N₆Oの計算値(m/z):398.11、測定値:399[M+H]。

40

【0535】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、5-メチルピラジン-2-カルボン酸を適切なカルボン酸部分に替えることにより、種々の6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミドを調製できるだろう。

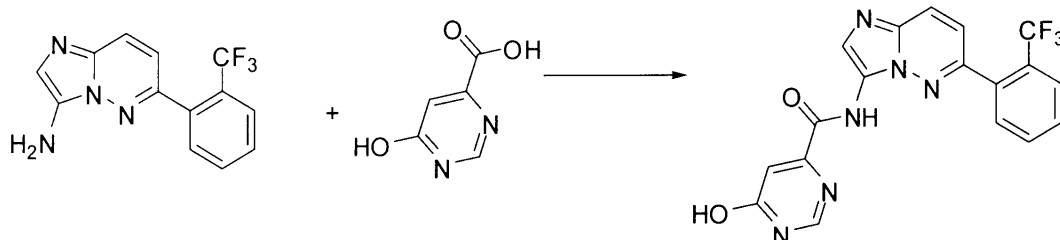
50

【0536】

実施例29. 6-ヒドロキシ-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミドの調製:

【0537】

【化97】



10

【0538】

HATU (203.0 mg、0.53 mmol) を、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミン (93.0 mg、0.33 mmol)、6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸 (70.0 mg、0.50 mmol)、およびピリジン (81 μ l、1.00 mmol) の CH_3CN (15 mL) 溶液に加えた。反応混合物を72時間還流加熱した。 H_2O を加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、 H_2O ですすぎ、真空下で乾燥させた。粗製の残渣を CH_3CN から再結晶化

20

【0539】

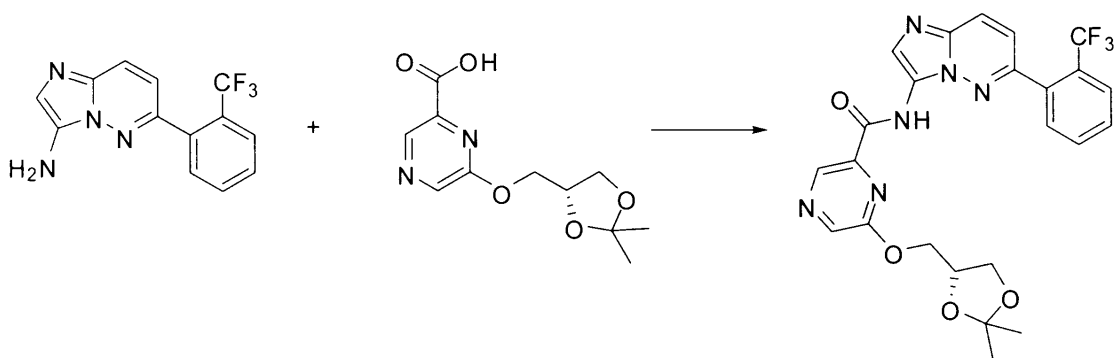
実施例30. (S)-6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド塩酸塩の調製:

工程1. (R)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ-N-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミドの合成:

30

【0540】

【化98】



40

【0541】

HATU (200.0 mg、0.53 mmol) を、6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミン (91.0 mg、0.33 mmol)、(R)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシピラジン-2-カルボン酸 (125.0 mg、0.49 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (150 μ l、0.82 mmol)

50

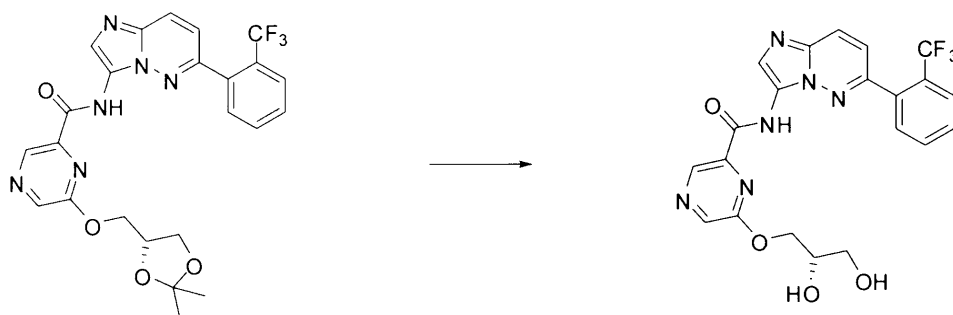
のジメチルアセトアミド (DMAC) (6 mL) の溶液に加えた。混合物を 80 で 16 時間攪拌した。H₂O を加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂O ですすぎ、真空下で乾燥させた。粗製の残渣を、CH₂Cl₂ / MeOH (0 - 5%) により溶離させる MPLC により精製し、(R) - 6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド (113.0 mg、収率 67%) を得た。MS (ESI)、C₂₄H₂₁F₃N₆O₄ の計算値 (m/z) : 514.16、測定値 : 515 [M + H]。

【0542】

工程 2 . (S) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の合成 :

【0543】

【化99】



【0544】

3 N の HCl (100 mL、0.30 mmol) を、(R) - 6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド (113.0 mg、0.22 mmol) の EtOH (10 mL) 中の懸濁液に加えた。混合物が均質になるまで、混合物を 60 で加熱し、次いで、室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製の残渣を CH₃CN から再結晶化し、(S) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - N - (6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩を得た (87.0 mg、収率 78%)。MS (ESI)、C₂₁H₁₇F₃N₆O₄ の計算値 (m/z) : 474.13、測定値 : 475 [M + H]。

【0545】

この一般的なカップリング手順とそれに続いて酸の脱保護を利用すれば、工程 1 において (R) - 6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸を適切な酸部分に替えることにより種々の (6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)置換カルボキサミドを調製できるだろう。

【0546】

実施例 31 . N - (2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピコリンアミドの調製 :

工程 1 . 2 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - アミンの合成 :

【0547】

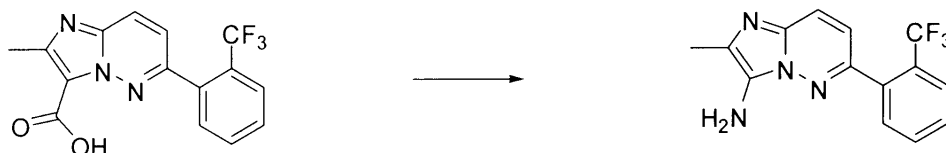
10

20

30

40

【化100】



【0548】

2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(3.50g、10.89mmol)のDMF(100mL)溶液に、ジフェニルホスホリルアミド(4.50g、16.34mmol)、およびトリエチルアミン(2.20g、21.79mmol)を加えた。反応混合物を25℃で1.5時間攪拌した。H₂O(2mL)を加え、混合物を100℃に1時間加熱した。混合物を冷H₂O(250mL)に注ぎ、生じた沈殿物を濾過により回収し、2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを得た(2.0g、収率63%)。MS(ESI)、C₁₄H₁₁F₃N₄の計算値(m/z): 292.09。

10

【0549】

この一般の手順を利用すれば、適切に置換されたカルボン酸部分で出発することにより、種々のN-(2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)およびN-(2-メチル-6-(2-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを調製できるだろう。

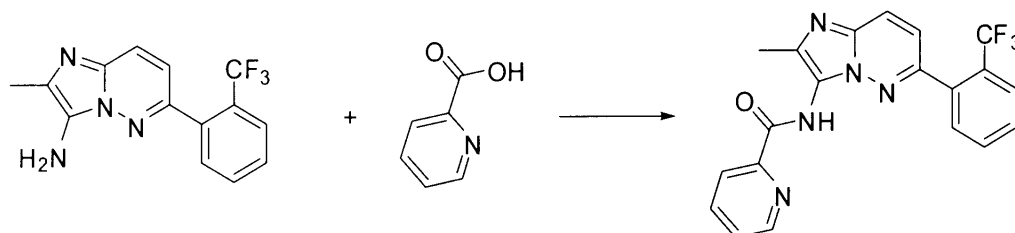
20

【0550】

工程2.N-(2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピコリンアミドの合成:

【0551】

【化101】



30

【0552】

2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミン(75.0mg、0.26mmol)、ピコリン酸(32.0mg、0.26mmol)、DIPEA(99.0mg、0.77mmol)、およびHATU(124.0mg、0.51mmol)のDMF(8mL)溶液を60℃で12時間攪拌した。H₂Oを加え(30mL)、生じた沈殿物を濾過により回収し、MeOHで洗浄し、N-(2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピコリンアミドを得た(38.0mg、37%)。MS(ESI)、C₂₀H₁₄F₃N₅Oの計算値(m/z): 397.12、測定値: 398[M+H]。

40

【0553】

この一般の手順を利用すれば、ピコリン酸を適切なカルボン酸に替えることにより、種々のN-(2-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)、N-(2-メチル-6-(2-クロロフェニル)イミダゾ[1,2-b]置換アミドを調製できるだろう。グリセロール部分を含む場合、余分な脱保護工程が必要である(前記調製の工程2参照

50

）。

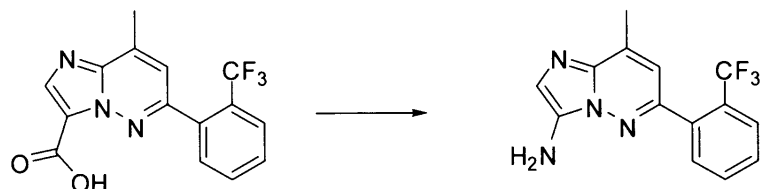
【0554】

実施例32．N - (8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) ピコリンアミド (化合物 407) の調製 :

工程 1 . 8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - アミンの合成 :

【0555】

【化102】



10

【0556】

8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (3 . 0 g , 9 . 3 4 m m o l) の DMF (1 0 m L) 溶液に、ジフェニルホスホリルアミド (3 . 8 5 g , 1 4 . 0 1 m m o l)、およびトリエチルアミン (1 . 4 2 g , 1 4 . 0 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。H₂O (0 . 2 m L) を加え、攪拌を 2 4 時間続けた。混合物を 25 % NaOH 水溶液に注ぎ、生じた沈殿物を濾過により回収した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - アミンを得た (1 . 5 0 g , 収率 5 5 %)。MS (ESI)、C₁₄H₁₁F₃N₄ の計算値 (m / z) : 292 . 09。

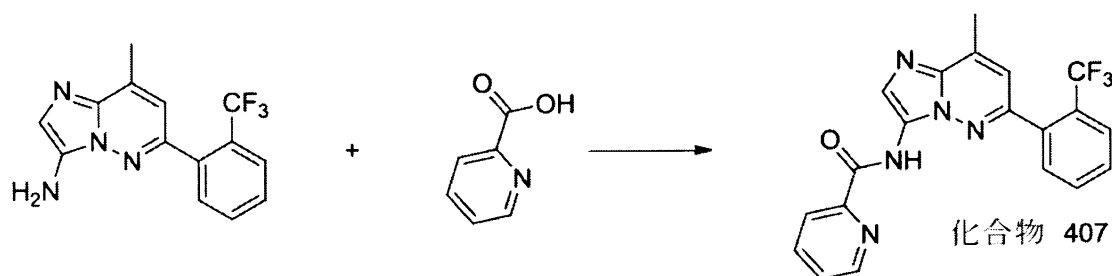
20

【0557】

工程 2 . N - (8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) ピコリンアミドの合成 :

【0558】

【化103】



30

【0559】

8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - アミン (100 . 0 m g , 0 . 3 4 m m o l)、ピコリン酸 (63 . 0 m g , 0 . 5 1 m m o l)、DIPEA (88 . 0 m g , 0 . 6 8 m m o l)、および HATU (260 . 0 m g , 0 . 6 8 m m o l) の DMF (5 m L) 溶液を 70 °C で 16 時間攪拌し、H₂O を加えた。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N - (8 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) ピコリンアミドを得た (55 . 0 m g , 41 %)。MS (ESI) C₂₀H₁₄F₃N₅O の計算値 (m / z) : 397 . 12、測定値 : 398 [M + H]。

40

【0560】

この一般的手順を利用すれば、ピコリン酸を適切なカルボン酸に替えることにより、種々の N - 置換 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダ

50

ジン - 3 - イル) アミドを調製できるだろう。このカルボン酸がグリセロール部分を含む場合、余分な脱保護工程が必要である(先に示した通り)。

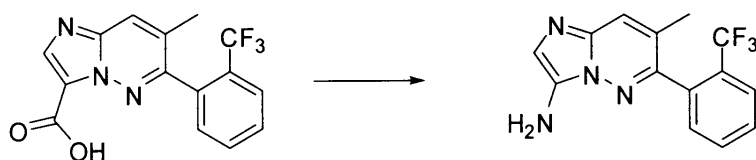
【0561】

実施例33. N-(7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピコリンアミド(化合物441)の調製:

工程1. 7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンの合成:

【0562】

【化104】



10

【0563】

7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(1.5g、4.67mmol)のDMF(10mL)溶液に、ジフェニルホスホリルアミド(1.93g、7.00mmol)、およびトリエチルアミン(709.0mg、7.00mmol)を加えた。反応混合物を25℃で10時間攪拌した。H₂O(0.15mL)を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を25%NaOH水溶液に注ぎ、生じた沈殿物を濾過により回収した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを得た(650.0mg、収率48%)。MS(E SI)、C₁₄H₁₁F₃N₄の計算値(m/z): 292.09。

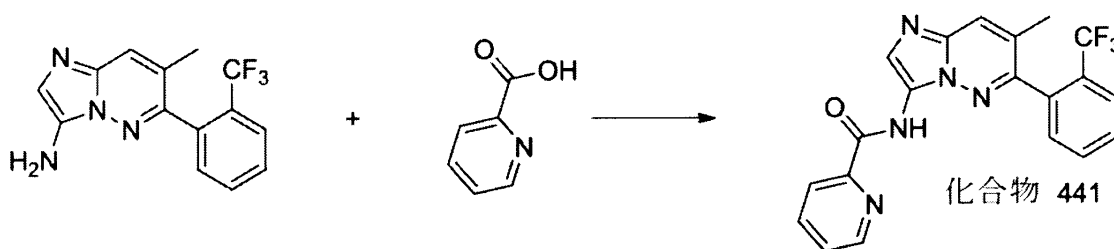
20

【0564】

工程2. N-(7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピコリンアミドの合成:

【0565】

【化105】



30

【0566】

7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミン(50.0mg、0.17mmol)、ピコリン酸(32.0mg、0.26mmol)、DIPEA(44.0mg、0.34mmol)、およびHATU(130.0mg、0.34mmol)のDMF(5mL)溶液を70℃で16時間攪拌した。H₂Oを加え、生じた沈殿物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N-(7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピコリンアミドを得た(45.0mg、66%)。MS(E SI)、C₂₀H₁₄F₃N₅Oの計算値(m/z): 397.12、測定値: 398[M+H]。

40

【0567】

この一般的な手順を利用すれば、ピコリン酸を適切なカルボン酸に替えることにより、種

50

々のN-(7-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)アミドを調製できるだろう。

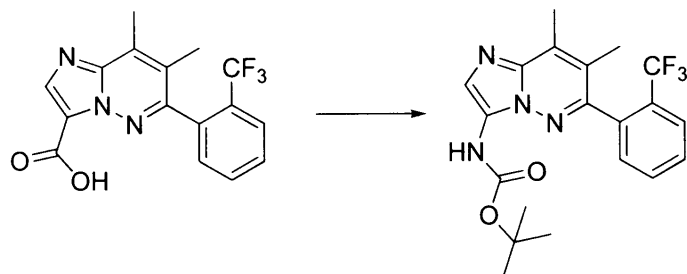
【0568】

実施例34. 6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-N-(7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピコリンアミド(化合物422)の調製:

工程1. tert-ブチル7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメートの合成:

【0569】

【化106】



【0570】

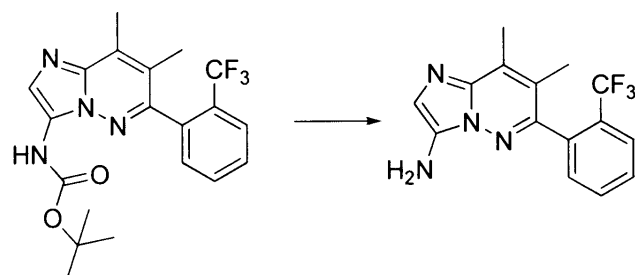
7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸(420.0mg、1.25mmol)を、t-BuOH(2.6mL)およびトルエン(2.6mL)中に懸濁させた。トリエチルアミン(0.58mL、4.13mmol)を加え、それに続いてジフェニルホスホリルアミドを滴加した(0.45mL、2.09mmol)。混合物を65℃に1時間温め、次いで17時間還流加熱した。反応物を冷却し、濃縮し、残渣をEtOAc(50mL)に懸濁させた。有機層を飽和NaHCO₃水溶液(25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-100%EtOAc/ペンタン)、tert-ブチル7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメートを得た(280.0mg、55%)。MS(ESI)、C₂₀H₂₁F₃N₄O₂の計算値:406.16、測定値:407[M+H]。

【0571】

工程2. 7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンの合成:

【0572】

【化107】



【0573】

Tert-ブチル7,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメート(280.0mg、0.69mmol)をCH₂Cl₂(2.0mL)に溶解させた。トリフルオロ酢酸(1.0mL)を加え、反応物を2時間攪拌した。混合物を濃縮し、水(5mL)および飽和NaHCO₃水溶液(5mL)を加えた。水性混合物をEtOAcで抽出し(3×20mL)、合わ

10

20

30

40

50

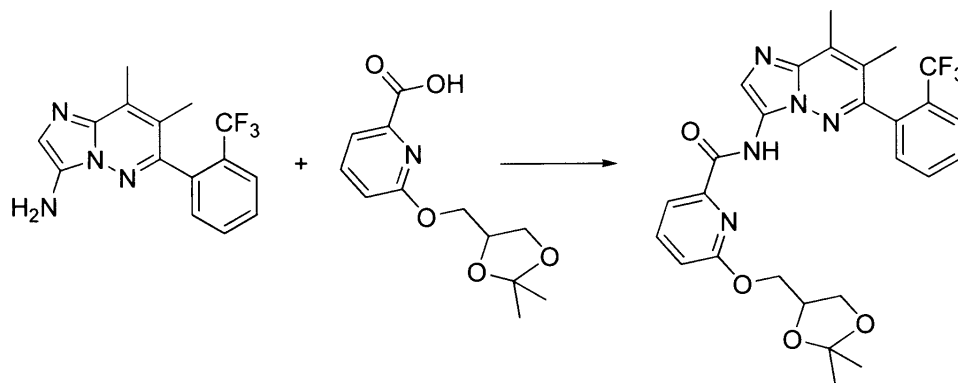
せた有機液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をペントランによりトリチュレートし、固体を真空下で乾燥させ、7, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - アミンを得た(182.0 mg、86%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$ の計算値：306.11、測定値：307 [M + H]。

【0574】

工程3.6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - N - (7, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピコリンアミドの合成：

【0575】

【化108】



【0576】

7, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - アミン(45.0 mg、0.15 mmol)と6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピコリン酸(38.0 mg、0.15 mmol)を、一般的なアミドカップリング手順によりカップリングし、6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - N - (7, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピコリンアミドを得た(60.0 mg、75%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ の計算値：541.19、測定値：542 [M + H]。

【0577】

この一般的手順を利用すれば、6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピコリン酸を適切なカルボン酸に替えることにより、種々の置換 - (7, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)アミドを調製できるだろう。

【0578】

工程4.6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - N - (7, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - イル)ピコリンアミドの合成：

【0579】

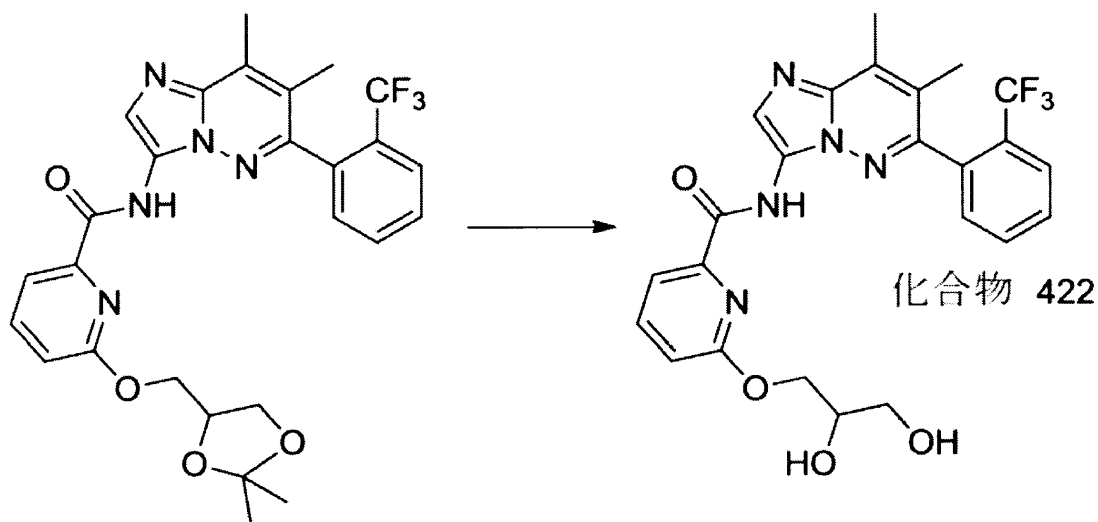
10

20

30

40

【化109】



10

【0580】

6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - N - (7 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) ピコリンアミド (60 . 0 mg , 0 . 11 mmol) を THF (2 . 4 mL) に溶解させた。濃 HCl (水溶液) (0 . 04 mL , 0 . 44 mmol) を加え、反応物を室温で 6 時間攪拌した。水 (5 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を加え、混合物を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を EtO₂ 中の最低限の CH₂Cl₂ でトリチュレートし、懸濁液を濾過し、固体を Et₂O で洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、6 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - N - (7 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) ピコリンアミドを得た (30 . 0 mg , 54 %)。MS (ESI)、C₂₄H₂₂F₃N₅O₄ の計算値 : 501 . 16、測定値 : 502 [M + H]。

20

【0581】

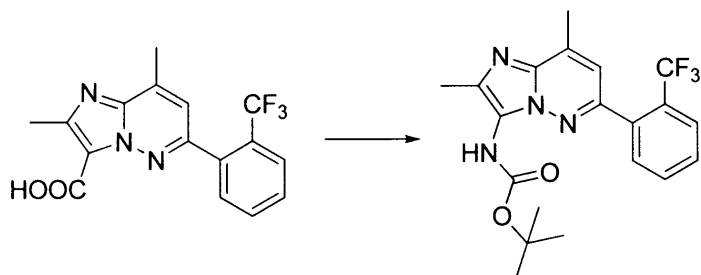
実施例 35 . N - (2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 6 - メトキシピコリンアミド (化合物 589) の調製 :

30

工程 1 . tert - ブチル 2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イルカルバメートの合成 :

【0582】

【化110】



40

【0583】

1 : 1 の t - BuOH / トルエン (6 . 4 mL) 中に懸濁されている 2 , 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (500 . 0 mg , 1 . 49 mmol) に、トリエチルアミン (0 . 686 mL , 4 . 92 mmol) を加え、それに続いてジフェニルホスホリルアミド (0 . 53

50

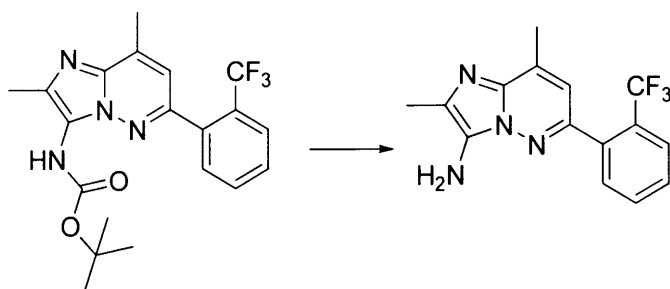
7 mL、2.49 mmol) を 15 分かけて滴加した。混合物を 2 時間 55 に温め、次いで 19 時間還流加熱し、それに続いて冷却し、濃縮し、EtOAc および飽和 NaHCO₃ 水溶液に再懸濁させた。層を分離し、水層を EtOAc で洗浄した (3 × 50 mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ペンタン中 0 - 100% の勾配の EtOAc)、tert-ブチル 2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメートを得た (0.22 g、36%)。MS (ESI)、C₂₀H₂₁F₃N₄O₂ の計算値：406.16。

【0584】

工程 2.2, 8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンの合成：

【0585】

【化111】



20

【0586】

tert-ブチル 2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルカルバメート (220.0 mg、0.54 mmol) を CH₂Cl₂ (1.6 mL) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (0.784 mL) を加え、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水 (10 mL) ならびに飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) を加えた。EtOAc で抽出し (3 × 20 mL)、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。ペンタン (5 × 10 mL) によりトリチュレートし、真空乾燥し、2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを得た (0.158 g、95%)。MS (ESI)、C₁₅H₁₃F₃N₄ の計算値：306.11、測定値：307.1 [M+H]。

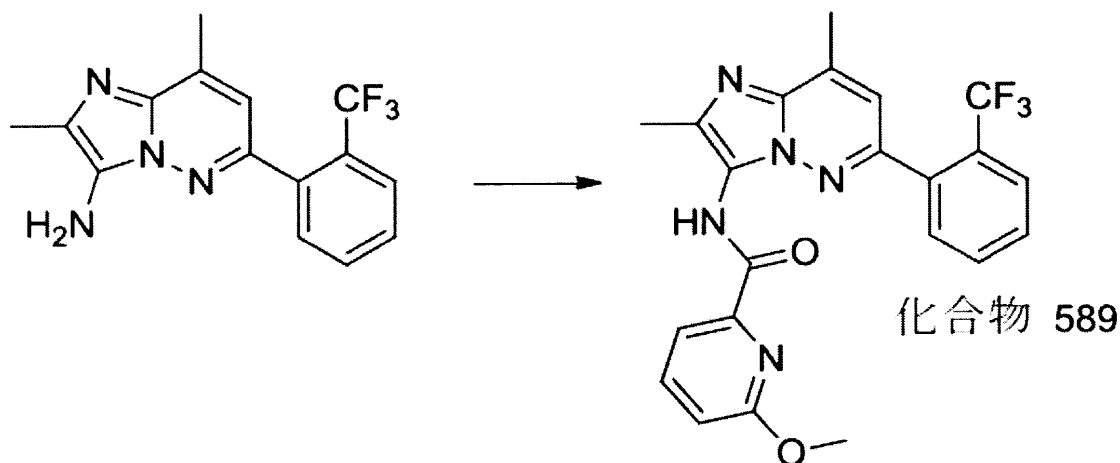
【0587】

工程 3. N-(2,8-ジメチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-6-メトキシピコリンアミドの合成：

【0588】

30

【化 1 1 2】



10

【0589】

6 - メトキシピコリン酸 (40.0 mg、0.26 mmol) をジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させた。HATU (147.0 mg、0.39 mmol) を加え、それに続いてジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.03 mmol) を加えた。2, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - アミン (79.0 mg、0.26 mmol) を 2.1 mL のジメチルホルムアミドに溶解させ、反応混合物に加え、次いで、それを 4 時間 50 °C に温めた。混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (4 mL) および水 (4 mL) を加えた。橙色の沈殿物が形成し、混合物をガラスフリットに通して濾過した。固体を水で洗浄し、真空下で乾燥させ、それに続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (CH₂Cl₂ 中 0 - 10 % 勾配の MeOH)、N - (2, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 6 - メトキシピコリンアミドを得た (24.0 mg、21%)。MS (ESI)、C₂₂H₁₈F₃N₄O₂ の計算値：441.14、測定値：442.1 [M+H]。

20

【0590】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、N - (2, 8 - ジメチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 6 - ヒドロキシピコリンアミドを調製できるだろう。

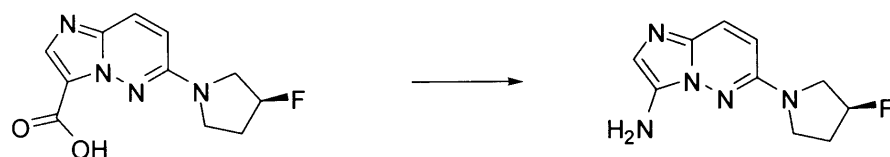
30

【0591】

実施例 36 . (S) - N - (6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 6 - メチルピコリンアミド (化合物 565) の調製：
工程 1 . (S) - 6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - アミンの合成：

【0592】

【化 1 1 3】



40

【0593】

(S) - 6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (600.0 mg、1.71 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアミド (707.0 mg、2.57 mmol)、およびトリエチルアミン (346.0 mg、3.42 mmol) を加えた。反応混合物を 25 °C で 1 時間

50

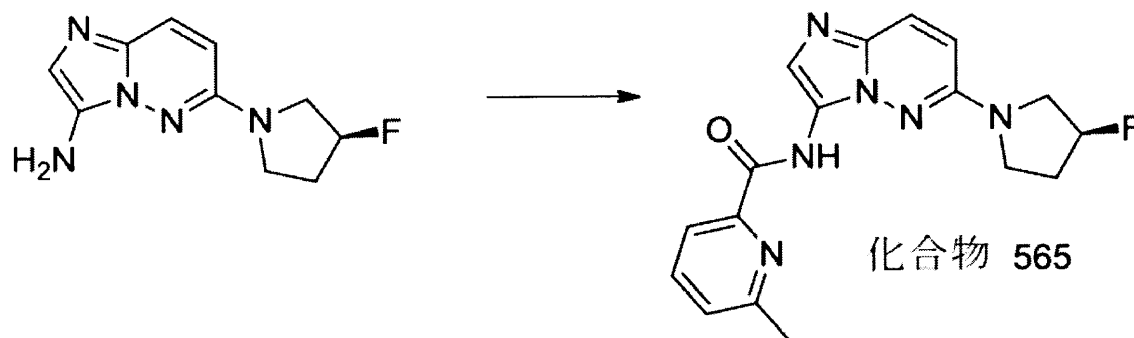
撈拌した。H₂O (1 mL) を加え、混合物を 70 °C で 1 時間加熱した。混合物を 25% NaOH 水溶液に注ぎ、生じた沈殿物を濾過により回収した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミンを得た (250.0 mg、収率 66%)。MS (ESI)、C₁₀H₁₂FN₅ の計算値 (m/z) : 221.11。

【0594】

工程 2 . (S)-N-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-6-メチルピコリンアミドの合成 :

【0595】

【化114】



【0596】

(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-アミン (44.0 mg、0.20 mmol)、6-メチルピコリン酸 (33.0 mg、0.24 mmol)、DIPEA (51.0 mg、0.40 mmol)、および HATU の DMF (8 mL) 溶液を 60 °C で 3 時間加熱した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(S)-N-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-6-メチルピコリンアミドを得た (30 mg、収率 44%)。MS (ESI)、C₁₇H₁₇FN₆O の計算値 (m/z) : 340.14、測定値 : 341 [M+H]。

【0597】

この一般的手順を利用すれば、6-メチルピコリン酸を適切なカルボン酸部分に替えることにより、種々の N-(6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)アミドを調製できるだろう。

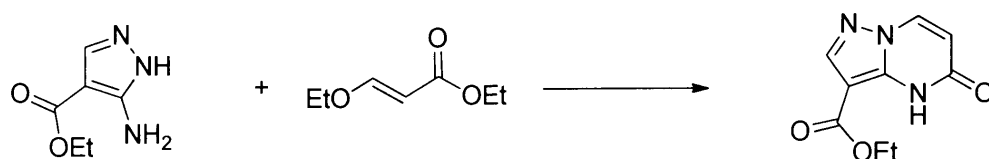
【0598】

実施例 37 . N-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (化合物 240) の調製 :

工程 1 . エチル 5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート の合成 :

【0599】

【化115】



【0600】

Cs₂CO₃ (64.20 g、197.20 mmol) を、エチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (20.40 g、131.40 mmol) およびエチル-3-エトキシアクリレート (28.6 mL、197.20 mmol) の DMF (25

10

20

30

40

50

0 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 110 で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、AcOH (80 mL) を加えて pH を 4 に調整した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ / H₂O (1000 mL、1:1) の間で分配した。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した (3 x 500 mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗製の残渣を EtOH (300 mL) に懸濁させ、沸騰まで加熱した。室温に冷却した後、固体を濾過により回収し、EtOH ですすぎ、次いで Et₂O ですすぎ、真空下で乾燥させ、エチル 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートを得た (25.16 g、92%)。MS (ESI)、C₉H₉N₃O₃ の計算値 (m/z) : 207.06、測定値 : 208 [M+H]。

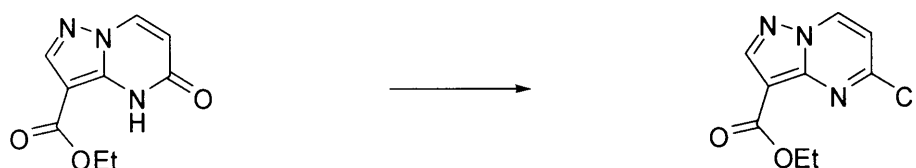
10

【0601】

工程 2 . エチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

【0602】

【化116】



20

【0603】

エチル 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (5.70 g、27.52 mmol) の三塩化ホスホリル (50 mL) 中の混合物を 120 で 4 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製の残渣を CH₂Cl₂ と氷冷飽和 NaHCO₃ 水溶液の間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、エチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートを得た (5.40 g、収率 94%)。MS (ESI)、C₉H₈ClN₃O₂ の計算値 (m/z) : 225.03。

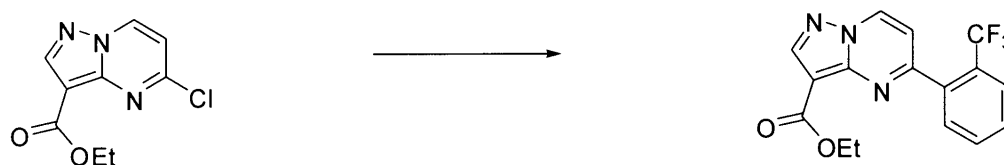
【0604】

30

工程 3 . エチル 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

【0605】

【化117】



40

【0606】

エチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (5.40 g、23.94 mmol) のジオキサン / EtOH / H₂O (130 mL、20:3:3) 中の溶液に窒素をバブリングした。2 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (6.80 g、35.90 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2.80 g、2.39 mmol)、および Cs₂CO₃ (15.60 g、47.88 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (300 mL) に注ぎ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗製の残渣をペンタン / EtOAc (0 - 100%) により溶離させる MPLC により精製し、エチル 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートを得た

50

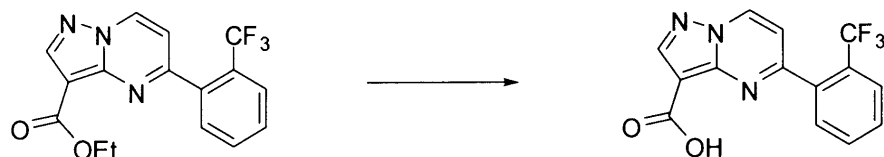
(6.30 g、収率78%)。MS (ESI)、 $C_{16}H_{12}F_3N_3O_2$ の計算値 (m/z): 335.09、測定値: 336 [M+H]。

【0607】

工程4.5 - (2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の合成:

【0608】

【化118】



10

【0609】

LiOH (902.0 mg、37.60 mmol) の H_2O (30 mL) 溶液を、エチル5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (6.30 g、18.80 mmol) の THF (75 mL) および MeOH (20 mL) 中の溶液に加えた。反応混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。3 N の HCl (13 mL) を加えて pH を 3 に調整した。混合物をブラインに注ぎ、EtOAc で抽出し、乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣を EtOH (70 mL) から再結晶化し、5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸を得た (4.20 g、収率73%)。MS (ESI)、 $C_{14}H_8F_3N_3O_2$ (m/z) の計算値: 307.06、測定値: 308 [M+H]。

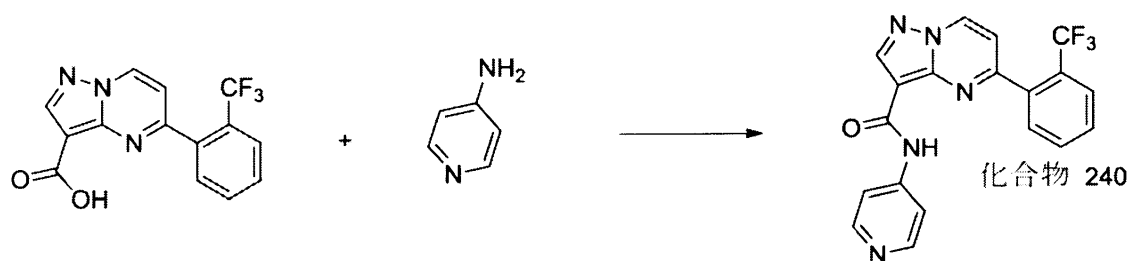
20

【0610】

工程5. N-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの合成:

【0611】

【化119】



30

【0612】

4-アミノピリジン (122 mg、1.30 mmol) を、5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (100.0 mg、0.33 mmol)、ピリジン (105 μ l、1.30 mmol)、および HATU (149.0 mg、0.39 mmol) の CH_3CN (15 mL) 溶液に加え、反応物を 72 時間還流加熱した。 H_2O を加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、 H_2O ですすぎ、真空下で乾燥させた。粗製の残渣を、 CH_3CN からの再結晶化により精製し、N-(ピリジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (91.0 mg、収率73%)。MS (ESI)、 $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ の計算値 (m/z): 383.10、測定値: 384 [M+H]。

40

【0613】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、N-(ピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキ

50

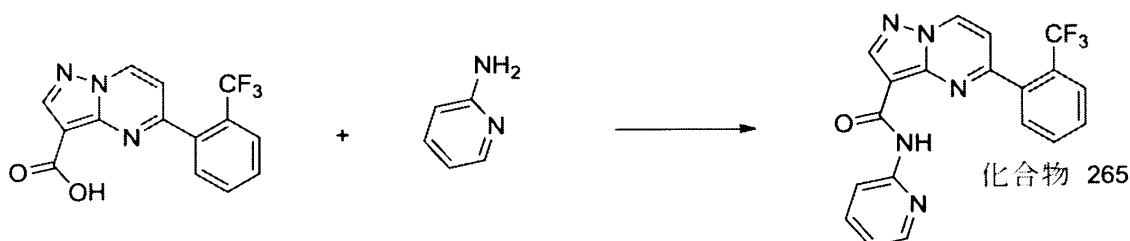
サミド、N - (ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、およびN - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

【0614】

実施例38. N - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド(化合物265)の調製:

【0615】

【化120】



【0616】

5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸(60.0 mg、0.33 mmol)、2 - アミノピリジン(40.0 mg、0.42 mmol)、DIEA(84.0 mg、0.65 mmol)、およびHATU(186.0 mg、0.49 mmol)のDMF(5 mL)溶液を60℃で16時間撹拌した。H₂Oを加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、真空下で乾燥させた。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを得た(65.0 mg、52%)。MS(ESI)、C₁₉H₁₂F₃N₅Oの計算値(m/z): 383.10、測定値: 384[M+H]。

20

【0617】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、適切なカルボン酸で出発し、2 - アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々のN - (置換) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)およびN - (置換) - 5 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

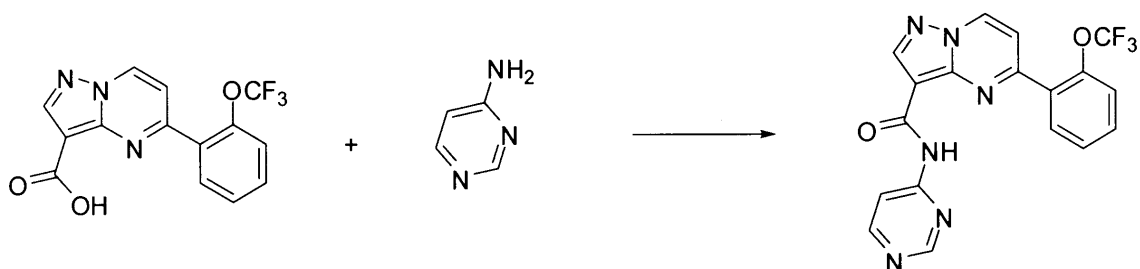
30

【0618】

実施例39. N - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド(化合物533)の調製:

【0619】

【化121】



【0620】

5 - (2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸(200.0 mg、0.62 mmol)、4 - アミノピリミジン(71.0 mg、0.74 mmol)、NaH(15.0 mg、0.62 mmol)、およびHA

50

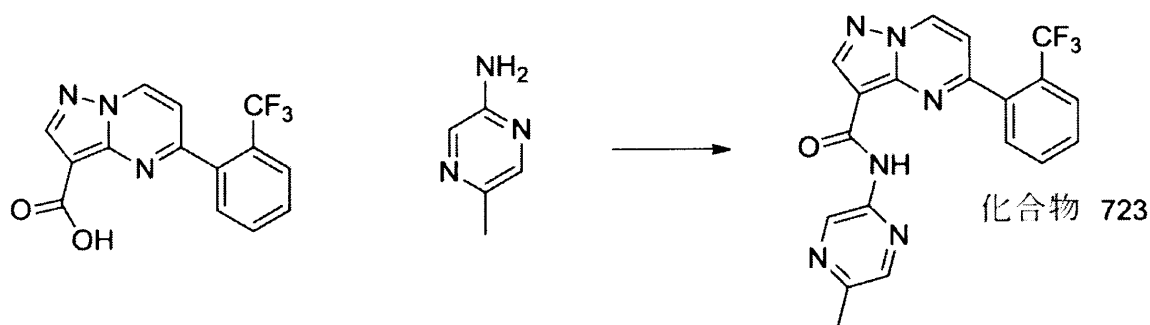
TU (235.0 mg、0.62 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を 70 で 16 時間攪拌した。H₂O を加え、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N-(ピリミジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た(20.0 mg、収率 8%)。MS (ESI)、C₁₉H₁₁F₃N₆O₂ の計算値 (m/z) : 400.09、測定値 : 401 [M+H]。

【0621】

実施例 40. N-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (化合物 723) の調製 :

【0622】

【化122】



【0623】

5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (60.0 mg、0.20 mmol)、5-メチルピラジン-2-アミン (36.0 mg、0.24 mmol)、B(OH)₃ (36.0 mg、0.60 mmol) の 1,3,5-トリメチルベンゼン (3 mL) 溶液を 200 で 48 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、ペンタン/EtOAc (2:3) により溶離させる分取 TLC により精製し、N-(5-メチルピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (13.0 mg、収率 17%)。MS (ESI)、C₁₉H₁₃F₃N₆O の計算値 (m/z) : 398.11、測定値 : 399 [M+H]。

【0624】

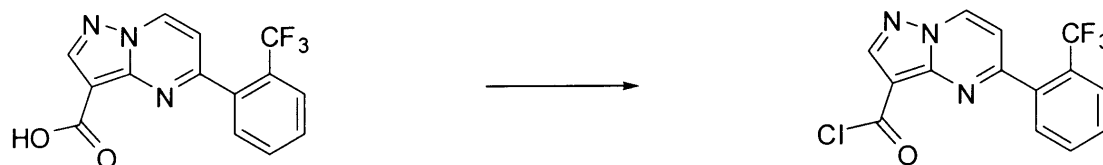
この一般的なカップリング手順を利用すれば、N-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、および N-(3-メチルピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0625】

実施例 41. N - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 266) の調製:
 工程 1. 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボニルクロリドの合成:

【0626】

【化123】



10

【0627】

塩化オキサリル (186.0 mg、1.47 mmol) を、5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (150.0 mg、0.49 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に加え、それに続いて DMF (3 滴) を加えた。反応混合物を 25 で 8 時間攪拌し、次いで乾固まで濃縮し、粗製の 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボニルクロリドを与え、これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI)、 $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ の計算値 (m/z) : 325.02。

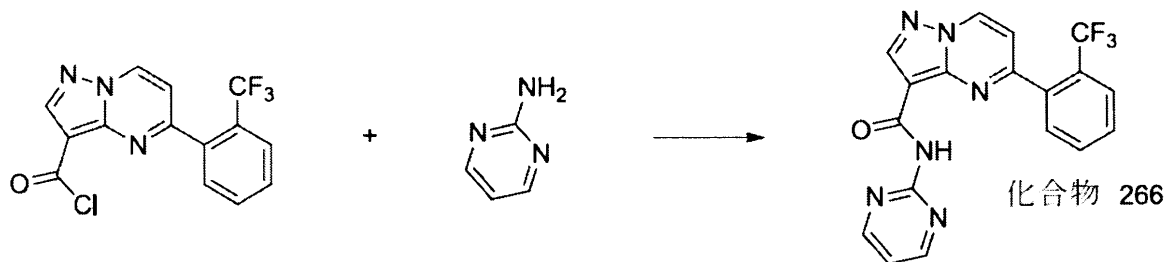
20

【0628】

工程 2. N - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドの合成:

【0629】

【化124】



30

【0630】

5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボニルクロリド (160.0 mg、0.49 mmol) および 2 - アミノピリミジン (60.0 mg、0.64 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液を 16 時間 25 で攪拌した。反応混合物を H_2O に注ぎ、混合物を濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N - (ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを得た (40.0 mg、収率 21%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ の計算値 (m/z) : 384.09、測定値 : 385 [M+H]。

40

【0631】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、N - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、N - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、N - (6 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキ

50

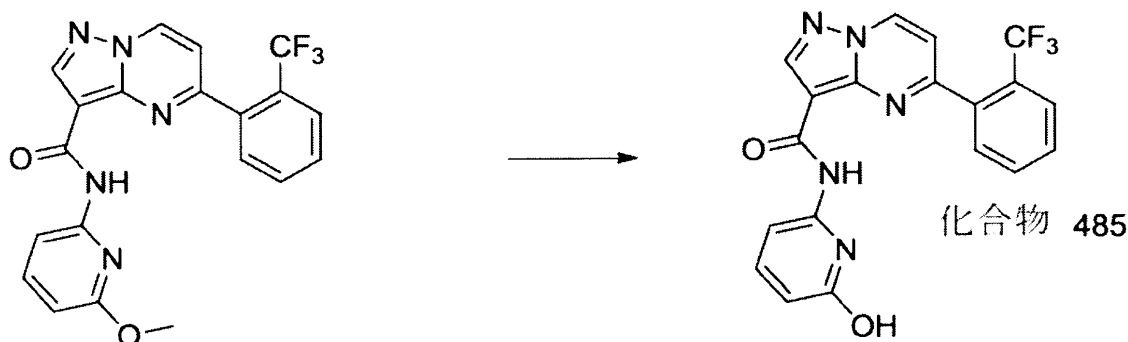
サミド、N-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(チアゾール-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(ピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、およびN-(ピリミジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0632】

実施例42. N-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物485)の調製:

【0633】

【化125】



【0634】

クロロトリメチルシラン(32.0mg、0.29mmol)を、N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(60.0mg、0.15mmol)およびヨウ化カリウム(48.0mg、0.29mmol)の室温のCH₃CN(10mL)溶液に加えた。混合物を80で2時間加熱した。飽和NaHCO₃水溶液(50mL)を加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、EtOHですすぎ、乾燥させ、N-(ピリミジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た(35.0mg、収率48%)。MS(ESI)、C

$C_{19}H_{12}F_3N_5O_2$ の計算値 (m/z) : 399.09、測定値 : 400 [M+H]
。

【0635】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、N-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、5-ヒドロキシ-N-(5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、およびN-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

10

【0636】

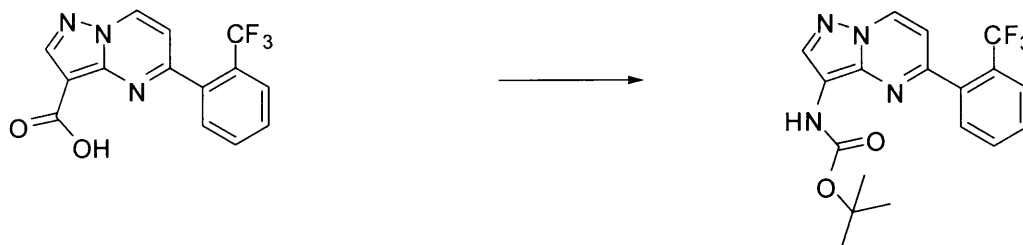
実施例43. N-(5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミドの調製：

工程1. tert-ブチル5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバメートの合成：

20

【0637】

【化126】



30

【0638】

ジフェニルホスホリルアジド(674.0mg、2.45mmol)を、5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(500.0mg、1.63mmol)およびトリエチルアミン(329.0mg、3.26mmol)のトルエン(10mL)溶液に加えた。混合物を1時間25℃で攪拌し、次いで、2時間還流加熱した。tert-ブチルアルコール(1.22g、16.30mmol)を加え、混合物を3時間還流加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をH₂Oに注いだ。生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させた。粗製の残渣を、ペンタン/EtOAc(10%)により溶離させるフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバメートを得た(270.0mg、収率44%)。MS(ESI)、C₁₈H₁₇F₃N₄O₂の計算値(m/z):378.13。

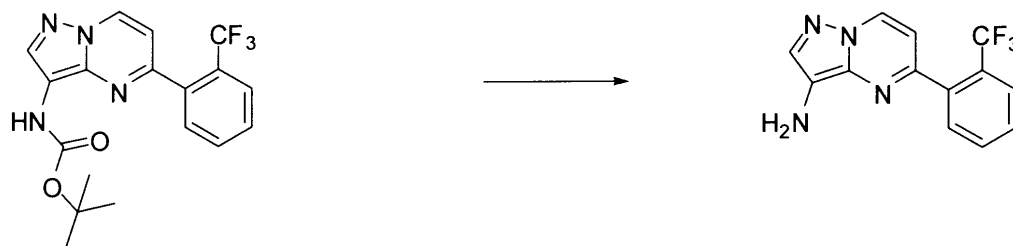
40

【0639】

工程2. 5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン塩酸塩の合成：

【0640】

【化127】



【0641】

tert-ブチル5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバメート(100.0mg、0.26mmol)を3MのHCl/ジオキサン(2mL、6.0mmol)に溶解させた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン塩酸塩を得た(90.0mg、収率100%)。MS(ESI)、 $C_{13}H_9F_3N_4$ の計算値(m/z): 278.08。

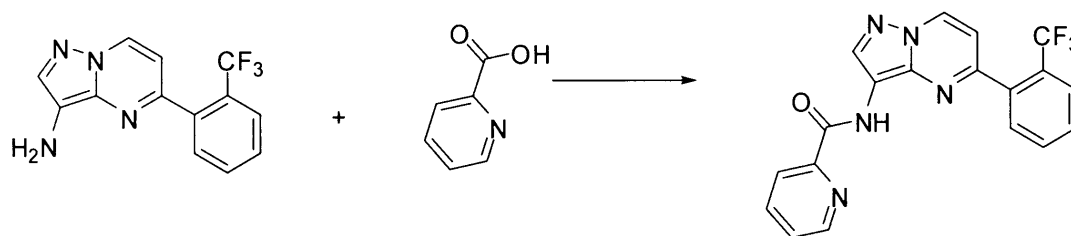
10

【0642】

工程3.N-(5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミドの合成:

【0643】

【化128】



20

【0644】

5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(60.0mg、0.22mmol)、ピコリン酸(27.0mg、0.22mmol)、DIPEA(83.0mg、0.65mmol)、およびHATU(164.0mg、0.43mmol)のDMF(8mL)溶液を、60で16時間攪拌した。H₂O(30mL)を加え、生じた沈殿物を濾過により回収し、MeOHですすぐとN-(5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミドを得た(60.0mg、73%)。MS(ESI)、 $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ の計算値(m/z): 383.10、測定値: 384[M+H]。

30

【0645】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、ピコリン酸を適切なカルボン酸に替えることにより、種々のN-(5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)およびN-(5-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アミドを調製できるだろう。

40

【0646】

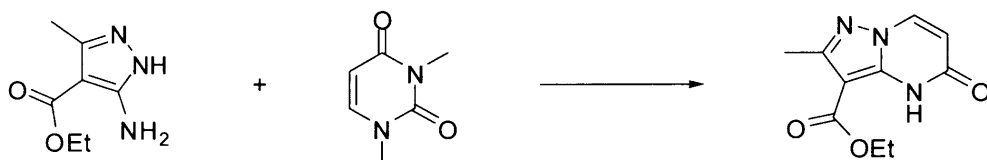
実施例44.N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物551)の調製:

工程1.エチル2-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの合成:

【0647】

50

【化129】



【0648】

ナトリウムエトキシド(4.02g、59.10mmol)を、エチル5-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(10.0g、59.10mmol)および1,3-ジメチルウラシル(8.28g、59.10mmol)のEtOH(50mL)溶液に加えた。反応混合物を140℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、固体を濾過により回収した。固体をH₂O(100mL)に溶解させ、pHを7に調整した。生じた沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させ、エチル2-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た(10.0g、収率76%)。MS(E SI)、C₁₀H₁₁N₃O₃の計算値(m/z): 221.08。

10

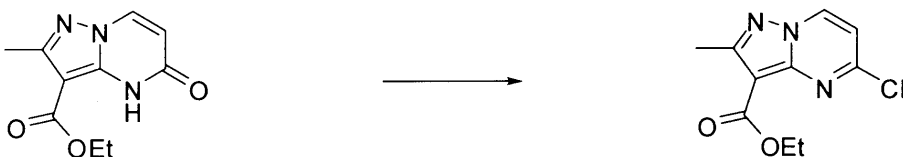
【0649】

工程2. エチル2-メチル-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの合成:

20

【0650】

【化130】



【0651】

エチル2-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(10.0g、45.20mmol)の三塩化ホスホリル(50mL)中の混合物を3時間還流加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗製の残渣をH₂Oに溶解させ、pHを7に調整した。生じた沈殿物を濾過により回収し、真空下で乾燥させ、エチル2-メチル-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た(10.00g、収率92%)。MS(E SI)、C₁₀H₁₀ClN₃O₂の計算値(m/z): 239.05。

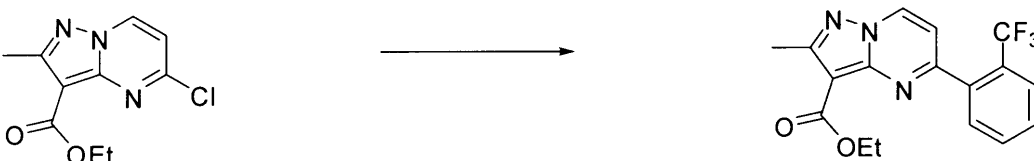
30

【0652】

工程3. エチル2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの合成:

【0653】

【化131】



【0654】

エチル2-メチル-5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(9.06g、37.70mmol)2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸

50

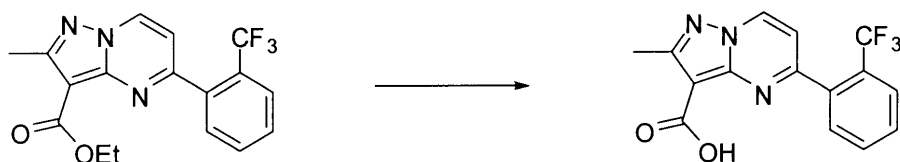
(14.25 g、75.00 mmol)、Pd(dppfCl₂) (1.51 g、2.10 mmol)、およびK₂CO₃ (10.35 g、75.00 mmol)の脱気したジメトキシエタン(120 mL)中の溶液を100 で12時間加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、エチル2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た(11.70 g、収率90%)。MS(E SI)、C₁₇H₁₄F₃N₃O₂の計算値(m/z): 349.10。

【0655】

工程4. 2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸の合成:

【0656】

【化132】



【0657】

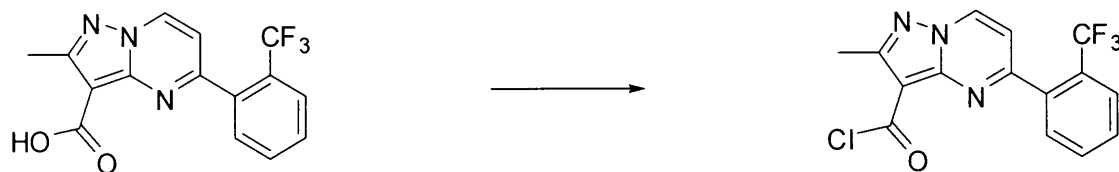
LiOH(14.30 mg、340.0 mmol)を、エチル5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(11.70 g、34.00 mmol)のTHF/H₂O(100 mL、1:1)中の溶液に加えた。反応混合物を25 で60時間撹拌した。混合物を濃縮し、1NのHClを加えてpHを3に調整した。生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させ、5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸を得た(5.00 g、収率46%)。MS(E SI)、C₁₅H₁₀F₃N₃O₂の計算値(m/z): 321.07。

【0658】

工程5. 2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルクロリドの合成:

【0659】

【化133】



【0660】

塩化オキサリル(814 μl、9.34 mmol)を、2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(1.0 g、3.11 mmol)のCH₂Cl₂(20 mL)中の懸濁液に加え、それに続いてDMF(3滴)を加えた。反応混合物を25 で2時間撹拌し、次いで乾固まで濃縮し、粗製の2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルクロリドを与え、さらに精製せずに使用した(1.10 g、収率100%)。MS(E SI)、C₁₅H₉ClF₃N₃Oの計算値(m/z): 339.04。

【0661】

工程6. N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの合成

10

20

30

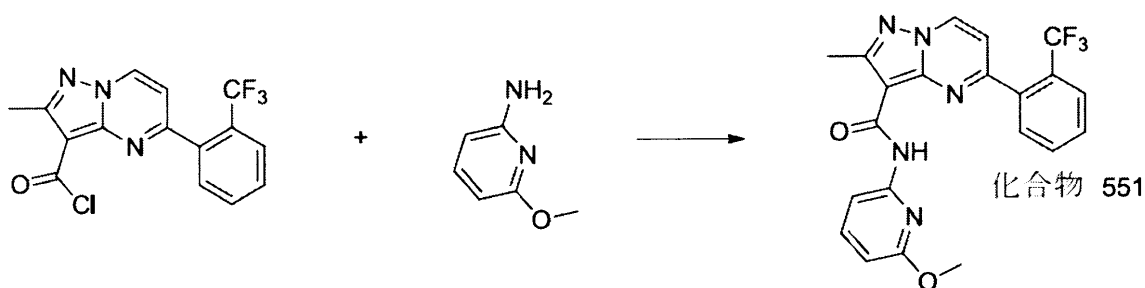
40

50

:

【0662】

【化134】



10

【0663】

5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボニルクロリド (254.0 mg、0.75 mmol) および 6 - メトキシピリジン - 2 - アミン (136.0 mg、1.10 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液を 50 で 2 時間攪拌した。反応混合物を H₂O に注ぎ、固体を濾過により回収した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを得た (85.0 mg、収率 27%)。MS (ESI)、C₂₁H₁₆F₃N₅O₂ の計算値 (m/z) : 427.13、測定値 : 428 [M + H]。

20

【0664】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、2 - メチル - N - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (モルホリノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (モルホリノピリジン - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド、および 2 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

30

【0665】

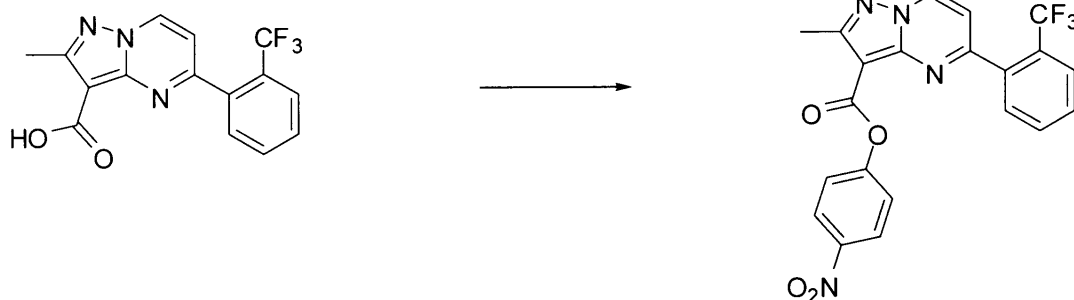
実施例 45 . N - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 793) の調製 :

工程 1 . 4 - ニトロフェニル 2 - メチル - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

40

【0666】

【化135】



10

【0667】

EDCI (720.0 mg、3.75 mmol) を、2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (800.0 mg、2.50 mmol) および DMAP (460.0 mg、3.75 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌し、次いで 4-ニトロフェノール (350.0 mg、2.50 mmol) を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (50 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 × 30 mL)。合わせた有機層を、飽和 Na_2CO_3 水溶液 (3 × 20 mL)、ブラインで洗浄し、濃縮した。粗製の残渣をペンタン/EtOAc (5 : 1) によりトリチュレートし、4-ニトロフェニル 2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレートを得た (960.0 mg、収率 87%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ の計算値 (m/z) : 442.09。

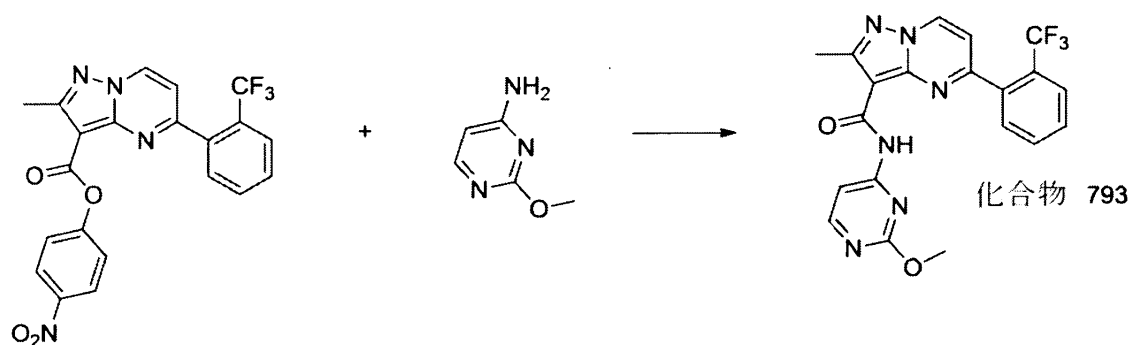
20

【0668】

工程 2. N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの合成：

【0669】

【化136】



30

【0670】

水素化ナトリウム (11.0 mg、0.42 mmol) を、2-メトキシピリミジン-4-アミン (35.0 mg、0.28 mmol) の 0℃ の THF (3 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、4-ニトロフェニル 2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (60.0 mg、0.14 mmol) を加え、攪拌を 30 分間続けた。反応物を a t . NH_4Cl 水溶液を添加してクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を、飽和 Na_2CO_3 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン/EtOAc (4 : 1) によりトリチュレートし、N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (21.0 mg、収率 36%)。MS (ESI)、

40

50

$C_{20}H_{15}F_3N_6O_2$ の計算値 (m/z) : 428.12、測定値 : 429 [M+H]
]。

【0671】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、N-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(2-エトキシピリミジン-4-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、およびN-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

10

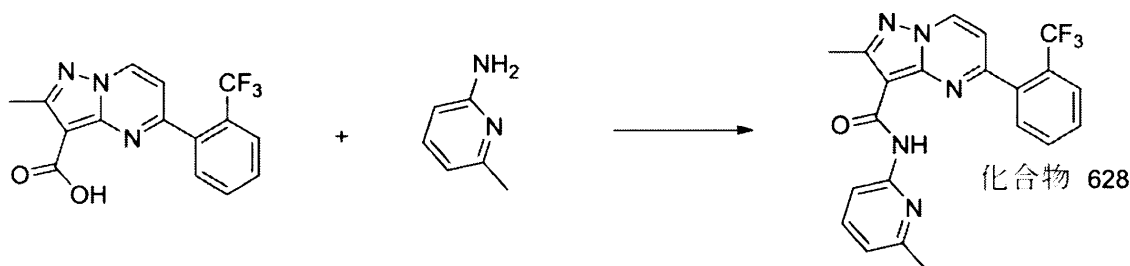
【0672】

実施例46. 2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物628)の調製:

20

【0673】

【化137】



30

【0674】

2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(80.0mg、0.25mmol)、6-メチル-2-アミノピリジン(54.0mg、0.50mmol)、DIEA(223.0mg、1.72mmol)、およびHATU(189.0mg、0.498mmol)のDMF(3mL)溶液を60℃で16時間撹拌した。H₂Oを加えた。生じた沈殿物を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させ、2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た(26.0mg、収率25%)。MS(ESI)、 $C_{21}H_{16}F_3N_5O$ の計算値(m/z): 411.13、測定値: 412 [M+H]。

40

【0675】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、6-メチル-2-アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々の2-メチル-N-(置換(substituted))-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

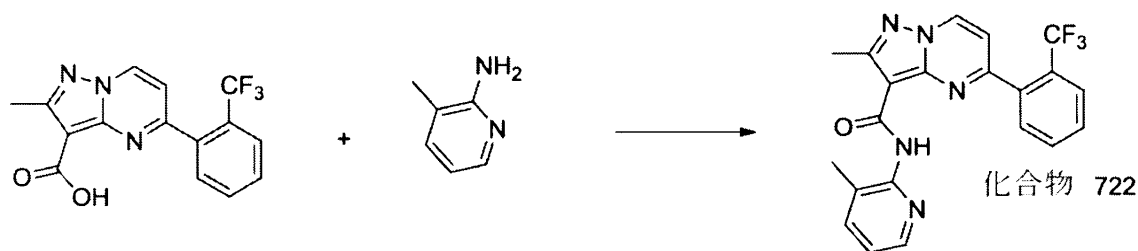
【0676】

実施例47. 2-メチル-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(化合物722)の調製:

【0677】

50

【化138】



【0678】

B(OH)₃ (46.0 mg、0.74 mmol) を、2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (80.0 mg、0.25 mmol) と 3-メチル-2-アミノピリジン (33.0 mg、0.30 mmol) の 1,3,5-トリメチルベンゼン (10 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 200 で 24 時間加熱した。反応混合物を乾固まで濃縮し、CH₂Cl₂/EtOAc (1:1) により溶離させる分取 TLC により精製し、2-メチル-N-(3-メチルピリジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た (12.0 mg、収率 11%)。MS (ESI)、C₂₁H₁₆F₃N₅O の計算値 (m/z) : 411.13、測定値 : 412 [M+H]。

10

20

【0679】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、2-メチル-N-(6-メチルピラジン-2-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、N-(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、および N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0680】

実施例 48. N-(2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミド (化合物 567) の調製：

30

工程 1. ベンジル 2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバメートの合成：

【0681】

【化139】



40

【0682】

ジフェニルホスホリルアジド (1 mL、4.67 mmol) を、2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (1.5 g、4.67 mmol) および トリエチルアミン (967 μl、7.01 mmol) の トルエン (25 mL) 溶液に加えた。混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次いで 3 時間還流加熱した。ベンジルアルコール (532 μl、5.14 mmol) を加え、混合物を 16 時間還流加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗製の残渣を、ペンタン/EtOAc (20-100%) により溶離させ

50

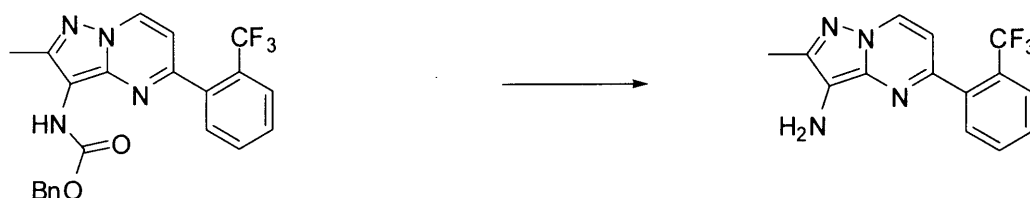
るMPLCにより精製し、ベンジル2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバメートを得た(1.49g、収率75%)。MS(ESI)、 $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$ の計算値(m/z): 426.13、測定値: 427[M+H]。

【0683】

工程2.2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン塩酸塩の合成:

【0684】

【化140】



10

【0685】

濃HCl(15mL)を、ベンジル2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イルカルバメート(1.49g、3.49mmol)のEtOH(25mL)溶液に加えた。反応混合物を2.5時間還流加熱した。室温に冷却した後、混合物を乾固まで濃縮し、トルエンにより追跡(chased)し、2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン塩酸塩を得た(1.15g、収率100%)。MS(ESI)、 $C_{14}H_{11}F_3N_4$ の計算値(m/z): 292.09、測定値: 293[M+H]。

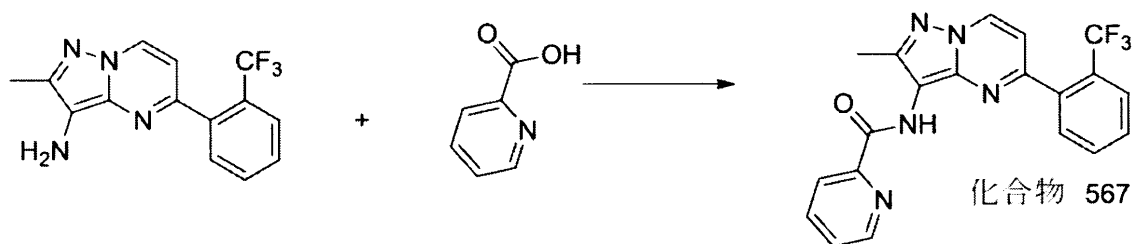
20

【0686】

工程3.N-(2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミドの合成:

【0687】

【化141】



30

【0688】

5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(50.0mg、0.16mmol)、ピコリン酸(32.0mg、0.26mmol)、DIPEA(44.0mg、0.34mmol)、およびHATU(129.0mg、0.34mmol)のDMF(20mL)溶液を50℃で2時間攪拌した。H₂Oを加え、生じた沈殿物を濾過により回収した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、N-(2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ピコリンアミドを得た(19.0mg、収率30%)。MS(ESI)、 $C_{20}H_{14}F_3N_5O$ の計算値(m/z): 397.12、測定値: 398[M+H]。

40

【0689】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、ピコリン酸を適切なカルボン酸に替えることにより、種々のN-(2-メチル-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピ

50

ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)アミドを調製できるだろう。

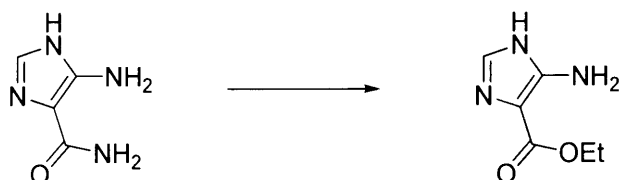
【0690】

実施例49. N-(ピリジン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミド(化合物451)の調製:

工程1. エチル5-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートの合成:

【0691】

【化142】



10

【0692】

5-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(30.0g、238mmol)と硫酸(70.0g、714mmol)のエタノール(300mL)中の混合物を、密封された管の中で、120で24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル5-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートを得た(20.0g、54%)。MS(E SI)、 $C_6H_9N_3O_2$ の計算値: 155.07。

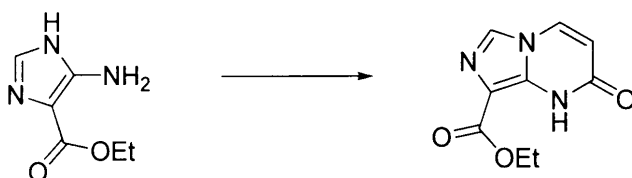
20

【0693】

工程2. エチル2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレートの合成:

【0694】

【化143】



30

【0695】

エチル5-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(10.0g、64.5mmol)、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)アクリレート(20.01g、70.9mmol)、およびトリエチルアミン(13.02g、129mmol)の無水アセトニトリル(200mL)溶液を、16時間50に加熱した。真空中で濃縮後、残渣をMeOH(100mL)で処理し、混合物を60で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(MeOH/CHCl₃、4:96v/v)、エチル2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレートを白色固体として得た(5.0g、37.4%)。MS(E SI)、 $C_9H_9N_3O_2$ の計算値: 207.06。

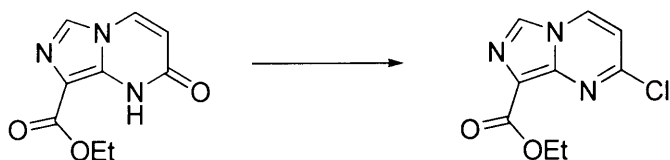
40

【0696】

工程3. エチル2-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレートの合成:

【0697】

【化144】



【0698】

エチル2-オキソ-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレート(8.0g、38.6mmol)と三塩化ホスホリル(5.92g、38.6mmol)の混合物を1時間120℃に加熱し、次いで室温に冷却した。真空中で濃縮後、水を加え(300mL)、混合物をEtOAcで抽出した。混合物を濃縮して、精製し、エチル2-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレートを得た(4.5g、52%)。MS(ESI)、C₉H₈ClN₃O₂の計算値:225.03。

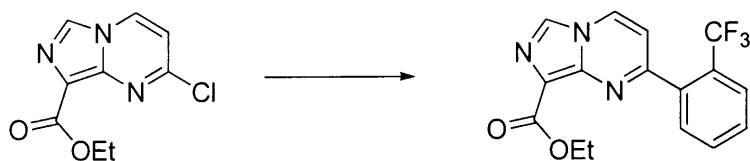
10

【0699】

工程4.エチル2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレートの合成:

【0700】

【化145】



20

【0701】

エチル2-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレート(2.0g、8.86mmol)、2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(3.03g、15.96mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.02g、0.89mmol)、およびCs₂CO₃(5.78g、17.73mmol)のジオキサン(50mL)中の混合物を100℃で1時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を冷水(200mL)に注ぎ、攪拌した。沈殿物を濾過により回収し、エチル2-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレートを得た(0.8g、27%)。MS(ESI)、C₁₆H₁₂F₃N₃O₂の計算値:335.09。

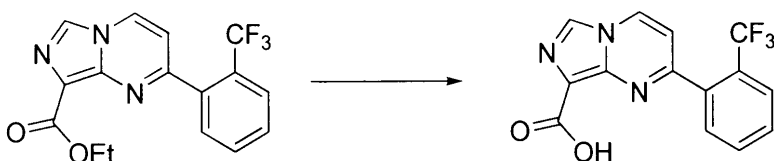
30

【0702】

工程5.2-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボン酸の合成:

【0703】

【化146】



40

【0704】

エチル2-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキシレート(1.5g、4.47mmol)および水酸化カリウム(2.51g、44.7mmol)の水(50mL)中の混合物にMeOH(20mL)を加えた。反応物を1時間還流加熱し、次いで室温に冷却した。混合物をEtOAcで洗浄し(

50

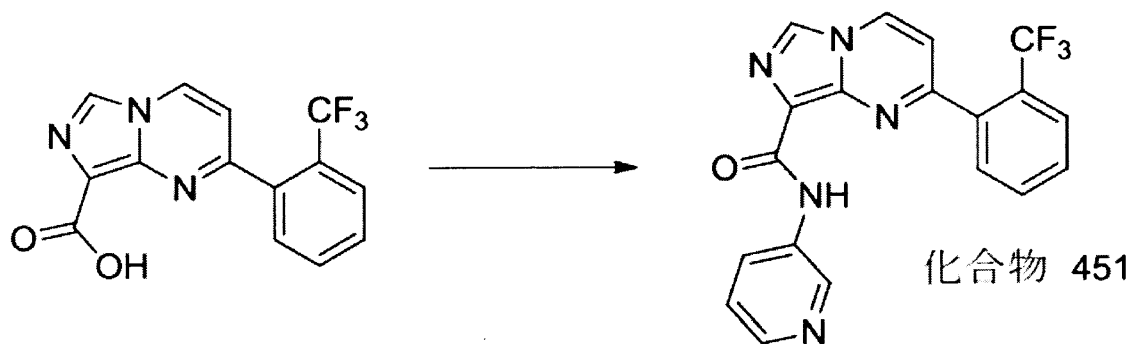
2 × 50 mL)、有機液を廃棄した。水相を pH 4 に調整し、その後に沈殿が起こった。沈殿物を濾過により回収し、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボン酸を得た(1.0 g、73%)。MS(ESI)、C₁₄H₈F₃N₃O₂の計算値：307.06。

【0705】

工程6.N-(ピリジン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミドの合成：

【0706】

【化147】



10

20

【0707】

2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボン酸(70.0 mg、0.228 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、DMF(1滴)および二塩化オキサリル(87.0 mg、0.684 mmol)を加えた。混合物を0.5時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣に、ピリジン(8 mL)およびピリジン-3-アミン(32.2 mg、0.342 mmol)を室温で加えた。2時間後、水を加え(20 mL)、混合物を1時間攪拌した。固体を濾過により回収し、洗浄し、乾燥させ、N-(ピリジン-3-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミドを得た(24.0 mg、28%)。MS(ESI)、C₁₉H₁₂F₃N₅Oの計算値：383.10。

30

【0708】

この一般的手順を利用すれば、N-(ピリジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミド、N-(ピリミジン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミド、N-(ピリミジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミド、およびN-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボキサミドを調製できるだろう。

【0709】

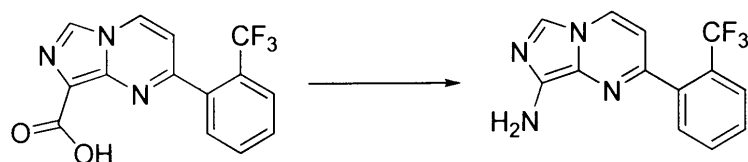
実施例50.N-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル)ピコリンアミド(化合物455)の調製：

工程1.2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-アミンの合成：

【0710】

40

【化148】



【0711】

2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-カルボン酸(300.0mg、0.976mmol)およびトリエチルアミン(197.0mg、1.953mmol)のDMF(30mL)中の混合物に、室温のジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(537.0mg、1.953mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、次いで水(1mL)を加え、混合物を100 に加熱し、それに続いて冷却した。反応混合物を冷水(250mL)に注ぎ、攪拌した。形成した沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-アミンを得た(50.0mg、18%)。MS(ESI)、 $C_{13}H_9F_3N_4$ の計算値:278.08。

10

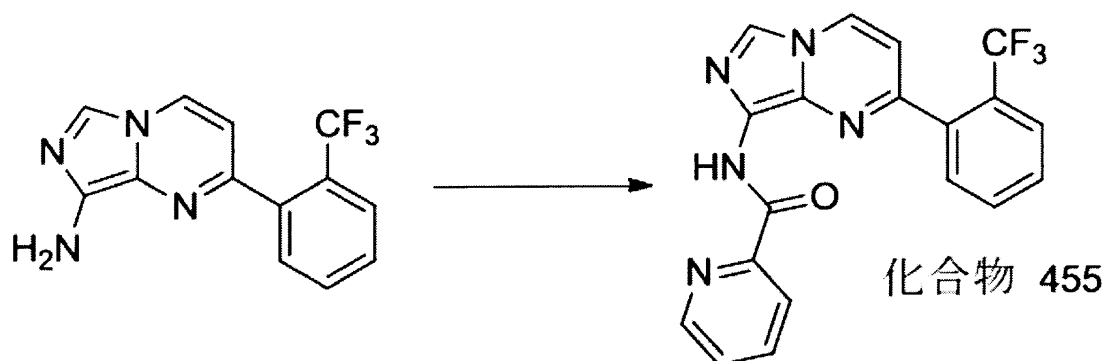
【0712】

工程2.N-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル)ピコリンアミドの合成:

20

【0713】

【化149】



30

【0714】

2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-アミン(25.0mg、0.90mmol)、ピコリン酸(16.6mg、0.135mmol)、HATU(43.3mg、0.180mmol)、およびDIEA(34.8mg、0.270mmol)のDMF(5mL)中の混合物を12時間60 に加熱した。混合物を冷水(30mL)に注ぎ、攪拌した。形成した沈殿物を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させ、N-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル)ピコリンアミドを得た(19.0mg、55%)。MS(ESI)、 $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ の計算値:383.10、測定値:383.98[M+H]。

40

【0715】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、6-モルホリノ-N-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル)ピコリンアミド、N-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル)ニコチンアミドおよびN-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-8-イル)ピリミジン-4-カルボキサミドを調製できるだろう。

50

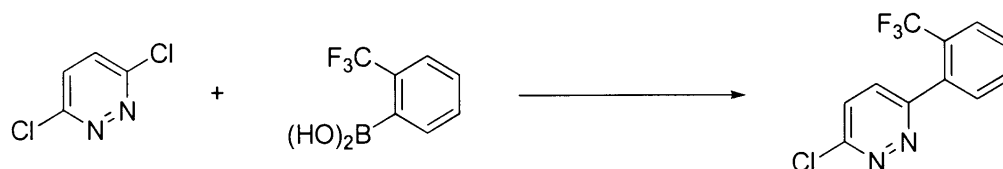
【0716】

実施例51．N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 73) の合成 :

工程 1 . 3 - クロロ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジンの合成 :

【0717】

【化150】



10

【0718】

3、6 - ジクロロピリダジン (6 . 0 g、40 . 3 mmol) と 2 - (トリフルオロメチル) フェニル - ボロン酸 (9 . 18 g、48 . 3 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (8 . 35 g、60 . 4 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (2 . 33 g、2 . 01 mmol) を加えた。混合物を、マイクロ波発生器中で、120 のジオキサン : H_2O (4 : 1) 中で、約 0 . 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を EtOAc で希釈し、 H_2O で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で、濾過し、減圧下で蒸発乾固させた。粗製の物質を真空蒸留により精製し、3 - クロロ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジンを得た (2 . 8 g、26 . 9%)。MS (ESI)、 $C_{11}H_6ClF_3N_2$ の計算値 : 258 . 02。

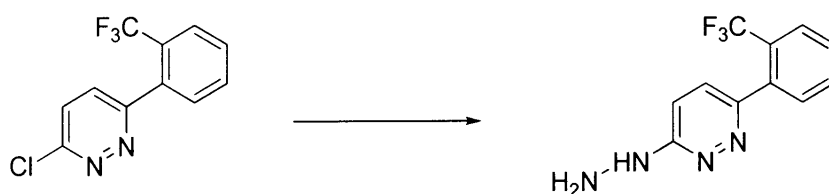
20

【0719】

工程 2 . 3 - ヒドラジニル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジンの合成 :

【0720】

【化151】



30

【0721】

3 - クロロ - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン (3 . 0 g、11 . 60 mmol) の EtOH 溶液に、抱水ヒドラジン (13 . 66 g、232 mmol) を加えた。混合物を 90 で約 24 時間攪拌した。室温に冷却し、反応物を H_2O でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発乾固させた。粗製物質を真空蒸留により精製し 3 - ヒドラジニル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジンを得た (2 . 5 g、85%)。MS (ESI)、 $C_{11}H_9F_3N_4$ の計算値 : 254 . 1。

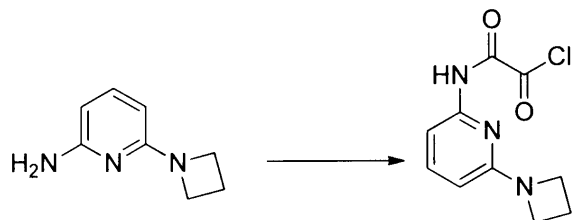
40

【0722】

工程 3 . 2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソアセチルクロリドの合成 :

【0723】

【化152】



【0724】

6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン (0.1 g、0.67 mmol) を (COCl)₂ (2.55 g、20.11 mmol) に溶解させた。反応物を 1 時間 50 に加熱し、次いで室温に冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残った固体を真空下で乾燥させ、2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソアセチルクロリドを得た (0.26 g、81%)。MS (ESI)、C₁₀H₁₀ClN₃O₂ の計算値：239.1。

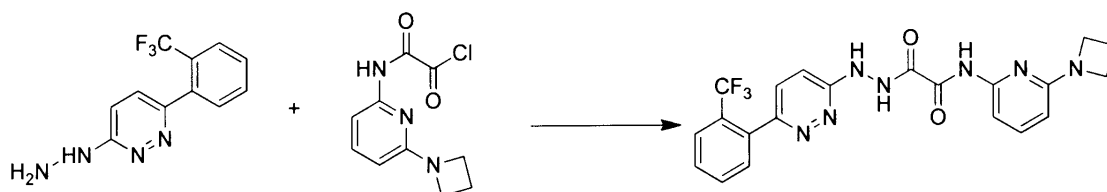
10

【0725】

工程 4 . N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2 - (2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イル) ヒドラジニル) アセトアミドの合成：

【0726】

【化153】



20

【0727】

2 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) - 2 - オキソアセチルクロリド (140.0 mg、0.58 mmol) を塩化メチレン (15 mL) に溶解させた。次いで、3 - ヒドラジニル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン (149.0 mg、0.58 mmol)、およびトリエチルアミン (70.9 mg、0.701 mmol) を加えた。反応物を 25 で 16 時間攪拌した。完了し、反応物を NaHCO₃ 溶液に注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2 - (2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イル) ヒドラジニル) アセトアミドを得た (180.0 mg、67.4%)。MS (ESI)、C₂₁H₁₈F₃N₇O₂ の計算値：457.2。

30

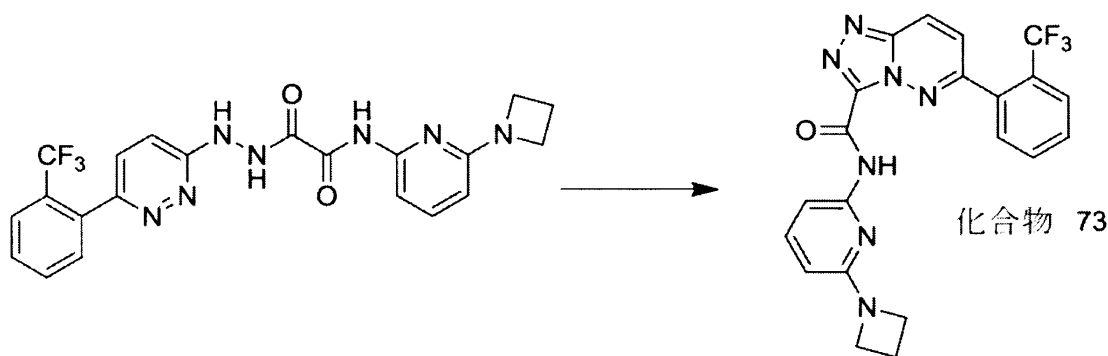
【0728】

工程 5 . N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成：

40

【0729】

【化 1 5 4】



10

【0730】

N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 2 - (2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリダジン - 3 - イル) ヒドラジニル) アセトアミド (100.0 mg、0.22 mmol) をキシレン (15 mL) に溶解させ、反応物を、マイクロ波発生器中で、150 で 6 時間加熱した。室温に冷却し、反応物を H₂O に注ぎ、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィーにより精製し、N - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (6.0 mg、6.25%)。MS (ESI)、C₂₁H₁₆F₃N₇O の計算値：439.1、測定値：440.0 [M + H]。

20

【0731】

この一般的手順を利用すれば、N - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド、N - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド、および 6 - (2 - (ジフルオロメチル) フェニル) - N - (2 - モルホリノピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

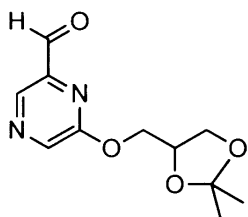
30

【0732】

実施例 52 . 6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - カルバルデヒドの調製：

【0733】

【化 1 5 5】



40

【0734】

6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピコリンアルデヒドの調製に関して上述されたのと同じ方法を利用して、6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - カルバルデヒドを調製した。

【0735】

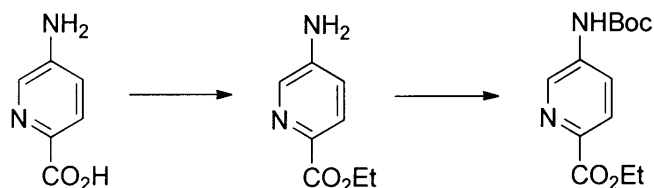
50

実施例 53.6 - (モルホリノメチル)ピリジン - 3 - アミンの調製 :

工程 1 . エチル 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピコリネート) の合成 :

【 0736 】

【 化 156 】



10

【 0737 】

5 - アミノピリジエンカルボン酸 (8 . 4 g 、 60 . 8 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に、0 の SOCl₂ (14 . 5 g 、 120 mmol) を加えた。混合物を 12 時間還流した。溶媒を除去し、飽和 Na₂CO₃ 溶液を加えて pH = 9 に調整し、濾過し、固体を得た。固体を真空中で乾燥させ、エチル 5 - アミノピコリネートを得た (7 . 5 g 、 75 %) 。 MS (ESI) 、 C₈H₁₀N₂O₂ の計算値 (m / z) : 166 . 18 .

【 0738 】

エチル 5 - アミノピコリネート (7 . 5 g 、 45 mmol) の t - BuOH (60 mL) およびアセトン (20 mL) 中の溶液に、DMA P (0 . 10 g 、 0 . 9 mmol) および二炭酸ジ - t - ブチル (19 . 6 g 、 90 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、ヘキサン (150 mL) を加え、2 時間 - 20 に冷却した。混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させ、エチル 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピコリネートを得た (8 . 9 g 、 53 %) 。 MS (ESI) C₁₃H₁₈N₂O₄ の計算値 : (m / z) 266 . 29 .

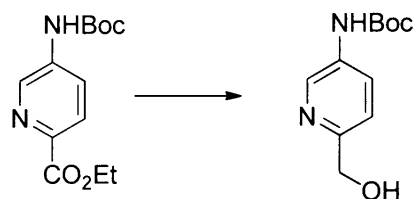
20

【 0739 】

工程 2 . tert - ブチル 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イルカルバメートの合成 :

【 0740 】

【 化 157 】



30

【 0741 】

窒素下のエチル 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピコリネート (8 . 9 g 、 24 mmol) のエチルエーテル (200 mL) 中の攪拌している溶液に、エチルエーテル (100 mL) 中の LAH (1 . 8 g 、 48 mmol) を 0 で 30 分にわたって加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、水 (1 mL) および 10 % NaOH 溶液 (2 mL) を加え、混合物を濾過し、濾液を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、化合物 tert - ブチル 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イルカルバメートを得た (4 . 2 g 、 78 %) 。 MS (ESI) 、 C₁₁H₁₆N₂O₃ の計算値 (m / z) : 224 . 26 .

40

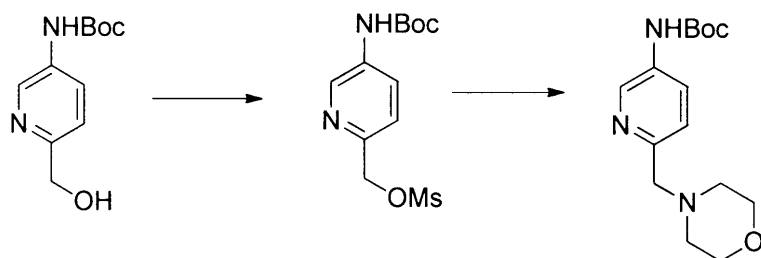
【 0742 】

工程 3 . tert - ブチル 6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イルカルバメートの合成 :

【 0743 】

50

【化158】



【0744】

10

tert-ブチル6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イルカルバメート(4.2 g、18.8 mmol)およびDIPEA(7.0 g、56.4 mmol)のTHF(20 mL)溶液に、MsCl(2.8 g、24.4 mmol)を30分かけて0 で加え、混合物を1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加えて反応物をクエンチし、EtOAcで抽出した(3×60 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機溶媒を除去し、次の工程のためのさらなる精製をせずに、化合物(5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネートを得た(5.5 g)。

【0745】

20

(5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(1.70 g)、モルホリン(1.0 g、11.3 mmol)、およびK₂CO₃(2.30 g、16.9 mmol)アセトニトリル(30 mL)の混合物を室温で12時間攪拌した。水(30 mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し(3×30 mL)、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル：酢酸エチル=1:1から1:3)、tert-ブチル6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イルカルバメートを得た(1.20 g、2工程で71%)。MS(ESI)、C₁₅H₂₃N₃O₃の計算値(m/z): 293.36。

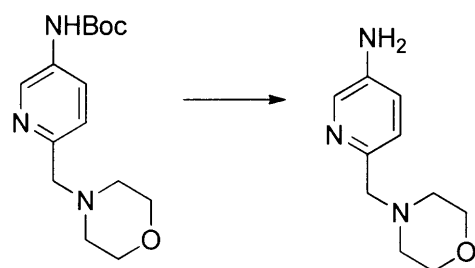
【0746】

工程4.6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-アミンの合成:

【0747】

30

【化159】



40

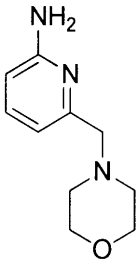
【0748】

tert-ブチル6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イルカルバメート(1.20 g、4.1 mmol)のCH₂Cl₂(20 mL)溶液に、TFA(6 mL)を加えた。混合物を12時間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去し、飽和Na₂CO₃により固体をpH=9に塩基性化した。混合物を乾固まで濃縮し、pH=1に酸性化し、pH=9に塩基性化し、乾固まで濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し(3×25 mL)、合わせた有機層を濃縮し、6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-アミンを得た(450.0 mg、56%)。MS(ESI)、C₁₀H₁₅N₃Oの計算値(m/z): 193.25、測定値194[M+H]。

【0749】

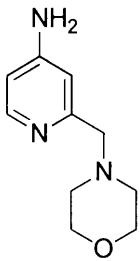
50

6 - (モルホリノメチル)ピリジン - 2 - アミン
 【0750】
 【化160】



10

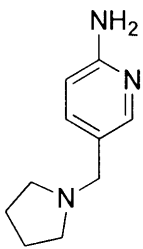
および 2 - (モルホリノメチル)ピリジン - 4 - アミン
 【0751】
 【化161】



20

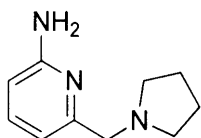
は、それぞれ 6 - アミノピコリン酸および 2 - アミノピコリン酸から出発して上記と同じ方法で調製した。

【0752】
 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミン
 【0753】
 【化162】



30

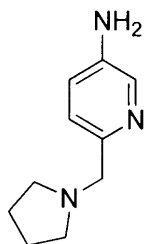
、 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミン
 【0754】
 【化163】



40

、 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 3 - アミン
 【0755】

【化 1 6 4】

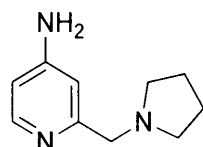


、および 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 4 - アミン

10

【 0 7 5 6】

【化 1 6 5】



は、6 - アミノニコチン酸、6 - アミノピコリン酸、5 - アミノピコリン酸、および 4 - アミノピコリン酸から出発し、生じたメシル酸エステル中間体をピロリジンと反応させて、上記と同じ方法により調製した。

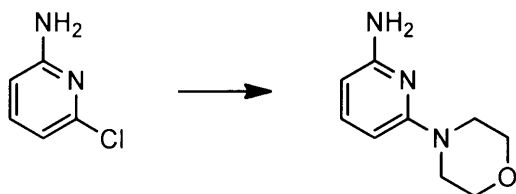
20

【 0 7 5 7】

実施例 5 4 . 6 - モルホリノピリジン - 2 - アミンの調製 :

【 0 7 5 8】

【化 1 6 6】



30

【 0 7 5 9】

6 - クロロピリジン - 2 - アミン (1 9 . 3 g、1 5 0 m m o l)、 K_2CO_3 (4 1 . 7 g、0 . 3 0 m o l)、およびモルホリン (3 8 . 9 m L、4 5 0 m m o l) の D M S O (1 5 0 m L) 中の混合物を、1 9 0 (油浴) で 1 0 時間攪拌した。室温に冷却した後、水 (3 0 0 m L) を加え、酢酸エチルで抽出した (4 × 1 5 0 m L)。合わせた有機層を水で洗浄し (3 × 2 5 m L)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (1 0 : 1 石油エーテル : 酢酸エチル)、6 - モルホリノピリジン - 2 - アミンを白色固体として得た (9 . 0 g、5 4 . 8 m m o l)。MS (E S I)、 $C_9H_{13}N_3O$ の計算値 (m / z) : 1 7 9 . 1 1、測定値 1 8 0 [M + H]。

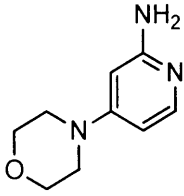
40

【 0 7 6 0】

4 - モルホリノピリジン - 2 - アミン

【 0 7 6 1】

【化167】

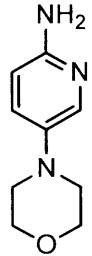


、5 - モルホリノピリジン - 2 - アミン

【0762】

【化168】

10

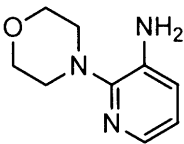


、2 - モルホリノピリジン - 3 - アミン

【0763】

【化169】

20

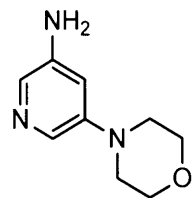


、5 - モルホリノピリジン - 3 - アミン

【0764】

【化170】

30

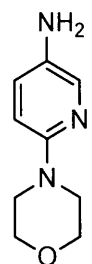


、6 - モルホリノピリジン - 3 - アミン

【0765】

【化171】

40



、および2 - モルホリノピリジン - 4 - アミン

【0766】

50

【化 1 7 2】



は、それぞれ、4 - クロロピリジン - 2 - アミン、5 - クロロピリジン - 2 - アミン、2 - クロロピリジン - 3 - アミン、5 - クロロピリジン - 3 - アミン、6 - クロロピリジン - 3 - アミン、および 2 - クロロピリジン - 4 - アミンから出発して、上記と同じ方法により調製した。

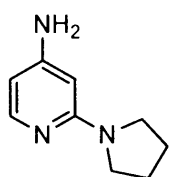
10

【0 7 6 7】

2 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 4 - アミン

【0 7 6 8】

【化 1 7 3】

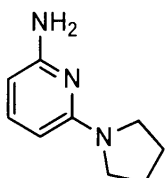


20

および 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジン - 2 - アミン

【0 7 6 9】

【化 1 7 4】



30

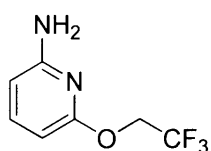
は、それぞれ、2 - クロロピリジン - 4 - アミンおよび 6 - クロロピリジン - 2 - アミンから出発し、ピロリジンと反応させて、上記と同じ方法により調製した。

【0 7 7 0】

実施例 5 5 . 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

【0 7 7 1】

【化 1 7 5】



40

【0 7 7 2】

6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミンを、6 - クロロピリジン - 2 - アミンを使用して上記の 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - アミンと同様に調製した。MS (ESI)、 $C_7H_7F_3N_2O$ の計算値 : 192 . 05。

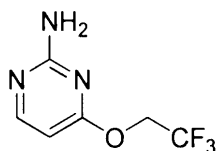
【0 7 7 3】

実施例 5 6 . 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 2 - アミンの調製 :

【0 7 7 4】

50

【化 1 7 6】



【0 7 7 5】

4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 2 - アミンを、4 - クロロピリミジン - 2 アミンを使用して、上記と同様に調製した。MS (ESI)、 $C_6H_6F_3N_3O$ の計算値：193.05。

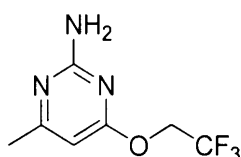
10

【0 7 7 6】

実施例 5 7 . 4 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 2 - アミンの調製：

【0 7 7 7】

【化 1 7 7】



20

【0 7 7 8】

4 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 2 - アミンは、4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンを使用して、上記と同様に調製した。MS (ESI)、 $C_7H_8F_3N_3O$ の計算値：207.06。

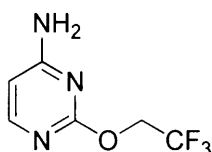
【0 7 7 9】

実施例 5 8 . 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - アミンの調製：

【0 7 8 0】

【化 1 7 8】

30



【0 7 8 1】

2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリミジン - 4 - アミンを、2 - クロロピリミジン - 4 - アミンを使用して、上記と同様に調製した。MS (ESI)、 $C_6H_6F_3N_3O$ の計算値：193.05。

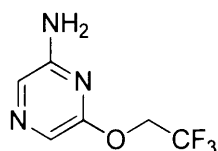
40

【0 7 8 2】

実施例 5 9 . 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - アミンの調製：

【0 7 8 3】

【化 1 7 9】



50

【0784】

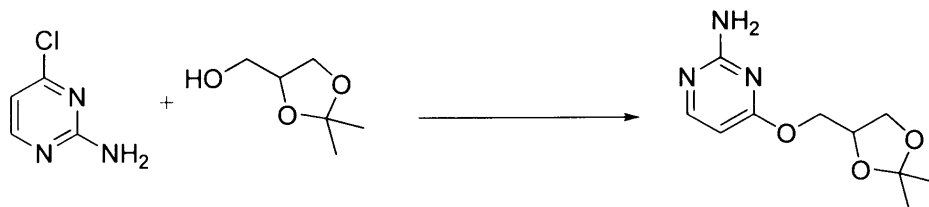
2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジン - 4 - アミンと同じ方法を利用して調製した。MS (ESI)、 $C_6H_6F_3N_3O$ の計算値：193.05。

【0785】

実施例60.4 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピリミジン - 2 - アミンの調製：

【0786】

【化180】



10

【0787】

NaH (1.15 g、鉍油中60%、28.7 mmol)を、4 - クロロピリミジン - 2 - アミン (1.0 g、7.75 mmol) とジオキサン (12 mL) 中のソルケタル (3.07 g、23.25 mmol) の0 の溶液に加えた。温度を15時間120 に上げた。室温に冷却した後、固体を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピリミジン - 2 - アミンを得た (1.2 g、69%)。MS (ESI)、 $C_{10}H_{15}N_3O_3$ の計算値：225.11。

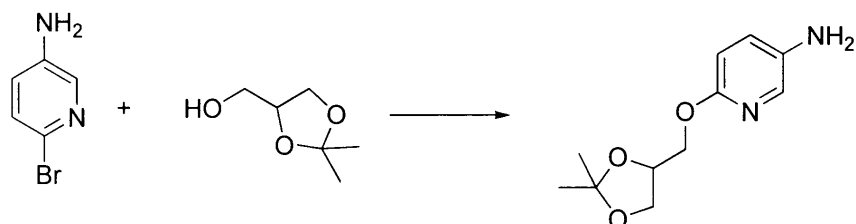
20

【0788】

実施例61.6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピリジン - 3 - アミンの調製：

【0789】

【化181】



30

【0790】

2 - ブロモピリジン - 4 - アミン (650.0 mg、3.76 mmol) を、(2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノール (3.97 g、30.1 mmol) および NaH (451.0 mg、18.78 mmol) と共に、ジオキサン (25 mL) に溶解させた。生じた反応混合物を、還流状態で48時間攪拌し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製し、6 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピリジン - 3 - アミンを薄黄色の固体として得た (260.0 mg、40%)。MS (ESI)、 $C_{11}H_{16}N_2O_3$ の計算値：224.12、測定値 224.87 [M+H]。

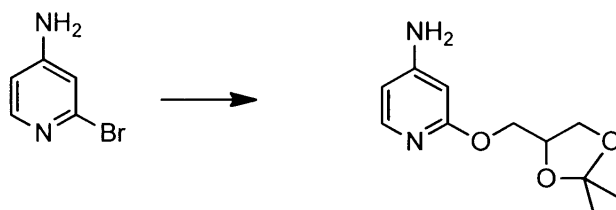
40

【0791】

実施例62.2 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)ピリジン - 4 - アミンの調製：

【0792】

【化182】



【0793】

2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリジン - 4 - アミンを、2 - ブロモピリジン - 4 - アミンを使用して、上述の同じ方法を利用して調製した。MS (ESI)、 $C_{11}H_{16}N_2O_3$ の計算値：224.12。

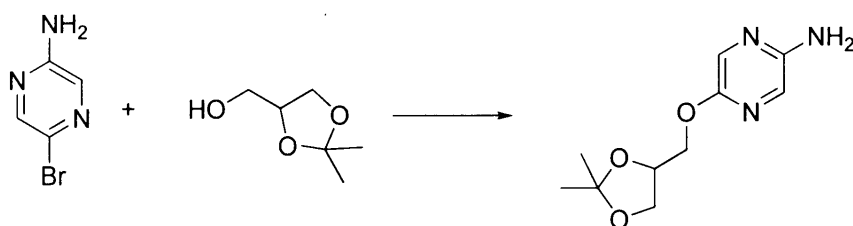
10

【0794】

実施例63. 5 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - アミンの調製：

【0795】

【化183】



20

【0796】

5 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - アミンは、5 - ブロモピラジン - 2 - アミンを使用して、上記と同様に調製した。MS (ESI)、 $C_{10}H_{15}N_3O_3$ の計算値：225.11。

【0797】

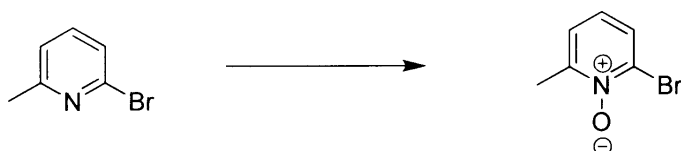
実施例64. 2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) 6 - メチルピリジン - 4 - アミンの調製：

30

工程1. 2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン 1 - オキシドの合成：

【0798】

【化184】



40

【0799】

2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン (40.0 g、233 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に、 CH_3CO_3H (175 mL、233 mmol) を加え、温度を 50 より低く維持した。添加の完了後、混合物を 50 で 15 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。砕いた氷を加え、40% KOH 水溶液により pH を 12 に調整した。 $CHCl_3$ での抽出後、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、EtOAc : ペンタン = 1 : 1 を、次いで DCM : MeOH = 10 : 1 を使用して、粗生成物をシリカゲルにより精製し、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン 1 - オキシドを得た。MS (ESI)、 C_6H_6BrNO の計算値：188.96。

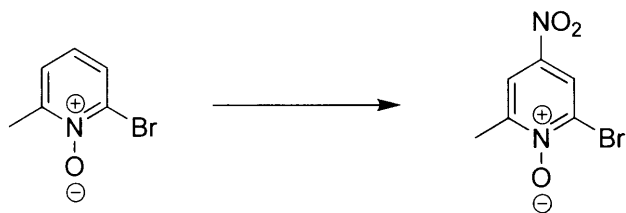
【0800】

50

工程 2.2 - ブロモ - 6 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシドの合成 :

【 0 8 0 1 】

【 化 1 8 5 】



10

【 0 8 0 2 】

固体の 2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン 1 - オキシド (1 6 . 0 g 、 8 5 m m o l) を入れたフラスコを 0 に冷却した。これに、発煙硝酸 (8 0 m L) を加え、それに続いて H_2SO_4 (9 8 % 、 3 0 m L) を加えた。混合物を、90 で 9 0 分間攪拌し、次いで室温に冷却した。砕いた氷を加え、30% NaOH 水溶液により pH を 1 2 に調整した。固体を濾過し、2 - ブロモ - 6 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド (1 6 . 0 g 、 8 1 %) を薄黄色の固体として得た。MS (E S I) 、 $C_6H_5BrN_2O_3$ の計算値 : 232.0。

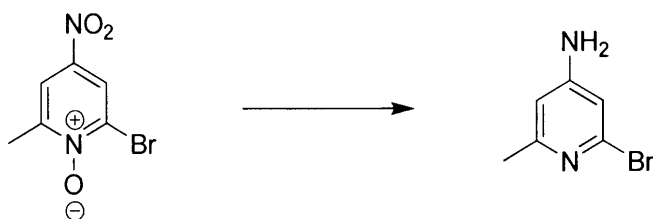
【 0 8 0 3 】

工程 3.2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 4 - アミンの合成 :

20

【 0 8 0 4 】

【 化 1 8 6 】



【 0 8 0 5 】

30

2 - ブロモ - 6 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド (1 6 . 0 g 、 6 8 . 7 m m o l) の酢酸 (3 0 0 m L) 溶液を、粉末鉄 (2 5 . 8 g 、 4 6 0 m m o l) により処理し、混合物をゆっくりと 1 0 0 に加熱し、この温度に 2 時間保ち、次いで室温に冷却し、濾過した。溶媒の蒸発後、EtOAc : 石油エーテル = 1 : 1 を使用して、残渣をシリカゲルにより精製し、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 4 - アミンを得た。MS (E S I) 、 $C_6H_7BrN_2$ の計算値 : 185.98、測定値 : 186.96 [M + H] 。

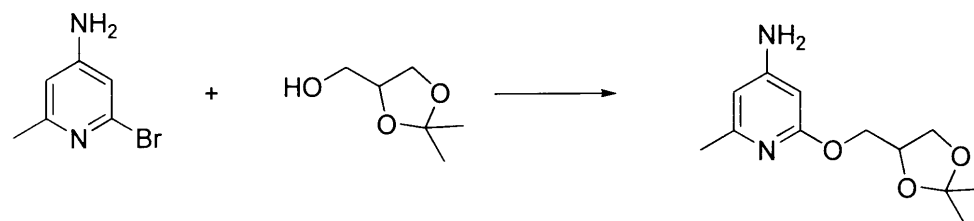
【 0 8 0 6 】

工程 4.2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) 6 - メチルピリジン - 4 - アミン :

【 0 8 0 7 】

40

【 化 1 8 7 】



【 0 8 0 8 】

2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) 6 - メチル

50

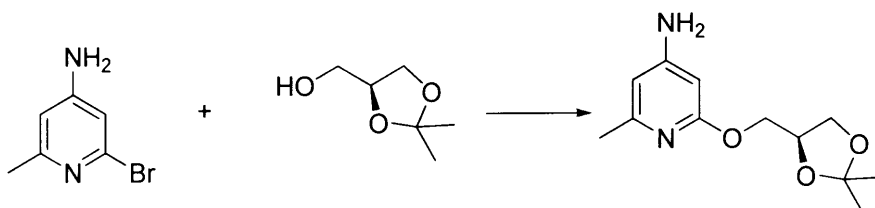
ピリジン - 4 - アミンを、2 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 4 - アミンを使用して、上記と同様に調製した。MS (ESI)、 $C_{12}H_{18}N_2O_3$ の計算値：238.13。

【0809】

各個別のエナンチオマーも上記と同様に調製した。

【0810】

【化188】



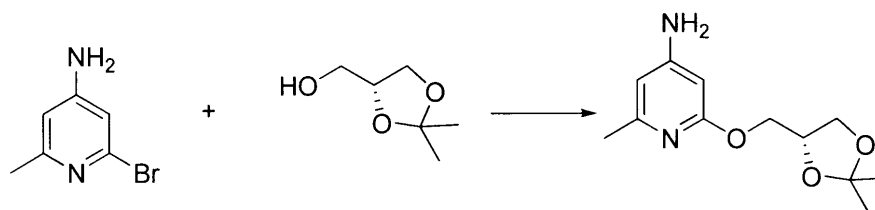
10

【0811】

(S) - 2 - ((2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)6 - メチルピリジン - 4 - アミンの製造には、(S) - (2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノールを使用した。

【0812】

【化189】



20

【0813】

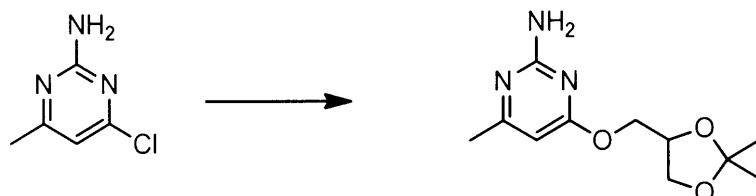
(R) - 2 - ((2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ)6 - メチルピリジン - 4 - アミンの製造には、(R) - (2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル)メタノールを使用した。

【0814】

実施例65.4 - ((2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンの製造：

【0815】

【化190】



40

【0816】

ソルケタル(49.5g、0.38mol)を、NaH(15.0g、0.38mol)のTHF中の0の懸濁液に加えた。生じた混合物を室温で2時間攪拌した。4 - クロロ - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミン(18.0g、0.125mol)を加えた。反応物を70で17時間加熱した。室温に冷却した後、 H_2O (100mL)を加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、生成物をジエチルエーテル/ヘキサン(10:1)で洗浄し、4 - ((2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - 6 - メチルピリミジン - 2 - アミンを得た(19.0

50

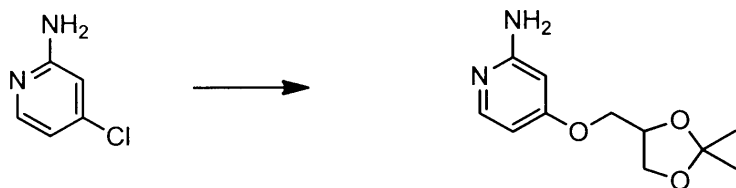
g、収率63%)。MS(ESI)、 $C_{11}H_{17}N_3O_3$ の計算値:239.1。

【0817】

実施例66.4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンの調製

【0818】

【化191】



10

【0819】

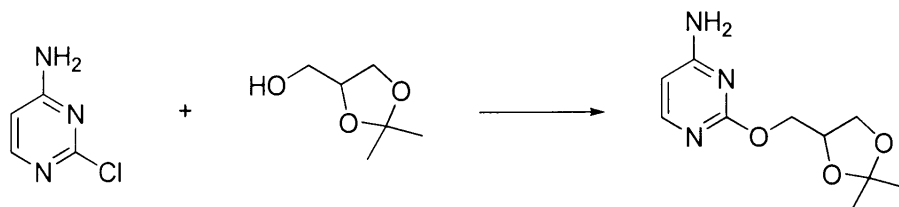
これは、溶媒を使用せず、加熱が110で3日間であったこと以外、4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-メチルピリミジン-2-アミンと同じ方法を利用して調製した。MS(ESI)、 $C_{11}H_{16}N_2O_3$ の計算値:224.1。

【0820】

実施例67.2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンの調製:

【0821】

【化192】



20

【0822】

ソルケタール(34.4g、260mmol)のTHF(150mL)溶液に、NaH(10.4g、260mmol)を室温に加え、混合物を1時間撹拌した。次いで、2-クロロ-4-アミノピリミジン(15.0g、115mmol)を加え、混合物を70で48時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(CH_2Cl_2 :MeOH=15:1-10:1)、2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンを油として得た(18.2g、収率70%)。MS(ESI)、 $C_{10}H_{15}N_3O_3$ の計算値:225.11。

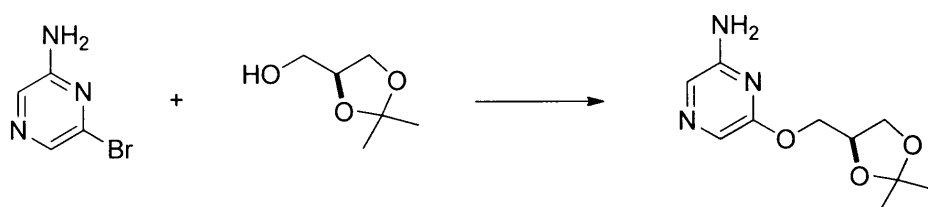
30

【0823】

実施例68.(S)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの調製:

【0824】

【化193】



40

50

【0825】

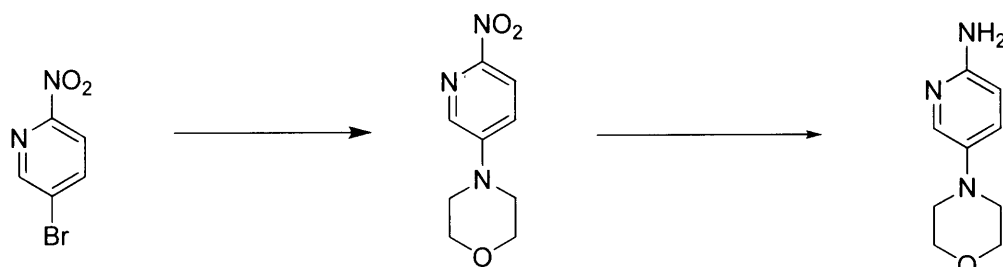
(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンを、6-クロロピラジン-2-アミンおよび(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール)を使用して、上記と同様に調製した。MS(ESI)、 $C_{10}H_{15}N_3O_3$ の計算値：225.11。

【0826】

実施例69.5-モルホリノピラジン-2-アミンの調製：

【0827】

【化194】



10

【0828】

5-プロモ-2-ニトロピラジン(1.0g、4.93mmol)、モルホリン(0.47g、5.42mmol)、 Bu_4NI (0.09g、0.25mmol)、 K_2CO_3 (0.75g、5.42mmol)をDMSO(10mL)中で、80℃で30時間攪拌した。水を加え、濾過により分離した固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(4-(6-ニトロピラジン-3-イル)モルホリン)を得た。

20

【0829】

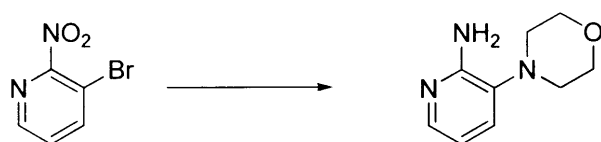
4-(6-ニトロピラジン-3-イル)モルホリン(0.7g、3.35mmol)の CH_3OH (10mL)溶液に、ラネーニッケル(0.20g、3.35mmol)を25℃で加え、混合物を H_2 バルーン下で約12時間攪拌した。濾過および溶媒の濃縮の後、5-モルホリノピラジン-3-アミンが得られ、さらに精製することなく使用した。MS(ESI)、 $C_9H_{13}N_3O$ の計算値：179.11。

【0830】

実施例70.3-モルホリノピラジン-2-アミンの調製：

【0831】

【化195】



30

【0832】

3-モルホリノピラジン-2-アミンを、上述の同じ2工程手順を利用して3-プロモ-2-ニトロピラジンから調製した。

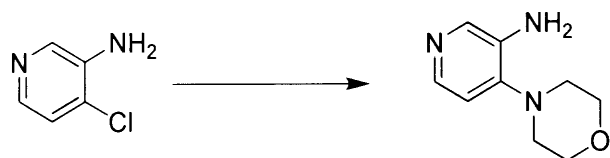
40

【0833】

実施例71.4-モルホリノピラジン-3-アミンの調製：

【0834】

【化196】



【0835】

4-クロロピリジン-3-アミン(0.5g、3.89mmol)およびモルホリン(0.68g、7.78mmol)のDMAC(10mL)溶液を、200℃で30時間加熱した。室温に冷却した後、水を加え、固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-モルホリノピリジン-3-アミンを得た。MS(E SI)、 $C_9H_{13}N_3O$ の計算値：179.11。

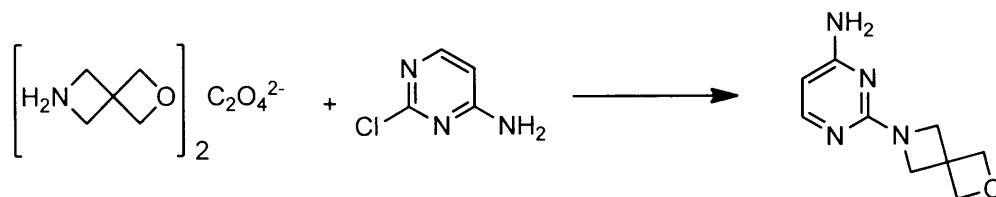
10

【0836】

実施例72.2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリミジン-4-アミンの調製：

【0837】

【化197】



20

【0838】

4-アミノ-2-クロロピリミジン(300.0mg、2.3mmol)のTHF(4mL)中の混合物に、DIEA(0.8mL)を加えた。反応物を15時間還流した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、固体を CH_2Cl_2 に溶解させた。濾過後、固体を $CH_2Cl_2 + MeOH(1:1)$ に溶解させ、カラムクロマトグラフィーによる精製のためにシリカゲルに吸着させ、2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリミジン-4-アミンを得た(160.0mg、36%)。MS(E SI)、 $C_9H_{12}N_4O$ の計算値：192.1。

30

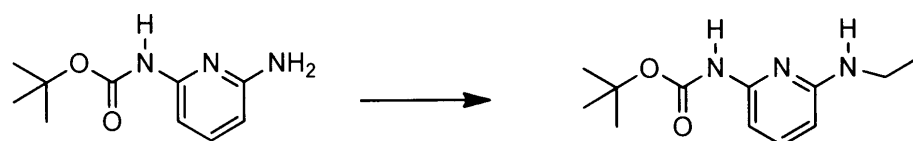
【0839】

実施例73.6-(エチルアミノ)ピリジン-2-アミニウム2,2,2-トリフルオロアセテートの調製：

工程1.tert-ブチル(6-(エチルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメートの合成：

【0840】

【化198】



40

【0841】

tert-ブチル(6-アミノピリジン-2-イル)カルバメート(209.0mg、1.0mmol)のジクロロエタン(3mL)溶液に、アセトアルデヒド(0.06mL、1.0mmol)のジクロロエタン(0.5mL)溶液を加えた。室温で1時間後、反応物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液でクエンチした。水性混合物をジクロロメタンで抽出した(

50

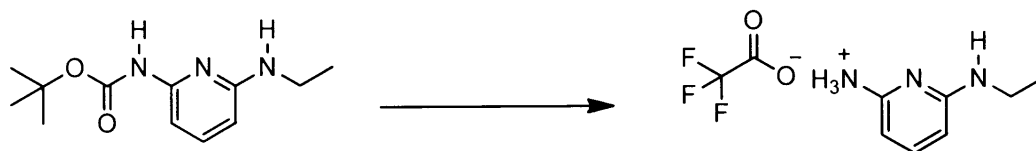
2 × 50 mL)。合わせた有機層を濃縮した後、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ペンタン：酢酸エチル = 10 - 30%)、tert-ブチル(6-(エチルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメートを得た(100.0 mg、42%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₉N₃O₂の計算値：237.2。

【0842】

工程2.6-(エチルアミノ)ピリジン-2-アミニウム2,2,2-トリフルオロアセテートの合成：

【0843】

【化199】



10

【0844】

Tert-ブチル(6-(エチルアミノ)ピリジン-2-イル)カルバメート(200 mg、0.84 mmol)をTFA：CH₂Cl₂(1：1、4 mL)に溶解させ、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を高真空ポンプで乾燥させ、6-(エチルアミノ)ピリジン-2-アミニウム2,2,2-トリフルオロアセテートが固体として得られた(220.0 mg、収率定量的)。MS(ESI)、C₉H₁₂F₃N₃O₂の計算値：251.1。

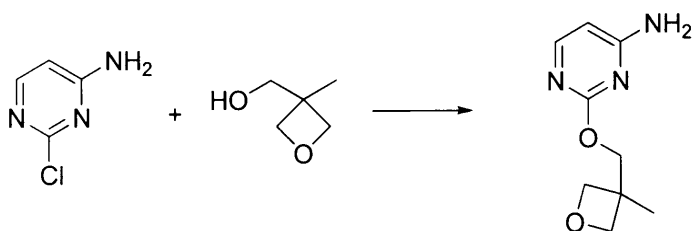
20

【0845】

実施例74.2-((3-メチルオキサタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンの調製：

【0846】

【化200】



30

【0847】

NaH(油中60%、2.47 g、61.8 mmol)をペンタンで2回洗浄し、真空下で乾燥させた。THF(25 mL)を加え、それに続いて(3-メチルオキサタン-3-イル)メタノール(6.1 mL、61.8 mmol)を滴加した。これを、室温で1時間撹拌してから、15 mL以上のTNFおよび4-アミノ-2-クロロピリミジン(4.0 g、30.9 mmol)を加えた。反応物を17時間還流加熱し、冷却し、濃縮した。水を加え(50 mL)、pHを8に下げるのに十分な飽和NH₄Clを加えた。混合物をEtOAcで抽出し(3 × 75 mL)、合わせた有機液を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)、2-((3-メチルオキサタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンを得た(1.84 g、30%)。MS(ESI)、C₉H₁₃N₃O₂の計算値：195.10、測定値：196[M+H]。

40

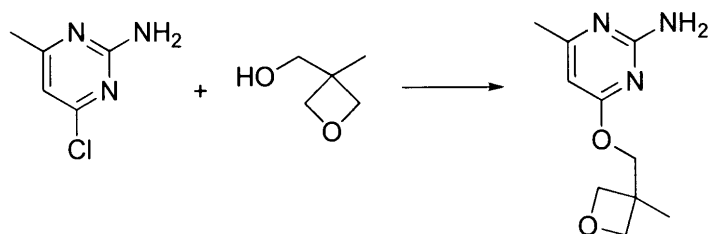
【0848】

実施例75.4-メチル-6-((3-メチルオキサタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンの調製：

【0849】

50

【化201】



【0850】

NaH (油中60%、2.23g、55.7mmol)をペンタンで2回洗浄し、真空下で乾燥させた。THF(35mL)を加え、それに続いて(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール(5.5mL、55.7mmol)を滴加した。これを室温で1時間攪拌してから、5mL以上のTHFおよび4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-アミン(4.0g、27.9mmol)を加えた。反応物を17時間還流加熱し、冷却し、濃縮した。水を加え(50mL)、混合物をEtOAcで抽出し(3×75mL)、合わせた有機液を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をEt₂Oによりトリチュレートし、白色固体を真空下で乾燥させ、4-メチル-6-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンを得た(2.42g、41%)。MS(ESI)、C₁₀H₁₅N₃O₂の計算値:209.12、測定値:210[M+H]。

10

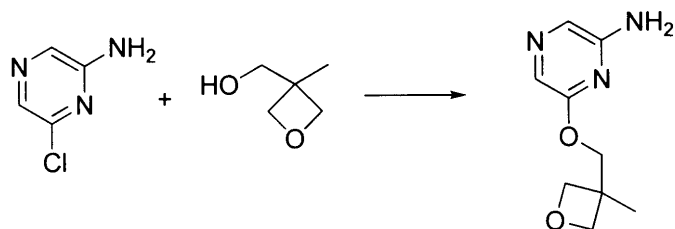
20

【0851】

実施例76.6-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの調製:

【0852】

【化202】



30

【0853】

NaH(油中60%、1.24g、30.9mmol)をペンタンで2回洗浄し、真空下で乾燥させた。ジオキサン(50mL)を加え、それに続いて(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール(3.0mL、30.9mmol)を滴加した。これを室温で2時間攪拌してから、6-クロロピラジン-2-アミン(2.0g、15.4mmol)を加えた。反応物を16時間還流加熱し、冷却し、濃縮した。水を加え(50mL)、混合物をEtOAcで抽出し(3×75mL)、合わせた有機液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)、6-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンを得た(3.02g、定量的)。MS(ESI)、C₉H₁₃N₃O₂の計算値:195.10、測定値:196[M+H]。

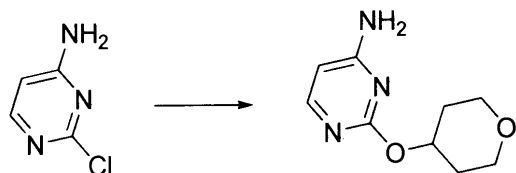
40

【0854】

実施例77.2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-4-アミンの調製:

【0855】

【化203】



【0856】

NaH (油中60%、126.0mg、3.15mmol)をペンタンで2回洗浄し、真空下で乾燥させた。THF (3.0mL)を加え、それに続いてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.3mL、3.15mmol)を5分かけて滴加した。混合物を室温で1時間攪拌した。2-クロロ-4-アミノピリミジン (314.0mg、2.43mmol)を加え、反応物を18時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、pHを8に下げるのに十分な飽和NH₄Cl水溶液と共に水を加えた (5mL)。最低限のEtOAcを加えたが (2mL)、層の間に沈殿物があったので、混合物全体を濾過し、固体を水で洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、清浄な2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-4-アミンを得た (220.0mg、46%)。MS (ESI)、C₉H₁₃N₃O₂の計算値：195.10、測定値：196 [M+H]。

10

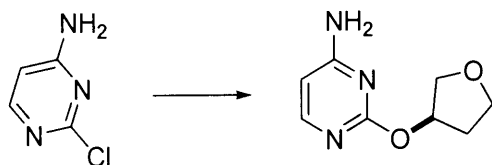
【0857】

実施例78・(R)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリミジン-4-アミンの調製：

20

【0858】

【化204】



【0859】

NaH (油中60%、227.0mg、5.67mmol)、THF (5.4mL)、(R)-テトラヒドロフラン-3-オール (0.456mL、5.67mmol)、および2-クロロ-4-アミノピリミジン (566.0mg、4.36mmol)により、19時間、反応を上記と同様に行った。pHを8に下げるのに十分な飽和NH₄Cl水溶液 (約2mL)と共に、水およびEtOAcを加えた (各10mL)。層を分離し、水層をEtOAcで2回洗浄した (2×10mL)。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、748.0mgの粗生成物を得た。これをEt₂Oによりトリチュレートし、濾過した。固体をEt₂Oで2回洗浄し、真空下で乾燥させ、(R)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリミジン-4-アミンを得た (419mg、53%)。MS (ESI)、C₈H₁₁N₃O₂の計算値：181.09、測定値：182 [M+H]。

30

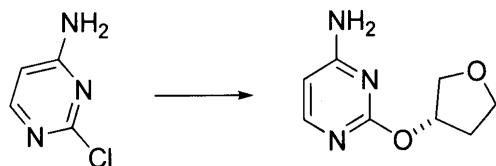
40

【0860】

実施例79・(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリミジン-4-アミンの調製：

【0861】

【化205】



【0862】

(S)-テトラヒドロフラン-3-オールを使用して、(S)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)ピリミジン-4-アミンを上記と同様に調製した。収率53%。MS (ESI)、 $C_8H_{11}N_3O_2$ の計算値：181.09、測定値：182 [M+H]。

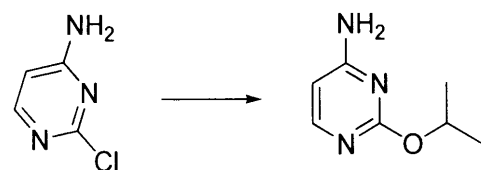
10

【0863】

実施例80. 2-イソプロポキシピリミジン-4-アミンの調製：

【0864】

【化206】



20

【0865】

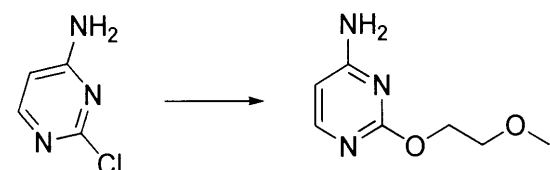
イソプロパノールを使用して、2-イソプロポキシピリミジン-4-アミンを上記と同様に調製した。収率23%。MS (ESI)、 $C_7H_{11}N_3O$ の計算値：153.09、測定値：154 [M+H]。

【0866】

実施例81. 2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-アミンの調製：

【0867】

【化207】



30

【0868】

2-メトキシエタノールを使用して、2-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-アミンを上記と同様に調製した。収率73%。MS (ESI)、 $C_7H_{11}N_3O_2$ の計算値：169.09、測定値：170 [M+H]。

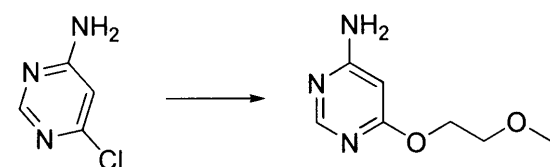
40

【0869】

実施例82. 6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-アミンの調製：

【0870】

【化208】



50

【0871】

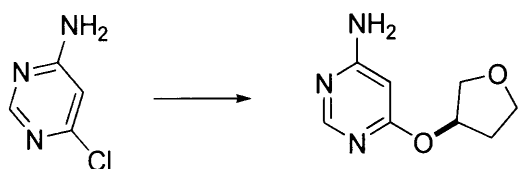
4 - アミノ - 6 - クロロピリミジンを使用して、6 - (2 - メトキシエトキシ)ピリミジン - 4 - アミンを上記と同様に調製した。収率 82%。MS (ESI)、 $C_7H_{11}N_3O_2$ の計算値：169.09、測定値：170 [M + H]。

【0872】

実施例 83 . (R) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - アミンの調製：

【0873】

【化209】



10

【0874】

(R) - テトラヒドロフラン - 3 - オールを使用して、(R) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - アミンを上記と同様に調製した。収率 45%。MS (ESI)、 $C_8H_{11}N_3O_2$ の計算値：181.09、測定値：182 [M + H]。

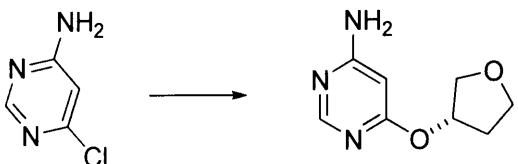
20

【0875】

実施例 84 . (S) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - アミンの調製：

【0876】

【化210】



30

【0877】

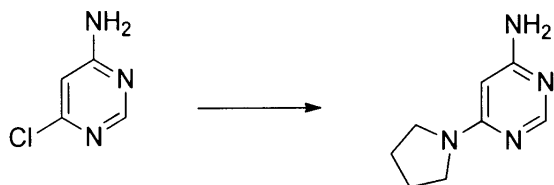
(S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールを使用して、(S) - 6 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)ピリミジン - 4 - アミンを上記と同様に調製した。収率 68%。MS (ESI)、 $C_8H_{11}N_3O_2$ の計算値：181.09、測定値：182 [M + H]。

【0878】

実施例 85 . 6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 4 - アミンの調製：

【0879】

【化211】



40

【0880】

マイクロ波バイアルに、4 - アミノ - 6 - クロロピリミジン (1.0 g、7.72 mmol) を入れピロリジン (10 mL) を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波発生器中で、180 で1時間加熱した。冷却後、反応物をメタノール (30 mL) で希釈し、シ

50

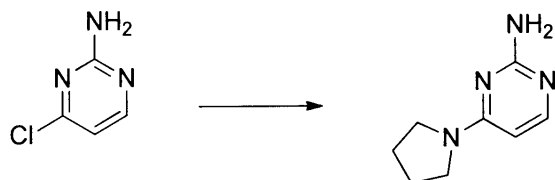
リカ (15.0 g) を加えた。溶媒を全て真空中で除去し、残ったシリカスラリーを 40.0 g シリカカラムに入れた。ジクロロメタン中 0% から 10% のメタノールの勾配による溶離により、6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - アミンを得た (1.22 g、収率 96%)。MS (ESI)、 $C_8H_{14}N_4$ の計算値：164.11。

【0881】

実施例 86. 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミンの調製：

【0882】

【化212】



10

【0883】

マイクロ波バイアルに 2 - アミノ - 4 - クロロピリミジン (2.0 g、15.4 mmol) を入れ、ピロリジン (10 mL) を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波発生器中で 150 で 1 時間加熱した。冷却後、反応物をメタノール (30 mL) で希釈し、シリカ (15 g) を加えた。溶媒を全て真空中で除去し、残ったシリカスラリーを 40.0 g シリカカラムに入れた。ジクロロメタン中の 0% から 10% メタノール勾配による溶離により、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - アミンを得た (1.70 g、収率 67%)。MS (ESI)、 $C_8H_{14}N_4$ の計算値：164.11。

20

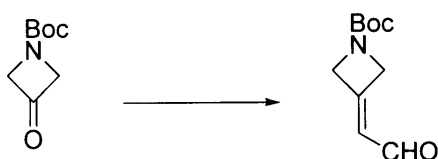
【0884】

実施例 87. 2 - (1 - (ジオキソチア) - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの調製：

工程 1. tert - ブチル 3 - (2 - オキソエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレートの調製：

【0885】

【化213】



30

【0886】

tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート (20.0 g、117 mmol) の DCM (400 mL) 溶液に、(ホルミルメチレン)トリフェニルホスホラン (40 g、129 mmol) を室温に加え、反応混合物を 40 で 6 時間攪拌し、それに続いて真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン：EtOAc 5：1)、tert - ブチル 3 - (2 - オキソエチリデン) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを黄色の油として得た (23.0 g、定量的)。MS (ESI)、 $C_{10}H_{15}NO_3$ の計算値：197.11。

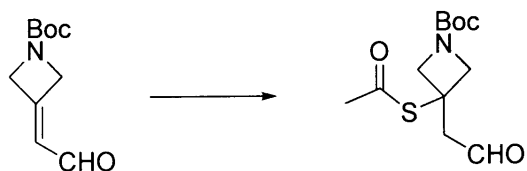
40

【0887】

工程 2. tert - ブチル 3 - (アセチルチオ) - 3 - (2 - オキソエチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートの合成：

【0888】

【化214】



【0889】

tert-ブチル3-(2-オキソエチリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート(985.0 mg、5 mmol)のTHF(4 mL)溶液に、ピペリジン(0.035 mL、0.35 mmol)を加えた。チオ酢酸(0.535 mL、7.5 mmol)を加え、混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:EtOAc 2:1)、tert-ブチル3-(アセチルチオ)-3-(2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た(1.2 g、88%)。MS(ESI)、 $C_{12}H_{19}NO_4S$ の計算値:273.10。

10

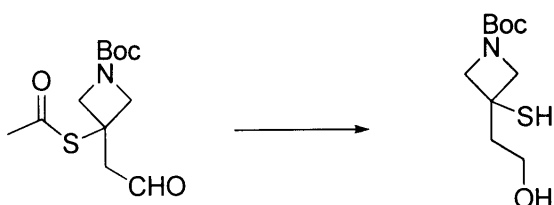
【0890】

工程3. tert-ブチル3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレートの合成:

【0891】

【化215】

20



【0892】

tert-ブチル3-(アセチルチオ)-3-(2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.0 g、7.3 mmol)の Et_2O (8 mL)溶液に、 $LiAlH_4$ (Et_2O 中4 M、8.4 mL、8.4 mmol)を滴加し、直ちに混合物は無色懸濁液になった。混合物を室温で25分間攪拌し、次いでそれを Et_2O (20 mL)で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(40 mL)を加えてクエンチした。有機相をEtOAc(40 mL)で希釈し、水相にロッシェル塩の飽和水溶液(40 mL)を加え、相を分離した。水相をNaClで飽和させ、EtOAcで抽出した(50 mL)。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、tert-ブチル3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレートを黄色の油として得た(1.1 g、65%)。MS(ESI)、 $C_{10}H_{19}NO_3S$ の計算値:233.11。

30

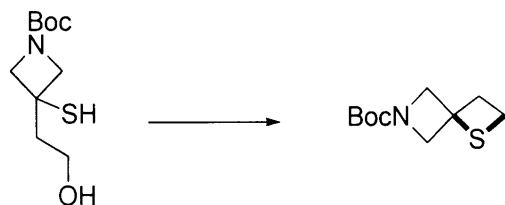
40

【0893】

工程4. tert-ブチル1-チア-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレートの合成:

【0894】

【化216】



【0895】

ジエトキシトリフェニルホスホラン (3.1 g、5.2 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、tert-ブチル 3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート (1.0 g、4.3 mmol) のトルエン (8 mL) 溶液を -30 で加え、混合物を -30 で1時間攪拌し、次いで、放置して一晩かけてゆっくりと室温に温めた。13時間攪拌した後、混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、ブライン (20 mL) でクエンチした。相を分離し、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン : EtOAc 6 : 1)、tert-ブチル 1-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレートを黄色の油として得た (420.0 mg、46%)。MS (ESI)、C₁₀H₁₇NO₂S の計算値 : 215.10。

10

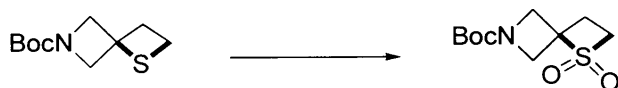
【0896】

工程5 . tert-ブチル 1-(ジオキソチア)-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレートの合成 :

20

【0897】

【化217】



【0898】

tert-ブチル 1-チア-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート (420.0 mg、1.96 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、0 で m-CPBA (85%、836.0 mg、4.12 mmol) を加え、混合物を 0 で15分間攪拌し、それに続いて室温に温め、攪拌を 3.5時間続けた。反応混合物を DCM (30 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム (30 mL) を加えた。相を分離し、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン : EtOAc 2 : 1)、tert-ブチル 1-(ジオキソチア)-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレートを無色の固体として得た (500.0 mg、100%)。MS (ESI)、C₁₀H₁₇NO₄S の計算値 : 247.09。

30

【0899】

工程6 . 1-(ジオキソチア)-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンの合成 :

【0900】

【化218】



【0901】

tert-ブチル 1-(ジオキソチア)-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキシレート (500.0 mg、1.96 mmol) に、HCl / ジオキサン (4 M、8 mL) を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、1-(ジオキソチア)-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンを白色固体として得た (424.0 mg、およそ100%)。MS (ESI)、C₅H₉NO₂S の計算値 : 147.04、測

50

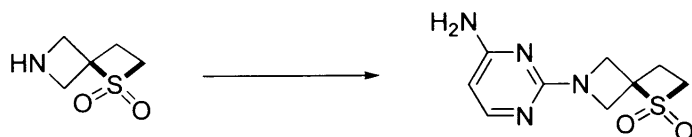
定値：148.0 [M+H]。

【0902】

工程7.2 - (1 - (ジオキソチア) - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - アミンの合成：

【0903】

【化219】



10

1 - (ジオキソチア) - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプタン (1.7 g、8.6 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、2 - クロロピリミジン - 4 - イルアミン (1.5 g、11.2 mmol) および CsCO₃ (11.2 g、34.4 mmol) を加え、混合物を 70 で 18 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を DCM / MeOH 2 : 1 に溶解させた。この溶液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。分取 TLC (DCM / MeOH 15 : 1) により精製し、2 - (1 - (ジオキソチア) - 6 - アザスピロ[3.3]ヘプタン - 6 - イル)ピリミジン - 4 - アミンを白色固体として得た (903.0 mg、43%)。MS (ESI)、C₉H₁₂N₄O₂S の計算値：240.07、測定値：241.0 [M+H]。

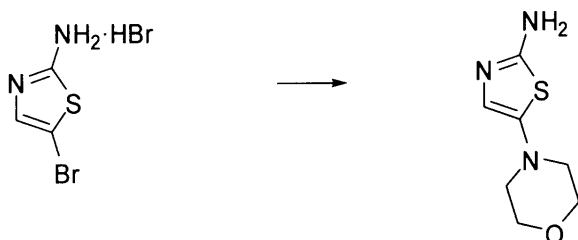
20

【0904】

実施例 88.5 - モルホリノチアゾール - 2 - アミンの調製：

【0905】

【化220】



30

【0906】

5 - プロモチアゾール - 2 - アミン臭化水素酸塩 (7.8 g、30.0 mmol)、モルホリン (10.5 g、120 mmol)、および Cs₂CO₃ (48.9 g、150 mmol) の CH₃CN (100 mL) 中の混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、5 - モルホリノチアゾール - 2 - アミンを得た (2.0 g、収率 36%)。MS (ESI)、C₇H₁₁N₃OS の計算値 (m/z)：185.06。

40

【0907】

実施例 89.6 - ((4,4-ジフルオロピペリジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - アミンの調製：

工程 1. tert - ブチル 6 - (クロロメチル)ピリジン - 2 - イルカルバメートの合成：

【0908】

【化221】



【0909】

メタンスルホニルクロリド (19.0 g、165.9 mmol) を、tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルカルバメート (30.0 g、133.4 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (50.0 g、387.6 mmol) の 0 の CH₂Cl₂ (300 mL) 溶液に滴加した。混合物を 24 時間室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、H₂O (300 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し (3 × 200 mL)、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ペンタン/EtOAc で溶離させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 6-(クロロメチル)ピリジン-2-イルカルバメートを得た (29.5 g、収率 91%)。MS (ESI)、C₁₁H₁₅ClN₂O₂ の計算値 (m/z) : 242.08。

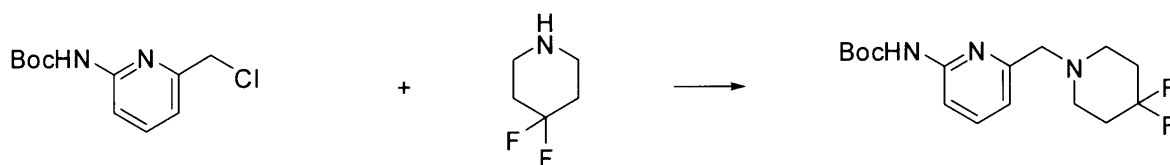
10

【0910】

工程 2. tert-ブチル 6-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イルカルバメートの合成:

【0911】

【化222】



20

【0912】

tert-ブチル 6-(クロロメチル)ピリジン-2-イルカルバメート (7.0 g、28.9 mmol)、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (5.2 g、43.1 mmol)、K₂CO₃ (10.4 g、75.4 mmol)、およびヨウ化カリウム (800.0 mg、4.8 mmol) の DMF (70 mL) 中の混合物を 60 °C で 16 時間撹拌した。H₂O (200 mL) を加え、混合物を EtOAc で抽出し、次いで H₂O で洗浄した。粗生成物を、ペンタン/EtOAc (1:2) で溶離させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 6-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イルカルバメートを得た (8.0 g、収率 85%)。MS (ESI)、C₁₆H₂₃F₂N₃O₂ の計算値 (m/z) : 327.18。

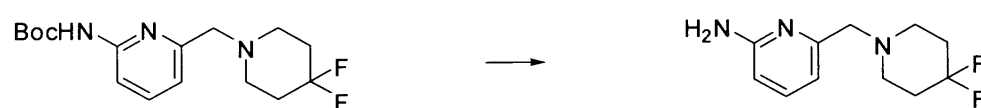
30

【0913】

工程 3. 6-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンの合成:

【0914】

【化223】



40

【0915】

HCl (g) を、tert-ブチル 6-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イルカルバメート (8.0 g、24.4 mmol) の MeOH (100 mL) 溶液に室温で 2 時間バブリングした。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製の残渣を MeOH (5 mL) に溶解させ、CH₂Cl₂/アセトンの混合物を加えると

50

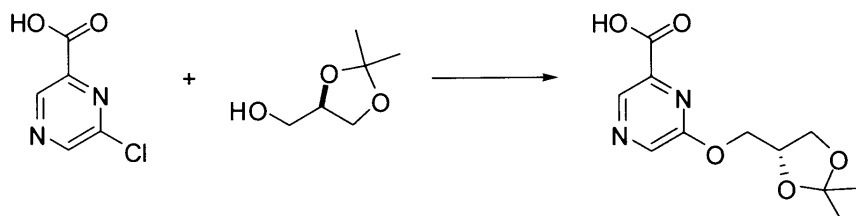
、沈殿物が形成し、それを濾過により回収し、 CH_2Cl_2 ですすいだ。3回繰り返し、6 - ((4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メチル) ピラジン - 2 - アミン塩酸塩を得た (6 . 0 g 、 収率 93 %) 。 MS (ESI) 、 $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3$ の計算値 (m/z) : 227 . 12 。

【 0916 】

実施例 90 . (R) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - カルボン酸の調製 :

【 0917 】

【 化 224 】



10

【 0918 】

(R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (2 . 50 g 、 18 . 93 mmol) を、NaH60重量% (833 . 0 mg 、 20 . 82 mmol) の THF (50 mL) 中の室温の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、6 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 g 、 6 . 31 mmol) の THF (20 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで2時間還流加熱した。室温に冷却した後、3 N HCl (4 mL) を加えて pH を 3 に調整した。混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン / EtOAc から再結晶化し、(R) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - カルボン酸を得た (764 . 0 mg 、 収率 48 %) 。 MS (ESI) 、 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ の計算値 (m/z) : 254 . 09 、測定値 : 255 [M + H] 。

20

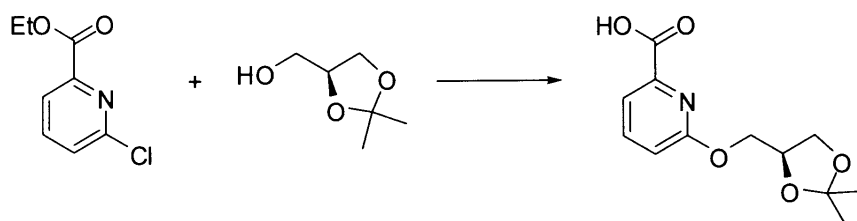
【 0919 】

実施例 91 . (S) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピコリン酸の調製 :

30

【 0920 】

【 化 225 】



40

【 0921 】

(S) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (4 . 98 g 、 37 . 72 mmol) を NaH60重量% (1 . 7 g 、 41 . 5 mmol) の THF 中の室温懸濁液に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、エチル 6 - クロロピコリネート (1 . 40 g 、 7 . 54 mmol) の THF 溶液を加えた。反応混合物を16時間還流加熱した。室温に冷却した後、3 N HCl を加えて pH を 4 に調整した。混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン / EtOAc から再結晶化し、(S) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - カルボン酸を得た (1 . 30 g 、 収率 68 %) 。 MS (ESI) 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ の計算値 (m/z) : 253 . 1

50

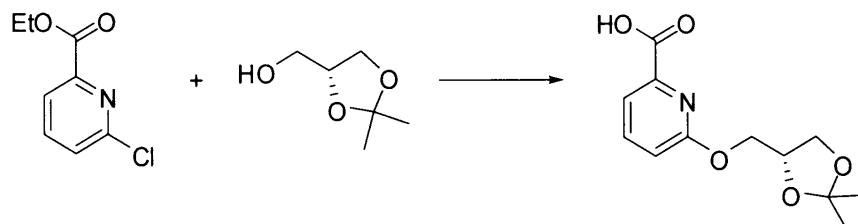
0。

【0922】

実施例92. (R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸の調製:

【0923】

【化226】



10

【0924】

(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(1.07 g、8.07 mmol)を、NaH60重量%(385.0 mg、8.89 mmol)のTHF中の室温懸濁液に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、エチル6-クロロピコリネート(500.0 mg、2.69 mmol)のTHF溶液を加えた。反応混合物を16時間還流加熱した。室温に冷却した後、3N HClを加えて、pHを4に調整した。混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン/EtOAcから再結晶化し、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-カルボン酸を得た(500.0 mg、収率74%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₅NO₅の計算値(m/z): 253.10。

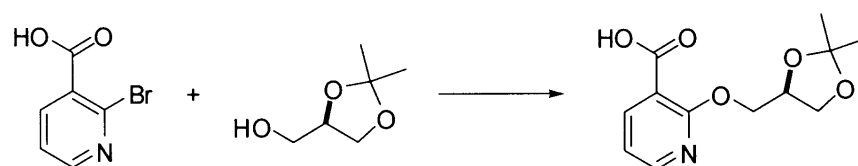
20

【0925】

実施例93. (R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸の調製:

【0926】

【化227】



30

【0927】

(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(1.80 mL、14.95 mmol)を、NaH60重量%(653.0 mg、16.34 mmol)のTHF(30 mL)中の室温懸濁液に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、2-ブロモ-ニコチン酸(1.0 g、4.95 mmol)を加えた。反応混合物を16時間還流加熱した。室温に冷却した後、3N HClを加えて、pHを3に調整した。混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン/EtOAcから再結晶化し、(R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸を得た(1.16 g、収率92%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₅NO₅の計算値(m/z): 253.10。

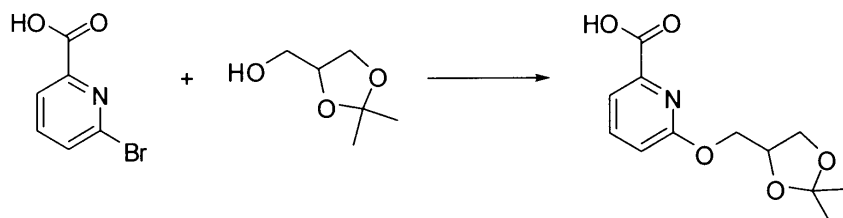
40

【0928】

実施例94. 6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸の調製:

【0929】

【化228】



【0930】

ソルケタール(23.5g、178mmol)を、NaH60重量%(7.1g、178mmol)の0のTHF(400mL)中の懸濁液に滴加した。反応混合物を25で1時間攪拌し、6-プロモピコリン酸(12.0g、59.4mmol)を加えた。反応混合物を1.5時間還流加熱した。室温に冷却した後、H₂Oを加え、pHを2-3に調整した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機液をH₂Oで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン/EtOAcから再結晶化し、6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸を得た(10.0g、収率66%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₅NO₅の計算値(m/z):253.10、測定値:254[M+H]。

10

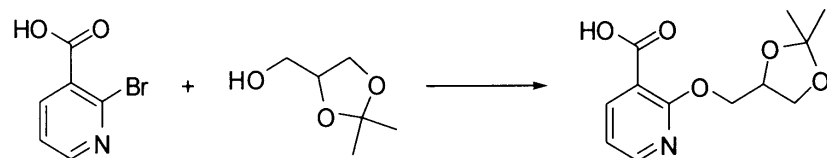
【0931】

実施例95.2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸の調製:

20

【0932】

【化229】



【0933】

ソルケタール(39.1g、300mmol)を、0のNaH60重量%(12.0g、300mmol)の0の1,4-ジオキサン(1.5L)中の懸濁液に加えた。反応混合物を25で1時間攪拌し、2-プロモニコチン酸(20.0g、100mmol)を加えた。反応混合物を還流加熱した。室温に冷却した後、H₂Oを加え、pHを2-3に調整した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、MeOH/DCM/AcOH(300:60:1)で溶離させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸を得た(6.1g、収率24%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₅NO₅の計算値(m/z):253.10、測定値:254[M+H]。

30

【0934】

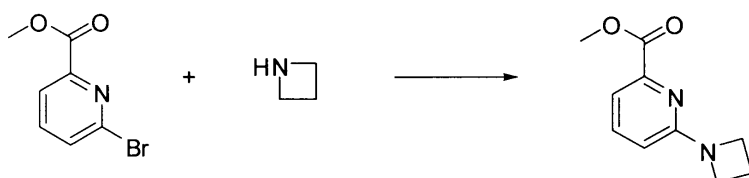
実施例96.6-(アゼチジン-1-イル)ピコリン酸の調製:

40

工程1.メチル6-(アゼチジン-1-イル)ピコリネートの合成:

【0935】

【化230】



50

【0936】

メチル6-プロモピコリネート(5.0g、23.00mmol)、アゼチジン塩酸塩(4.40g、46.0mmol)、 K_2CO_3 (9.70g、70.0mmol)、CuI(880.0mg、4.60mmol)、およびL-プロリン(1.06g、9.20mmol)のDMSO(50mL)中の混合物を80℃で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、固体を濾過により除去した。濾液を CH_2Cl_2 (800mL)で希釈し、水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル6-(アゼチジン-1-イル)ピコリネートを得た(2.84g、収率64%)。MS(ESI)、 $C_{10}H_{12}N_2O_2$ の計算値(m/z): 192.09。

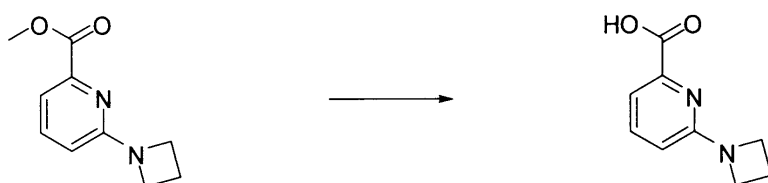
10

【0937】

工程2.6-(アゼチジン-1-イル)ピコリン酸の合成:

【0938】

【化231】



20

【0939】

メチル6-(アゼチジン-1-イル)ピコリネート(5.67g、29.50mmol)およびKOH(3.36g、60.0mmol)のMeOH(100mL)中の混合物を室温で16時間撹拌した。濃HCl(5.00mL)を加えた。生じた沈殿物を濾過により除去し、濾液を濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、固体を濾過により除去した。 CH_2Cl_2 を濃縮し、残渣をiPrOHから再結晶化し、6-(アゼチジン-1-イル)ピコリン酸を得た(4.01g、収率76%)。MS(ESI)、 $C_9H_{10}N_2O_2$ の計算値(m/z): 178.07、測定値: 179[M+H]。

【0940】

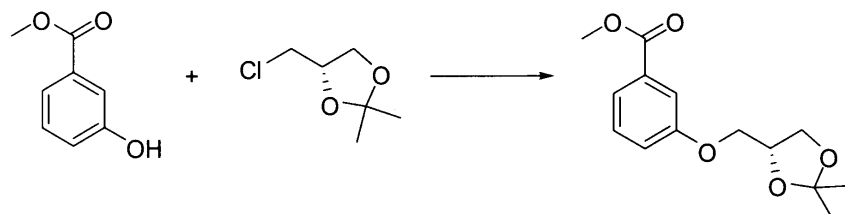
実施例97.(R)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)安息香酸の調製:

30

工程1.(R)-メチル3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエートの合成:

【0941】

【化232】



40

【0942】

メチル3-ヒドロキシベンゾエート(3.0g、19.7mmol)、(S)-4-(クロロメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン(4.5g、29.6mmol)、および K_2CO_3 (5.5g、39.4mmol)のDMF(50mL)中の混合物を160℃で18時間撹拌した。混合物を水(150mL)で希釈し、3N HClを加えてpHを6に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し(3×200mL)、合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(R)-メチル3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエートを得た(3.0g

50

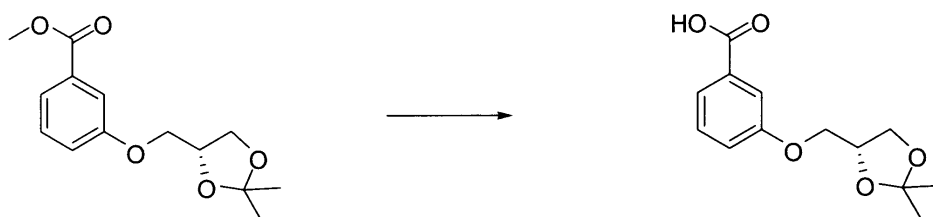
、収率57%)。MS (ESI)、 $C_{14}H_{18}O_5$ の計算値 (m/z) : 266.12。

【0943】

工程2. (R)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエートの合成:

【0944】

【化233】



10

【0945】

(R)-メチル3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエート(5.5g、20.7mmol)のTHF/ H_2O (2:1、60mL)中の溶液を、LiOH(2.3g、95.8mmol)の H_2O 溶液に滴加した。混合物を40℃で8時間攪拌し、次いで濃縮して、 H_2O (20mL)で希釈した。混合物をEtOAcで洗浄し(2×50mL)、3N HClを加えて水層をpH4にした。生じた沈殿物を濾過により回収し、乾燥させた。粗製の残渣を、 CH_2Cl_2 /MeOH(5%)で溶離させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、(R)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)安息香酸を得た(3.0g、収率57%)。MS (ESI)、 $C_{13}H_{16}O_5$ の計算値 (m/z) : 252.10、測定値251[M-H]。

20

【0946】

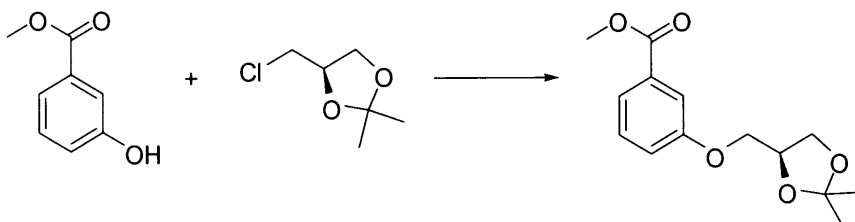
実施例98. (S)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)安息香酸の調製:

工程1. (S)-メチル3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエートの合成:

30

【0947】

【化234】



【0948】

メチル3-ヒドロキシベンゾエート(6.7g、44.3mmol)、(R)-4-(クロロメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(10.0g、66.4mmol)および K_2CO_3 (12.2g、88.6mmol)のDMF(100mL)中の混合物を160℃で18時間攪拌した。混合物を水(500mL)で希釈し、3N HClを加えてpHを5に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し(3×200mL)、合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(S)-メチル3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエートを得た(10.0g、収率85%)。MS (ESI)、 $C_{14}H_{18}O_5$ の計算値 (m/z) : 266.12。

40

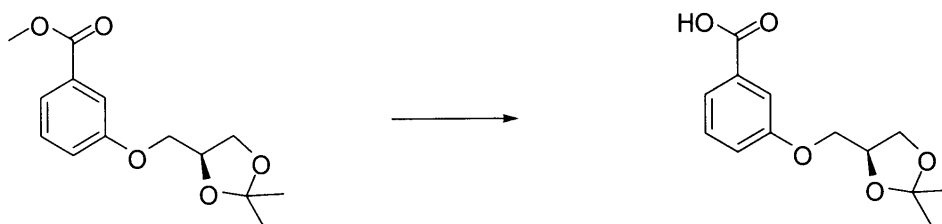
【0949】

50

工程 2 . (S) - 3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) 安息香酸の合成 :

【 0 9 5 0 】

【 化 2 3 5 】



10

【 0 9 5 1 】

H₂O中のLiOH(5.0g、208mmol)を、(S)-メチル3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ベンゾエート(10.0g、37.6mmol)のTHF/H₂O(5:1、120mL)溶液に加えた。混合物を40で15時間攪拌し、次いで、濃縮し、飽和Na₂CO₃水溶液(100mL)で希釈した。混合物をEtOAcで洗浄し(2×100mL)、3N HClを加えて水層をpH4にした。生じた沈殿物を濾過により回収し、乾燥させた。粗製の残渣を、ペンタン/EtOAc(2:1)により溶離させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、(S)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)安息香酸を得た(4.9g、収率52%)。MS(ESI)、C₁₃H₁₆O₅の計算値(m/z):252.10、測定値251[M-H]。

20

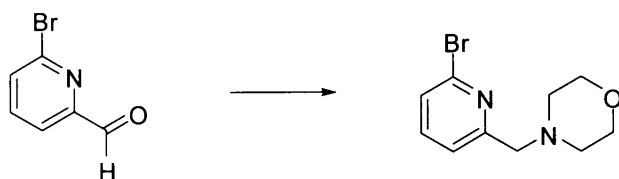
【 0 9 5 2 】

実施例 99 . 6 - (モルホリノメチル) ピコリン酸の調製 :

工程 1 . 4 - ((6 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリンの合成 :

【 0 9 5 3 】

【 化 2 3 6 】



30

【 0 9 5 4 】

NaBH(OAc)₃(68.5g、0.323mol)を、6-プロモピコリンアルデヒド(40g、0.22mol)およびモルホリン(20.9g、0.24mol)の1,2-ジクロロエタン(500mL)溶液に加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。飽和NaHCO₃(500mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(10:1)で溶離させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-((6-プロモピリジン-2-イル)メチル)モルホリンを得た(38.0g、収率68%)。MS(ESI)、C₁₀H₁₃BrN₂Oの計算値(m/z):256.02。

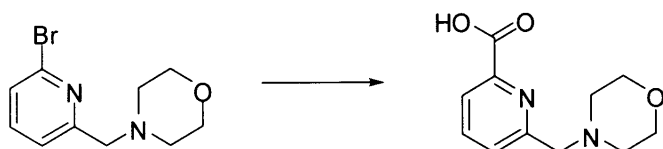
40

【 0 9 5 5 】

工程 2 . 6 - (モルホリノメチル) ピコリン酸の合成 :

【 0 9 5 6 】

【化237】



【0957】

THF中のn-BuLi(3.7mL、9.30mmol)を、4-(6-プロモピ
リジン-2-イル)メチル)モルホリン(2.0g、7.78mol)の-78のTH
F(20mL)溶液に加えた。混合物を30分間攪拌し、CO₂(気体)を、反応混合物
に30分間バブリングした。揮発物を真空中で除去し、残渣をH₂Oに溶解させた。3N
HClによりpHを5に調整し、次いで飽和NaHCO₃水溶液により7に調整した。
混合物を乾固まで濃縮し、残渣をCH₂Cl₂/MeOH(1:1)に溶解させ、フィル
ターに通し、濾液を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、フィルターに通し、濃縮
し、真空下で乾燥させ、6-(モルホリノメチル)ピコリン酸を得た(1.0g、収率6
7%)。MS(ESI)、C₁₁H₁₄N₂O₃の計算値(m/z):222.10、測
定値223[M+H]。

10

【0958】

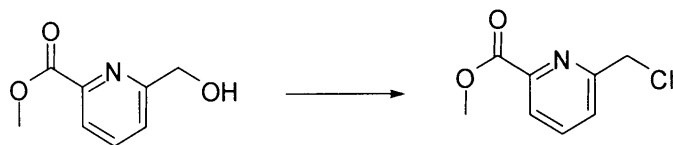
実施例100.6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピコリン酸の調製:

工程1.メチル6-(クロロメチル)ピコリネートの合成:

20

【0959】

【化238】



【0960】

SOCl₂(1.4g、12.0mmol)を、メチル6-(ヒドロキシメチル)ピ
コリネート(1.0g、6.0mmol)の25のCH₂Cl₂(30mL)溶液に加
えた。混合物を40で1時間攪拌し、飽和Na₂CO₃水溶液を加えてpHを9に調整し
た。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機液をブラインで洗浄し、乾燥させ(N
a₂SO₄)、濃縮した。粗製の残渣を、ペンタン/EtOAc(3:1)で溶離させる
カラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル6-(クロロメチル)ピコリネートを
得た(600.0mg、収率55%)。MS(ESI)、C₈H₈ClNO₂の計算値(m
/z):185.02。

30

【0961】

工程2.メチル6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピコリネートの合成:

【0962】

【化239】

40



【0963】

K₂CO₃(746.0mg、5.40mmol)を、メチル6-(クロロメチル)ピ
コリネート(500.0mg、2.70mmol)およびピロリジン(288.0mg、
4.05mmol)のDMF(20mL)溶液に加えた。反応混合物を45で16時間
加熱した。水(20mL)を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブ

50

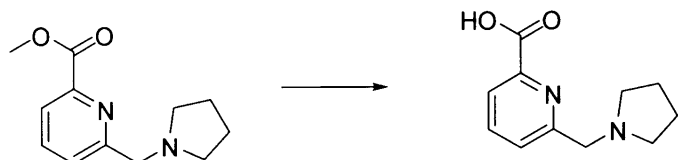
ラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗製の残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (10 - 20%) で溶離させるカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリネートを得た (330.0 mg、収率 56%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値 (m/z): 220.12。

【0964】

工程 3.6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリン酸の合成:

【0965】

【化240】



10

【0966】

メチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリネート (200.0 mg、0.91 mmol) および NaOH (200.0 mg、4.55 mmol) のエタノール/水 (2 : 1、30 mL) 中の混合物を 70 で 16 時間攪拌した。3N HCl により pH を 7 に調整し、混合物を濃縮した。残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (5 : 1) に溶解させ、フィルターに通し、乾固まで濃縮し、6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリン酸を得た (187.0 mg、収率 99%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値 (m/z): 206.11、測定値 207 [M+H]。

20

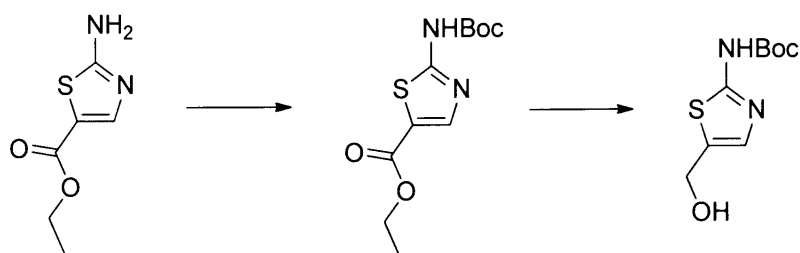
【0967】

実施例 101 : 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 2 - アミンの調製:

工程 1. tert - ブチル 5 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イルカルバメート (10) の合成:

【0968】

【化241】



30

【0969】

エチル 2 - アミノチアゾール - 5 - カルボキシレート (8、145.0 g、840 mmol)、二炭酸ジ - tert - ブチル (275.0 g、1260 mmol)、および DMAP (5.0 mg、触媒量) の THF (2175 mL) 中のスラリーを 30 で 5.5 時間攪拌した。反応混合物を乾固まで濃縮し、EtOAc (1450 mL) を加えた。有機溶媒を水で洗浄し (2 x 435 mL)、ブラインで洗浄し (2 x 145 mL)、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール - 5 - カルボキシレート (227.0 g、99.23%) を粗生成物として与え、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。MS (ESI)、 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ の計算値 (m/z): 272.32。

40

【0970】

エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) チアゾール - 5 - カルボキシレート (227.0 g、830 mmol) の無水 THF (1512 mL) 中の攪拌されている溶液を -45 に冷却した。スーパーヒドリドの THF 溶液 (1.0 M、1877 mL)

50

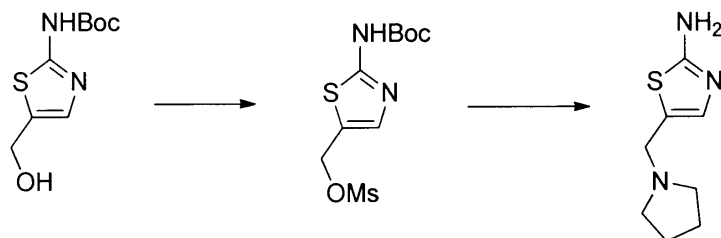
を1時間かけて加え、次いで反応混合物を - 45 で2時間攪拌し、20時間室温に温めた。反応物をブラインでクエンチし、室温に温めた。混合物を濃縮し、EtOAcに溶解させ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮しリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1）により精製し、tert-ブチル5-（ヒドロキシメチル）チアゾール-2-イルカルバメートを得た（10、95 g、49%）。MS（ESI）、C₉H₁₄N₂O₃Sの計算値（m/z）：230.28。

【0971】

工程2.5-（ピロリジン-1-イルメチル）チアゾール-2-アミン-塩酸塩（12）の合成：

【0972】

【化242】



【0973】

tert-ブチル5-（ヒドロキシメチル）チアゾール-2-イルカルバメート（37.0 g、160 mmol）、トリエチルアミン（24.2 g、240 mmol）のCH₂Cl₂（231 mL）溶液を0 に冷却した。メシルクロリド（23.16 g、200 mmol）を加え、混合物をCH₂Cl₂で抽出した（2 × 93 mL）。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール-5-イル）メチルメタンサルホネートを得た（40.0 g、75%）。MS（ESI）、C₁₀H₁₆N₂O₅S₂の計算値（m/z）：308.37。

【0974】

2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）チアゾール-5-イル）メチルメタンサルホネート（40.0 g、0.13 mol）のCH₂Cl₂（140 mL）中の攪拌されている溶液に、0 のピロリジン（37.69 g、530 mmol）を加え、室温に温めた。混合物を、飽和NaHCO₃およびブライン（93 mL）で洗浄した。有機溶媒をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮しリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1）により精製し、5-（ピロリジン-1-イルメチル）チアゾール-2-アミンを得た（遊離アミンとして）（34.0 g、75%）。MS（ESI）、C₈H₁₃N₃Sの計算値（m/z）：183.27。

【0975】

5-（ピロリジン-1-イルメチル）チアゾール-2-アミン（34.0 g、190 mmol）のメタノール（121 mL）中の攪拌されている溶液にHCl（気体）をバブリングし、全ての物質が消費されるまでTLCによりモニターした。溶媒を除去し、EtOAc（121 mL）を加えると、沈殿物を形成した。混合物を濾過し、引き続いて濾過ケーキをEtOAcで洗浄し、5-（ピロリジン-1-イルメチル）チアゾール-2-アミン（HCl塩として）（20.6 g、67%）を白色固体として得た。MS（ESI）、C₈H₁₃N₃S・HClの計算値（m/z）：219.73、測定値184 [M+H]。

【0976】

5-（モルホリノメチル）チアゾール-2-アミン

【0977】

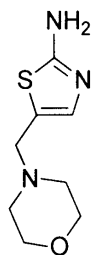
10

20

30

40

【化243】



を、ピロリジンをもルホリンに替えることにより、上記と同じ手順により調製した。

10

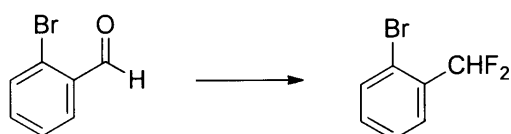
【0978】

実施例102.2-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒド92の調製：

工程1.1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ベンゼンの合成：

【0979】

【化244】



20

【0980】

DAST (8.7 g, 54.1 mmol) を、2-ブロモベンズアルデヒド (5.0 g, 27.0 mmol) の0 のジクロロメタン (100 mL) 中の混合物に加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ベンゼンを与え (5.4 g、収率96%)、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

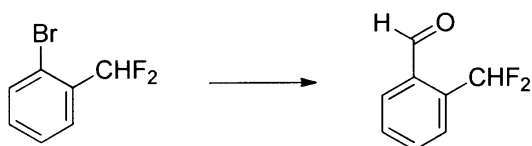
【0981】

工程2.2-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒドの合成：

【0982】

【化245】

30



【0983】

n-BuLi (4.2 mL, 10.6 mmol) のTHF溶液を、1-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ベンゼン (2.0 g, 9.7 mmol) の-78 のTHF (50 mL) 溶液に加えた。反応混合物を30分間攪拌し、DMF (1.4 g, 19.3 mmol) を加えた。攪拌を-40 で1時間続け、反応物を飽和NH₄Cl水溶液の添加によりクエンチした。粗製の混合物をEt₂Oで抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、2-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒドを得た (1.7 g、収率94%)。

40

【0984】

実施例103.2-(ジフルオロメチル)ベンゾイルクロリド96の調製：

工程1.メチル2-(ジフルオロメチル)ベンゾエートの合成：

【0985】

【化246】



【0986】

メチル2-ホルミルベンゾエート(10.0g、61mmol)およびビス-(2-メトキシエチル)アミノ-サルファートリフルオリド(40.4g、183mmol)のCH₂Cl₂溶液を、12時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc(500mL)/H₂O(300mL)の間で分配した。NaHCO₃を加えてpHを8に調整した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル2-(ジフルオロメチル)ベンゾエートを得た(7.0g、収率62%)。

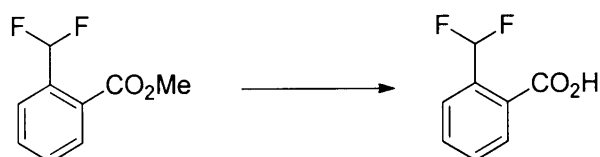
10

【0987】

工程2.2-(ジフルオロメチル)安息香酸の合成：

【0988】

【化247】



20

【0989】

メチル2-(ジフルオロメチル)ベンゾエート(7.0g、38mmol)および10%NaOH水溶液(100mL)のMeOH(50mL)中の混合物を30分間還流加熱した。3N HClを加えて、pHを4に調整した。生じた固体を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させ、2-(ジフルオロメチル)安息香酸を得た(6.0g、収率93%)。

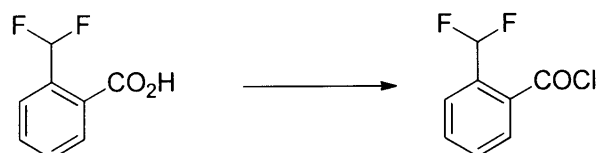
30

【0990】

工程3.2-(ジフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの合成：

【0991】

【化248】



40

【0992】

2-(ジフルオロメチル)安息香酸(1.8g、10mmol)の塩化チオニル(25mL)溶液を、3時間還流加熱した。反応混合物を濃縮し、真空下で乾燥させ、2-(ジフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを得た。粗製の酸クロリドをさらに精製せずに使用した。

【0993】

実施例104.3-(ジフルオロメチル)ベンゾイルクロリドの調製：

【0994】

【化249】



【0995】

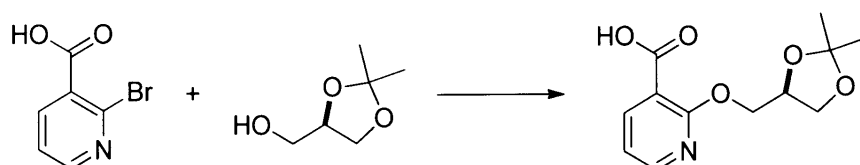
3-(ジフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを、2-(ジフルオロメチル)ベンゾイルクロリドに関して報告したものと類似の手順により32%の収率で調製した。

【0996】

実施例105. (R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸の調製:

【0997】

【化250】



【0998】

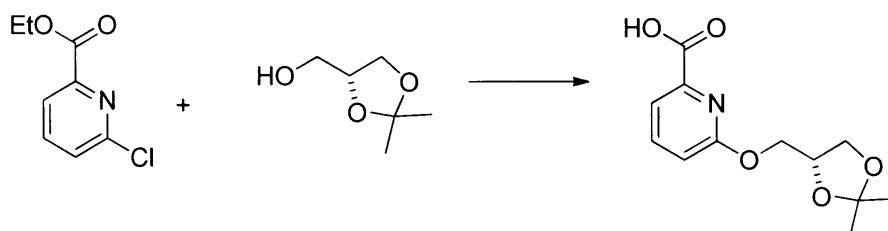
(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(1.8 mL、14.9 mmol)を、NaH(392.0 mg、16.3 mmol)のTHF(30 mL)中の室温の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、2-ブロモニコチン酸(1.0 g、4.95 mmol)を加えた。反応混合物を12時間還流加熱した。室温に冷却した後、3N HClを添加して、pHを3に調整した。混合物をブラインに注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をペンタン/EtOAcから再結晶化し、(R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸を得た(1.2 g、収率92%)。

【0999】

実施例106. (R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸の調製:

【1000】

【化251】



【1001】

(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸は、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸について報告したのと類似の手順により74%の収率で調製した。

【1002】

実施例107. (R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)イソニコチン酸の調製:

【1003】

10

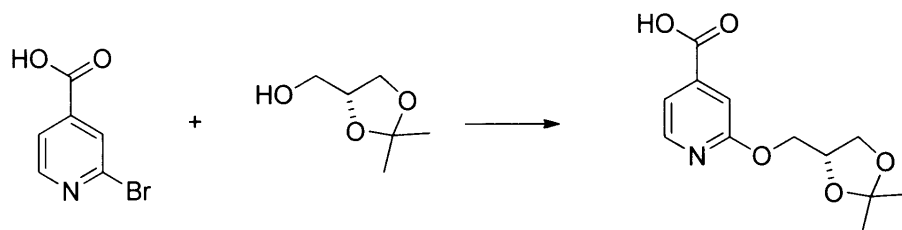
20

30

40

50

【化252】



【1004】

(R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)イソニコチン酸は、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸について報告したのと類似の手順により72%の収率で調製した。

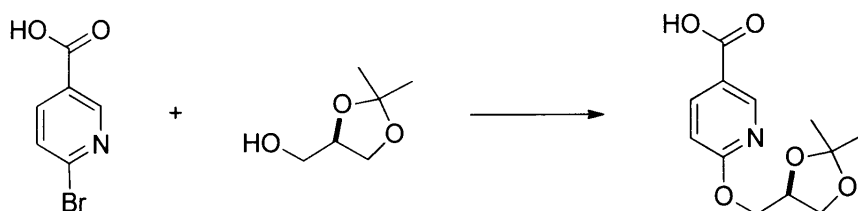
10

【1005】

実施例108. (R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸の調製:

【1006】

【化253】



20

【1007】

(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸は、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸について報告したのと類似の手順により60%の収率で調製した。

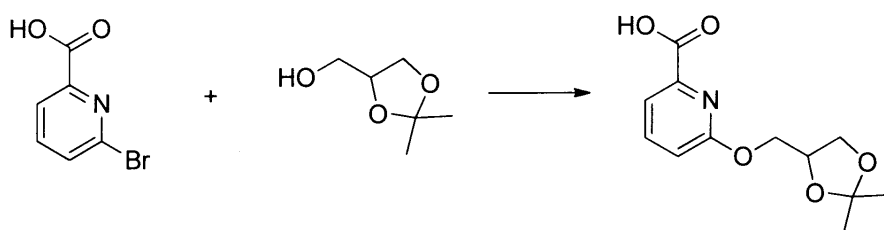
【1008】

実施例109. 6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸の調製:

30

【1009】

【化254】



40

【1010】

6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸は、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸について報告したのと類似の手順により66%の収率で調製した。

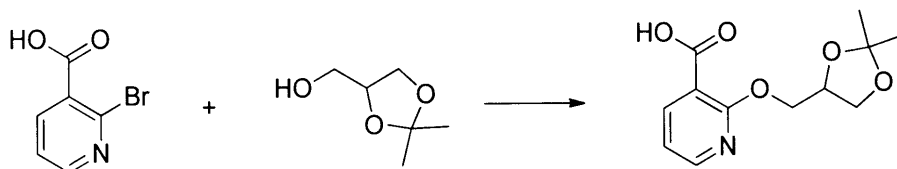
【1011】

実施例110. 2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ニコチン酸の調製:

【1012】

50

【化255】



【1013】

2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ニコチン酸は、(R) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピコリン酸について報告したのと類似の手順により23%の収率で調製した。

10

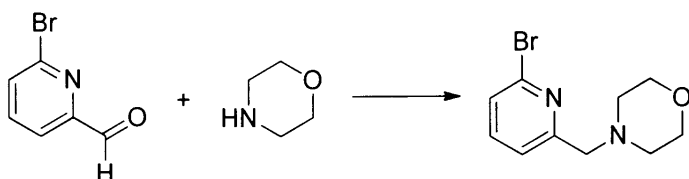
【1014】

実施例111. 6 - (モルホリノメチル) ピコリン酸の調製 :

工程1. 4 - ((6 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリンの合成 :

【1015】

【化256】



20

【1016】

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (68.5 g、0.323 mol) を、6 - プロモピコリンアルデヒド (40.0 g、0.22 mol) およびモルホリン (20.9 g、0.24 mol) の1, 2 - ジクロロエタン (500 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で16時間撹拌した。飽和 NaHCO_3 (500 mL) を加え、混合物を EtOAc で抽出し、ラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル : 酢酸エチル (10 : 1) で溶離させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4 - ((6 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリンを得た (38.0 g、収率68%)。

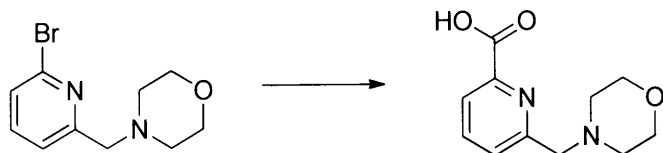
30

【1017】

工程2. 6 - (モルホリノメチル) ピコリン酸の合成 :

【1018】

【化257】



40

【1019】

THF 中の $n\text{-BuLi}$ (56 mL、0.140 mol) を、4 - ((6 - プロモピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリン (30.0 g、0.12 mol) の - 78 の THF (500 mL) 溶液に加えた。混合物を30分間撹拌し、 CO_2 (気体) を反応混合物に30分間バブリングした。揮発物を真空中で除去し、残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (1 : 1) で抽出した。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 で洗浄し、6 - (モルホリノメチル) ピコリン酸を得た (11.0 g、収率42%)。

【1020】

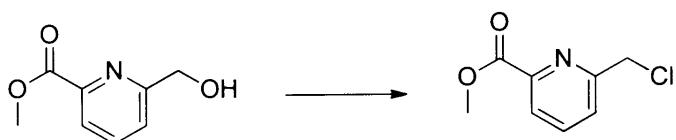
実施例112. 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリン酸の調製 :

50

工程 1 . メチル 6 - (クロロメチル) ピコリネートの合成 :

【 1 0 2 1 】

【 化 2 5 8 】



【 1 0 2 2 】

SOCl_2 (57 . 0 g、0 . 48 mol) を、メチル 6 - (ヒドロキシメチル) ピコリネート (40 . 0 g、0 . 239 mol) の室温のジクロロメタン (500 mL) 溶液に加えた。混合物を 40 で 1 時間攪拌し、飽和 K_2CO_3 水溶液を加えて pH を 9 に調整した。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、メチル 6 - (クロロメチル) ピコリネートを得た (45 . 0 g)。

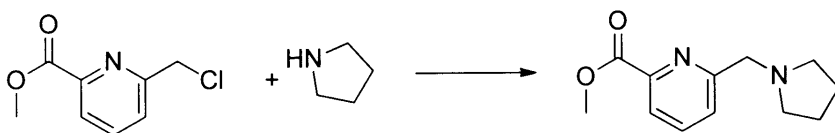
10

【 1 0 2 3 】

工程 2 . メチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリネートの合成 :

【 1 0 2 4 】

【 化 2 5 9 】



20

【 1 0 2 5 】

K_2CO_3 (66 . 0 g、0 . 48 mol) を、メチル 6 - (クロロメチル) ピコリネート (45 . 0 g) およびピロリジン (34 . 0 g、0 . 48 mol) の DMF (300 mL) 溶液に加えた。反応混合物を 80 で 12 時間加熱した。 H_2O (300 mL) を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で濃縮し、メチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリネートを得た (36 . 0 g)。

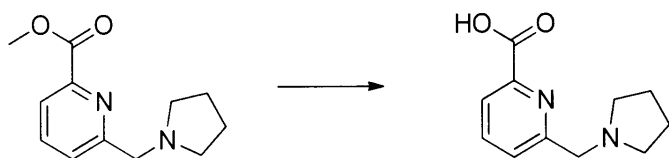
30

【 1 0 2 6 】

工程 3 . 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリン酸の合成 :

【 1 0 2 7 】

【 化 2 6 0 】



40

【 1 0 2 8 】

メチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリネート (36 . 0 g) および NaOH (40 . 0 g、1 . 0 mol) のエタノール / H_2O (320 mL) 中の混合物を 75 で 16 時間攪拌した。3 N HCl で pH を 7 に調整し、EtOAc で抽出した。水層を乾固まで濃縮し、ジクロロメタン / メタノール (v : v = 3 : 1) で抽出し、有機層を乾燥させ、6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピコリン酸を得た (27 . 0 g、収率 55 %)。

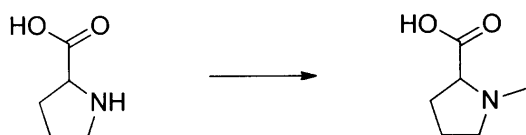
【 1 0 2 9 】

実施例 113 . N - メチルプロリンの調製 :

50

【 1 0 3 0 】

【 化 2 6 1 】



【 1 0 3 1 】

N - メチルプロリンは、J. Org. Chem. 2003, 66, 2652に報告されたものに類似の手順により調製した。

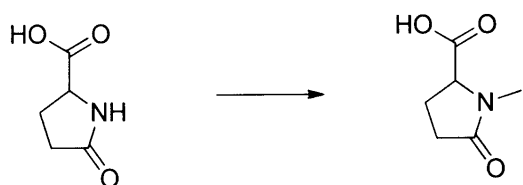
10

【 1 0 3 2 】

実施例 1 1 4 . 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸の調製 :

【 1 0 3 3 】

【 化 2 6 2 】



20

【 1 0 3 4 】

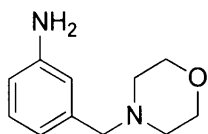
1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸は、J. Heterocyclic. Chem. 1991, 28, 1143に報告されたものに類似の手順により調製した。

【 1 0 3 5 】

実施例 1 1 5 . 3 - (モルホリノメチル) アニリンの調製 :

【 1 0 3 6 】

【 化 2 6 3 】



30

【 1 0 3 7 】

3 - (モルホリノメチル) アニリンは、J. Med. Chem. 1990, 33(1), 327-36に報告されたものに類似の手順により調製した。

【 1 0 3 8 】

実施例 1 1 6 . 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

工程 1 . エチル 6 - アミノピコリネートの合成 :

【 1 0 3 9 】

【 化 2 6 4 】



40

【 1 0 4 0 】

2 - アミノ - 6 - ピリジンカルボン酸 (6 . 0 g , 4 3 . 5 m m o l) のエタノール (1 5 0 m L) 溶液に、0 の塩化チオニル (1 2 . 0 g , 1 0 1 m m o l) を加えた。生じた反応混合物を還流状態で12時間攪拌した。室温に冷却し、反応混合物を減圧下で濃縮した。溶液のpHが9に達するまで、飽和Na₂CO₃水溶液を加えた。混合物を減圧下で濃縮し、生じた残渣にジクロロメタン (1 5 0 m L) を加えた。混合物を室温で30

50

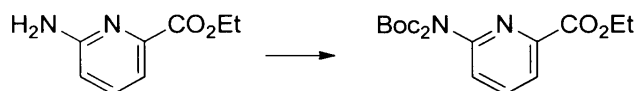
分間激しく攪拌し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、エチル 6 - アミノピコリネートを得た (5 . 5 g、収率 7 6 %)。

【 1 0 4 1 】

工程 2 . エチル 6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピコリネートの合成 :

【 1 0 4 2 】

【 化 2 6 5 】



10

【 1 0 4 3 】

エチル 6 - アミノピコリネート (5 . 5 g、3 3 m m o l) の t - B u O H (1 2 0 m L) およびアセトン (4 0 m L) 中の溶液に、4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 0 8 g、0 . 6 6 m m o l) および二炭酸ジ - tert - ブチル (1 0 . 8 g、4 9 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。溶媒を、減圧下での濃縮により除去し、ヘキサン / ジクロロメタン (1 8 0 m L、3 : 1) の混合物を加えた。生じた混合物を 2 時間 - 2 0 ° C に冷却した。生じた固体を濾過により回収し、乾燥させ、エチル 6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピコリネートを得た (1 1 . 0 g、収率 9 1 %)。

【 1 0 4 4 】

20

工程 3 . tert - ブチル 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イルカルバメートの合成 :

【 1 0 4 5 】

【 化 2 6 6 】



【 1 0 4 6 】

窒素下のエチル 6 - (ビス (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピコリネート (1 1 . 0 g、3 3 m m o l) の T H F (1 2 0 m L) 中の攪拌されている溶液に、T H F (6 0 m L) 中の L i A l H 4 (3 . 8 0 g、1 0 0 m m o l) を 0 ° C で 3 0 分かけて加えた。反応混合物を 0 ° C で 6 時間攪拌し、0 ° C の H 2 O (2 . 0 m L) および 1 0 % N a O H 溶液 (4 . 0 m L) を加えて注意深くクエンチした。反応混合物を濾過し、濾液を乾燥させ (N a 2 S O 4)、減圧下で濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーにより精製し (1 : 1 石油エーテル : 酢酸エチル)、tert - ブチル 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イルカルバメートを得た (3 . 0 g、収率 4 1 %)。

30

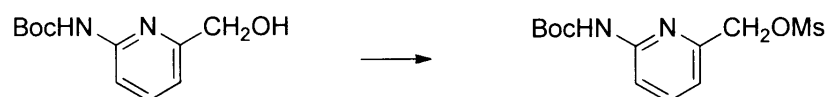
【 1 0 4 7 】

工程 4 . (6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メチルメタンサルホネートの合成 :

40

【 1 0 4 8 】

【 化 2 6 7 】



【 1 0 4 9 】

tert - ブチル 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イルカルバメート (3 . 0 g、1 3 . 4 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (5 . 0 g、4 0 m m o l) のアセトニトリル (3 0 m L) 溶液に、メタンサルホニルクロリド (2 . 0 g、1 7 . 4

50

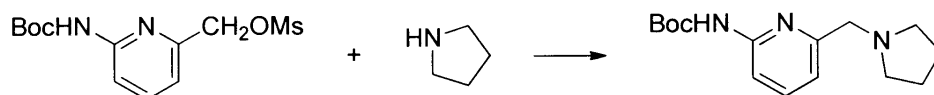
mmol) を 0 で 30 分かけて加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加えて反応物をクエンチし、酢酸エチルで抽出した ($3 \times 60 \text{ mL}$)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、(6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン - 2 - イル)メチルメタンスルホネートを、粗製品の定量的収率で得た。

【1050】

工程 5 . tert - ブチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イルカルバメートの合成 :

【1051】

【化268】



10

【1052】

(6 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン - 2 - イル)メチルメタンスルホネート (1.30 g 、 3.2 mmol)、ピロリジン (0.46 g 、 6.4 mmol)、および K_2CO_3 (1.30 g 、 9.6 mmol) をアセトニトリル (15 mL) 中に含む混合物を室温で 12 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、混合物を減圧下で濃縮した。生じた水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、tert - ブチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イルカルバメートを得た (0.75 g 、収率 62%)。

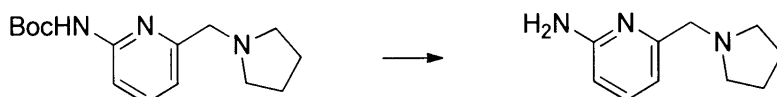
20

【1053】

工程 6 . 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミンの合成 :

【1054】

【化269】



30

【1055】

tert - ブチル 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イルカルバメート (750.0 mg 、 2.71 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、室温のトリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を加えた。生じた反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。溶液の pH が 9 に達するまで、飽和 Na_2CO_3 水溶液を、生じた残渣に加えた。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した ($3 \times 25 \text{ mL}$)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミンを得た (440.0 mg 、収率 92%)。

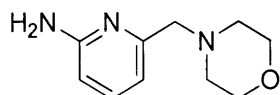
【1056】

40

実施例 117 . 6 - (モルホリノメチル)ピリジン - 2 - アミンの調製 :

【1057】

【化270】



【1058】

6 - (モルホリノメチル)ピリジン - 2 - アミンは、6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

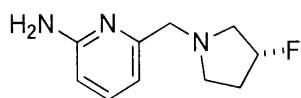
50

【1059】

実施例118：(R)-6-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンの製造：

【1060】

【化271】



【1061】

(R)-6-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンは、6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

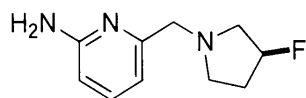
10

【1062】

実施例119：(S)-6-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンの調製：

【1063】

【化272】



20

【1064】

(S)-6-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンは、6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

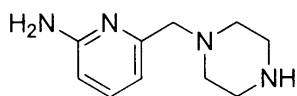
【1065】

実施例120：6-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンの調製：

【1066】

【化273】

30



【1067】

6-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンは、6-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【1068】

実施例121：tert-ブチル4-((6-アミノピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製：

40

【1069】

【化274】



【1070】

6-(ピペラジン-1-イルメチル)198イリジン-2-アミンのTHF溶液に、炭

50

酸ジ-tert-ブチル(1当量)および4-(ジメチル)アミノピリジン(触媒量)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、それを減圧下で濃縮した。ペントタンを加え、生じた固体を濾過により回収し、乾燥させ、tert-ブチル4-(6-アミノピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。

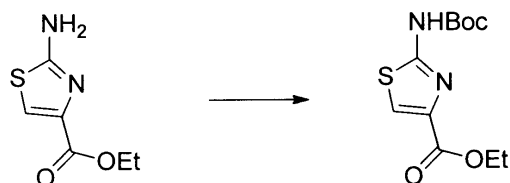
【1071】

実施例122.4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-アミノトリフルオロアセテートの調製:

工程1.エチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)チアゾール-4-カルボキシレートの合成:

【1072】

【化275】



【1073】

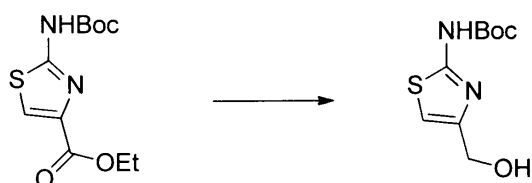
エチル2-アミノチアゾール-4-カルボキシレート(10.0g、58.1mmol)を150mLの無水THFに、炭酸ジ-tert-ブチル(12.67g、58.1mmol)および4-(ジメチル)アミノピリジン(DMAP)(10.0mg、0.082mmol)と共に溶解させた。反応混合物を50℃で4時間、次いで室温で18時間攪拌した。次いで、それを減圧下で濃縮し、濃い油が得られた。ペントタンを加え、生じた結晶性物質を濾過により回収し、乾燥させ、エチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)チアゾール-4-カルボキシレートを得た(10.5g、収率66%)。

【1074】

工程2.tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルカルバメートの合成:

【1075】

【化276】



【1076】

エチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)チアゾール-4-カルボキシレート(10.5g、38.6mmol)を300mLの無水THFに溶解させ、ドライアイス-アセトニトリル浴で冷却した。次いで、1MのSuperHydride(商標)のTHF(85mL)溶液を10分かけて加えた。生じた反応混合物を-45℃で2時間攪拌した。次いで、もう一回分のTHF(35mL)中の1MのSuperHydride(商標)を加え、反応混合物を-45℃でさらに2時間攪拌した。50mLのブラインを加えて、反応物を-45℃でクエンチした。室温に温めると、反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残渣をクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルカルバメートを得た(6.39g、収率72%)。

【1077】

工程3.tert-ブチル4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イルカルバメート

10

20

30

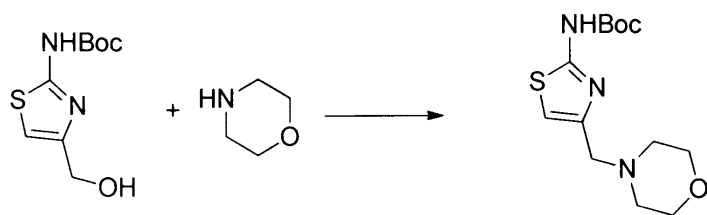
40

50

の合成：

【1078】

【化277】



10

【1079】

tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イルカルバメート(2.0g、8.68mmol)を25mLのCH₂Cl₂に、Et₃N(1.82mL、13.05mmol)と共に溶解させ、0℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド(0.85mL、10.88mmol)を加え、生じた反応混合物を0℃で60分間攪拌した。次いで、モルホリン(3.0mL、35mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。生じた残渣をEtOAcに溶解させ、希NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この物質を、シリカゲルのショートカラムに通して濾過することにより精製した。濾液を濃縮し、tert-ブチル4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イルカルバメートを得た(1.88g、収率69%)。

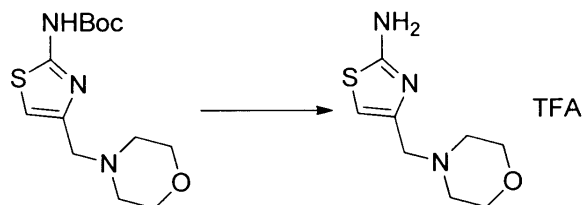
20

【1080】

工程4.4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-アミントリフルオロ酢酸塩の合成：

【1081】

【化278】



30

【1082】

tert-ブチル4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イルカルバメート(1.88g、6.28mmol)をCH₂Cl₂中の20mLの25%トリフルオロ酢酸で18時間室温で処理した。濃縮および高真空下での乾燥により溶媒を全て除去した後、生じた残渣をペンタン/EtOAcの混合物で処理し、4-(モルホリノメチル)チアゾール-2-アミントリフルオロ酢酸塩を白色固体として得た(1.96g、収率100%)。

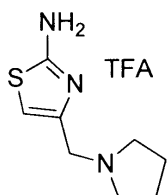
【1083】

実施例123.4-(ピロリジン-1-イルメチル)チアゾール-2-アミントリフルオロ酢酸塩の調製：

40

【1084】

【化279】



50

【 1 0 8 5 】

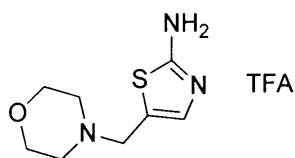
4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩は、4 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩について報告されたものに類似の手順により調製した。

【 1 0 8 6 】

実施例 1 2 4 . 5 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩の調製 :

【 1 0 8 7 】

【 化 2 8 0 】



10

【 1 0 8 8 】

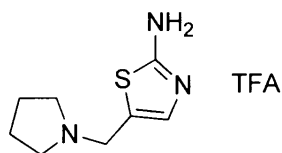
5 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩は、4 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩について報告されたものに類似の手順により調製した。

【 1 0 8 9 】

実施例 1 2 5 . 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩の調製 :

【 1 0 9 0 】

【 化 2 8 1 】



30

【 1 0 9 1 】

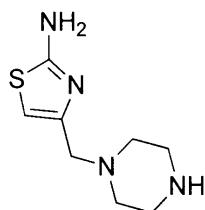
5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩は、4 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩について報告されたものに類似の手順により調製した。

【 1 0 9 2 】

実施例 1 2 6 . 4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩の調製 :

【 1 0 9 3 】

【 化 2 8 2 】



40

【 1 0 9 4 】

4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩は、4 - (モルホリノメチル) チアゾール - 2 - アミントリフルオロ酢酸塩について報告されたものに類似の手順により調製した。

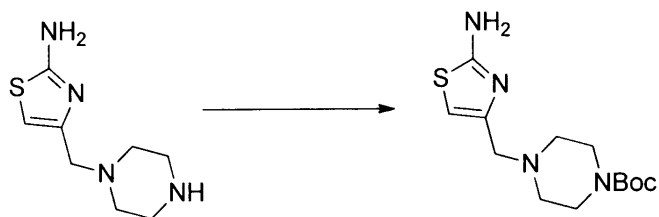
50

【1095】

実施例127. tert-ブチル4-((2-アミノチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製:

【1096】

【化283】



10

【1097】

tert-ブチル4-((2-アミノチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、tert-ブチル4-((6-アミノピリジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートについて報告されたものに類似の手順により調製した。

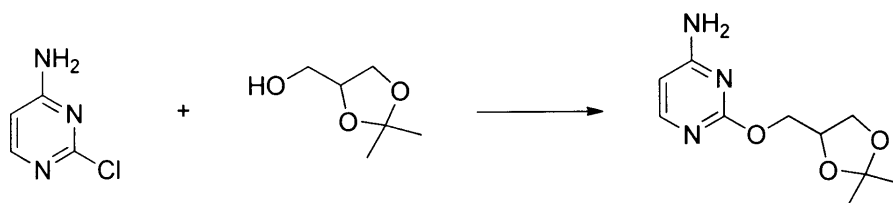
【1098】

実施例128. 2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンの調製:

20

【1099】

【化284】



【1100】

ソルケタール(34.4g、260mmol)のTHF(150mL)溶液に、室温のNaH(10.4g、260mmol)を加え、混合物を1時間攪拌した。次いで、2-クロロ-4-アミノピリミジン(15.0g、115mmol)を加え、混合物を70で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(DCM:MeOH=15:1-10:1)、2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンを油として得た(18.2g、収率70%)。

30

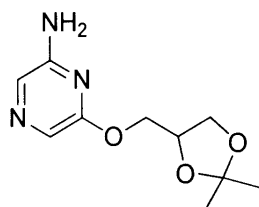
【1101】

実施例129. 6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの調製:

40

【1102】

【化285】



【1103】

50

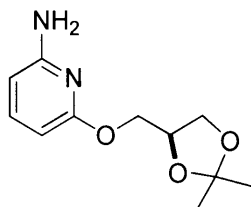
6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピラジン - 2 - アミンは、2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリミジン - 4 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【 1 1 0 4 】

実施例 1 3 0 . (S) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - アミノピリジンの調製 :

【 1 1 0 5 】

【 化 2 8 6 】



10

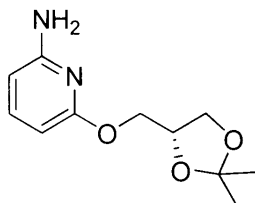
【 1 1 0 6 】

(S) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - アミノピリジンは、(S) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノールを使用して、2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリミジン - 4 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

20

【 1 1 0 7 】

【 化 2 8 7 】



30

【 1 1 0 8 】

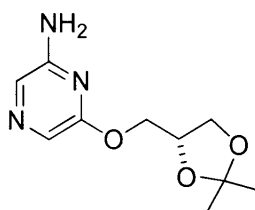
エナンチオマーは、(R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノールを使用して、上記と同様に調製した。

【 1 1 0 9 】

実施例 1 3 1 . (R) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - アミノピリジンの調製 :

【 1 1 1 0 】

【 化 2 8 8 】



40

【 1 1 1 1 】

(R) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - アミノピリジンは、2 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリミジン - 4 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

50

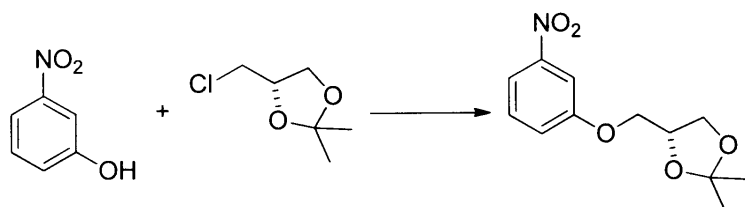
【1112】

実施例132. (R)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)アニリンの調製:

工程1. (R)-2,2-ジメチル-4-((3-ニトロフェノキシ)メチル)-1,3-ジオキソランの合成:

【1113】

【化289】



10

【1114】

3-ニトロフェノール(2.0g、14.4mmol)、炭酸カリウム(4.96g、35.9mmol)、および(S)-4-(クロロメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(2.55mL、18.7mmol)のDMF(20mL)中の混合物を、マイクロ波反応器中で、160℃で4時間加熱した。粗製の反応混合物をH₂Oに注ぎ、ジクロロメタンで抽出した(3×15mL)。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、酢酸エチル:ペンタンを使用してクロマトグラフィーにより精製し、(R)-2,2-ジメチル-4-((3-ニトロフェノキシ)メチル)-1,3-ジオキソラン(1.90g、収率52%)を琥珀色の油として得た。

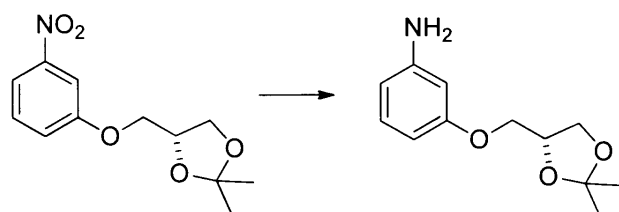
20

【1115】

工程2. (R)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)アニリンの合成:

【1116】

【化290】



30

【1117】

Fe粉末(2.38g、42.5mmol)、NH₄Cl(2.27g、42.5mmol)、および(R)-2,2-ジメチル-4-((3-ニトロフェノキシ)メチル)-1,3-ジオキソラン(1.80g、7.09mmol)のイソプロパノール(30mL)/H₂O(10mL)中の混合物を、18時間還流加熱した。粗製物質を、セライトのパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。生じた水層をジクロロメタンで抽出した(3×15mL)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、(R)-3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)アニリンを得た(1.25g、収率76%)。

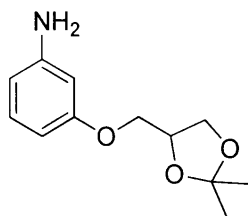
40

【1118】

実施例133. 3-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)アニリンの調製:

【1119】

【化 2 9 1】



【 1 1 2 0】

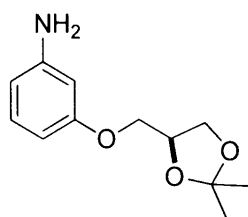
3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) アニリンは 10
、 (R) - 3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ア
ニリンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【 1 1 2 1】

実施例 1 3 4 . (S) - 3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル)
メトキシ) アニリンの調製 :

【 1 1 2 2】

【化 2 9 2】



20

【 1 1 2 3】

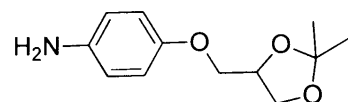
(S) - 3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ア
ニリンは、 (R) - 3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メト
キシ) アニリンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【 1 1 2 4】

実施例 1 3 5 . 4 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ 30
) アニリンの調製 :

【 1 1 2 5】

【化 2 9 3】



【 1 1 2 6】

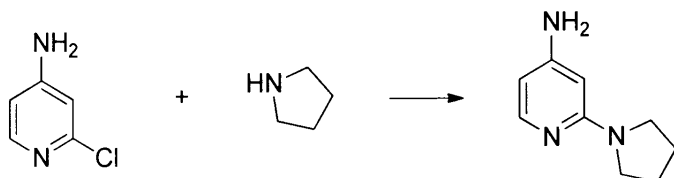
4 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) アニリンは 40
、 (R) - 3 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ア
ニリンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【 1 1 2 7】

実施例 1 3 6 . 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミンの製造 :

【 1 1 2 8】

【化 2 9 4】



【 1 1 2 9 】

2 - クロロ - 4 - アミノピリジン (2 . 2 9 g 、 1 7 . 8 m m o l) とピロリジン (5 . 0 m L) の混合物を、マイクロ波反応器中で、200 で10分間加熱した。室温に冷却した後、固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した (1 0 m L × 3) 。濾過ケーキを K_2CO_3 水溶液に溶解させ、 CH_2Cl_2 で抽出した (4 0 m L × 3) 。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、(2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミンを得た (2 . 3 0 g 、 収率 7 9 %) 。

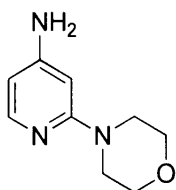
10

【 1 1 3 0 】

実施例 1 3 7 . 2 - モルホリノピリジン - 4 - アミンの調製 :

【 1 1 3 1 】

【化 2 9 5】



20

【 1 1 3 2 】

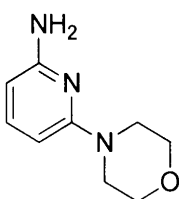
2 - モルホリノピリジン - 4 - アミンは、2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【 1 1 3 3 】

実施例 1 3 8 . 6 - モルホリノピリジン - 2 - アミンの製造 :

【 1 1 3 4 】

【化 2 9 6】



30

【 1 1 3 5 】

6 - モルホリノピリジン - 2 - アミンは、2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

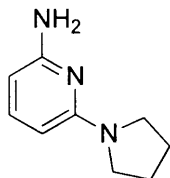
40

【 1 1 3 6 】

実施例 1 3 9 . 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

【 1 1 3 7 】

【化297】



【1138】

6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミンは、2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

10

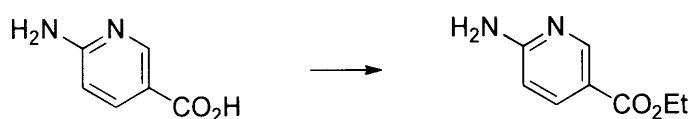
【1139】

実施例140. (S)-5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンの調製:

工程1. エチル6-アミノニコチネートの合成:

【1140】

【化298】



20

【1141】

2-アミノ-5-ピリジンカルボン酸(150.0g、1.09mol)のエタノール(2L)溶液に、0の塩化チオニル(259.0g、2.18mol)を加えた。混合物を12時間還流加熱した。溶媒を減圧下で除去した。飽和Na₂CO₃水溶液を加えてpHを9に調整し、生じた固体を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させ、エチル6-アミノニコチネートを得た(160.0g、収率88%)。

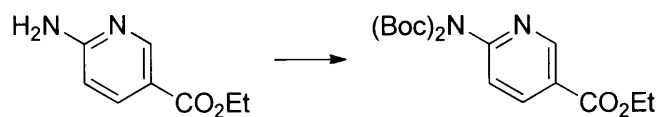
【1142】

工程2. エチル6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ニコチネートの合成:

30

【1143】

【化299】



【1144】

エチル6-アミノニコチネート(160.0g、963mmol)のt-BuOH(1.7L)およびアセトン(560mL)中の溶液に、DMAP(2.38g、19.1mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(420.0g、1.92mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、ヘキサン/ジクロロメタン(2.5L、3:1)を加えた。混合物を2時間-20に冷却した。固体を濾過により回収し、真空中で乾燥させ、エチル6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ニコチネートを得た(300.0g、収率85%)。

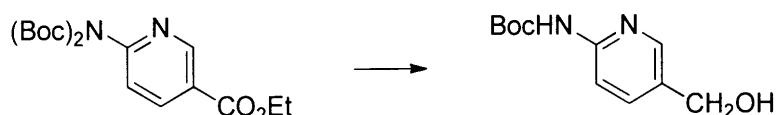
40

【1145】

工程3. tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルカルバメートの合成:

【1146】

【化300】



【1147】

エチル6-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ニコチネート(300.0g、819mmol)のTHF(1.2L)中の撹拌されている溶液に、THF(3L)中のLiAlH₄(57.6g、1.51mol)を0で30分かけて加えた。反応混合物を6時間撹拌し、H₂O(30.0mL)および10%NaOH溶液(60.0mL)を加えた。固体を濾過により除去し、濾液を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(DCM:MeOH=40:1)、tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルカルバメートを得た(85.0g、収率46%)。

10

【1148】

工程4. tert-ブチル5-(クロロメチル)ピリジン-2-イルカルバメートの合成:

【1149】

【化301】



20

【1150】

tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イルカルバメート(85.0g、379mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(296.0g、2.27mol)のTHF(850mL)溶液に、メタンスルホニルクロリド(130.0g、1.14mol)を0で30分かけて加えた。混合物を12時間室温で撹拌し、次いでH₂Oで洗浄し(2×100mL)、Na₂SO₄で乾燥させた。混合物を濃縮し、粗製の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)、tert-ブチル5-(クロロメチル)ピリジン-2-イルカルバメートを得た(30.0g、収率63%)。

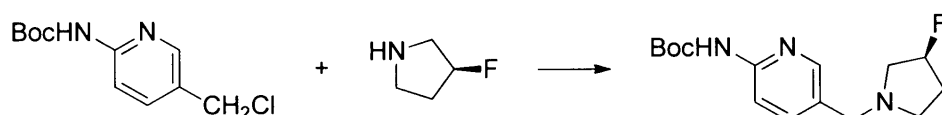
30

【1151】

工程5.(S)-tert-ブチル5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イルカルバメートの合成:

【1152】

【化302】



40

【1153】

tert-ブチル5-(クロロメチル)ピリジン-2-イルカルバメート(9.5g、39.1mmol)、(S)-3-フルオロピロリジン(4.19g、47.0mmol)、炭酸カリウム(16.2g、117mmol)およびヨウ化ナトリウム(0.59g、3.91mmol)のDMF(150mL)中の混合物を60で2時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。H₂O(250mL)を加え、生じた固体を濾過により回収し、H₂Oですすぎ、乾燥させ、(S)-tert-ブチル5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イルカルバメートを得た(7

50

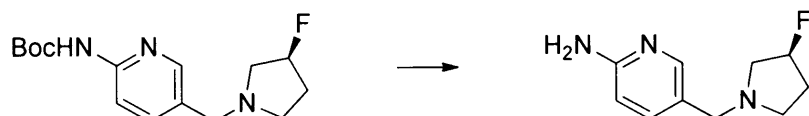
. 0 g、収率 61%)。

【1154】

工程 6 . (S) - 5 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミンの合成 :

【1155】

【化303】



10

【1156】

(S) - tert - ブチル 5 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イルカルバメート (7 . 0 g、23 . 7 mmol) のジクロロメタン (70 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (TFA) (15 . 5 g、142 mmol) を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、飽和 Na_2CO_3 水溶液を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し (S) - 5 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミンを得た (4 . 50 g、収率 97%)。

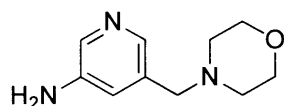
【1157】

実施例 141 . 5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - アミンの調製 :

20

【1158】

【化304】



【1159】

5 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - アミンは、(S) - 5 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

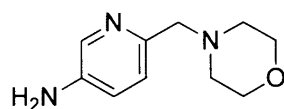
30

【1160】

実施例 142 . 6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - アミンの調製 :

【1161】

【化305】



【1162】

6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - アミンは、(S) - 5 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

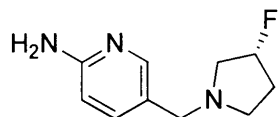
40

【1163】

実施例 143 . (R) - 5 - ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

【1164】

【化306】



【1165】

(R)-5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンは、(S)-5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

10

【1166】

実施例144. 2-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-アミンの調製:

工程1. 2-クロロアセトイミドアミド二塩酸塩の合成:

【1167】

【化307】



【1168】

2-クロロアセトニトリル(300.0g、4.0mol)を、ナトリウム(10.0g、0.43mol)のメタノール(1000mL)溶液に加え、温度を20より低く維持した。混合物を室温で2時間攪拌した。NH₄Cl(234.0g、4.37mol)を5バッチで加え、攪拌をさらに2時間続けた。溶媒を除去し、2-クロロアセトイミドアミド二塩酸塩(525.0g、収率79%)を与え、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

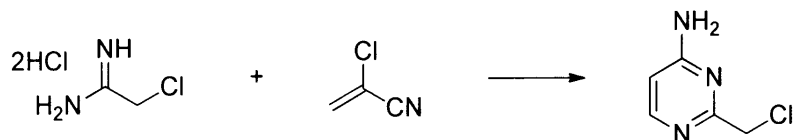
20

【1169】

工程2. 2-(クロロメチル)ピリミジン-4-アミンの合成:

【1170】

【化308】



30

【1171】

2-クロロアセトイミドアミド二塩酸塩(250.0g、1.51mol)、2-クロロアクリロニトリル(171.0g、1.95mol)、およびトリエチルアミン(490.0g、4.8mol)の無水エタノール(600mL)溶液を30分間還流加熱した。溶媒を真空中で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(DCM MeOH=30:1)、2-(クロロメチル)ピリミジン-4-アミンを得た(39.0g、収率18%)。

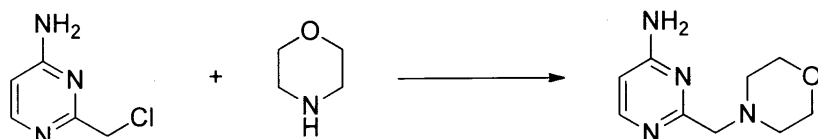
40

【1172】

工程3. 2-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-アミンの合成:

【1173】

【化309】



【1174】

2-(クロロメチル)ピリミジン-4-アミン(30.0g、209mmol)、モルホリン(23.7g、272mmol)およびトリエチルアミン(42.3g、418mmol)の無水エタノール(250mL)溶液を16時間還流加熱した。溶媒を真空中で除去し、メタノール(400mL)、H₂O(100mL)、および重炭酸ナトリウム(25.0g)を加えた。攪拌を30分間続けた。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し(ジクロロメタン:メタノール:トリエチルアミン=100:8:0.5)、2-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-アミンを得た(25.0g、収率62%)。

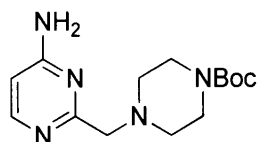
10

【1175】

実施例145. tert-ブチル4-((4-アミノピリミジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製:

【1176】

【化310】



20

【1177】

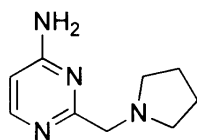
tert-ブチル4-((4-アミノピリミジン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートは、2-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

【1178】

実施例146. 2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリミジン-4-アミンの調製:

【1179】

【化311】



30

【1180】

2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリミジン-4-アミンは、2-(モルホリノメチル)ピリミジン-4-アミンについて報告されたものに類似の方法により調製した。

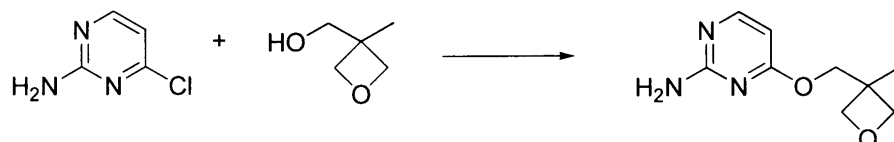
40

【1181】

実施例147. 4-((3-メチルオキサタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンの調製:

【1182】

【化312】



【1183】

NaH (1.23 g, 0.03 mol) をペンタンで洗浄し、真空下で15分間乾燥させた。THF (10 mL) をN₂下フラスコに加え、混合物を撹拌した。これに、(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール (3.15 g, 0.03 mmol) を滴加した。10 mL のTHF を室温に加え、固体をこそげおとして撹拌を促進した。高密度な混合物を室温で1時間撹拌した。4-クロロピリミジン-2-アミン (2.0 g, 0.02 mol) のTHF中のスラリーを反応物に加え、15時間還流した。室温に冷却した後、H₂O (100 mL) を加え、水層をEtOAcで抽出した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (0-100% EtOAc + ペンタン)。回収した物質をジエチルエーテルに溶解させ、分離した固体を濾過により単離し、4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンを得た (1.9 g, 65%)。MS (ESI)、C₉H₁₃N₃O₂ の計算値 195.1、測定値 196.0 [M+H]。

10

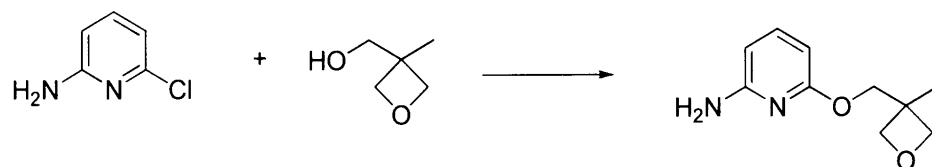
【1184】

実施例 148. 6-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンの調製：

20

【1185】

【化313】



【1186】

6-クロロピリジン-2-アミン (2.57 g, 20 mmol)、(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノール (2.04 g, 20.0 mmol)、およびNaOH (8.0 g, 0.3 mol) に、30 mL のトルエンを加えた。混合物をN₂下で48時間還流加熱した。室温に冷却した後、H₂O (40 mL) を加え、層を分離し、有機層をH₂O (15 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した後、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、6-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンを得た (2.1 g, 54%)。MS (ESI)、C₁₀H₁₄N₂O₂ の計算値 194.11、測定値 195.2 [M+H]。

30

【1187】

実施例 149. 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-4-アミンの調製：

40

【1188】

【化314】



【1189】

50

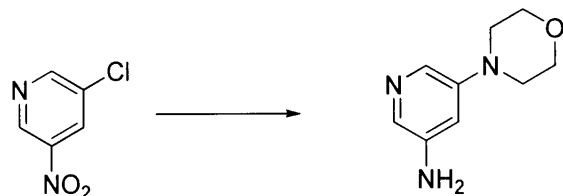
2 - ブロモピリジン - 4 - アミン (6 8 0 . 0 m g 、 3 . 9 4 m m o l) を 1 0 m L のジオキサニに、2, 2, 2 - トリフルオロエタノール (1 . 5 6 g 、 1 5 . 6 m m o l) 、水素化ナトリウム (3 7 3 . 0 m g 、 1 5 . 6 m m o l) と共に溶解させた。生じた反応混合物を 1 5 時間還流しながら攪拌し、室温に冷却し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィにより精製し (E t O A c : 石油エーテル (1 : 1 0)) 、2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - アミンを得た (5 0 0 . 0 m g 、 6 6 . 2 %) 。 M S (E S I) 、 C ₇ H ₇ F ₃ N ₂ O の計算値 1 9 2 . 0 5 。

【 1 1 9 0 】

実施例 1 5 0 . 5 - モルホリノピリジン - 3 - アミンの調製 :

【 1 1 9 1 】

【 化 3 1 5 】



【 1 1 9 2 】

5 - モルホリノピリジン - 3 - アミンを、5 - モルホリノピリジン - 2 - アミンの合成について上述された同じ 2 工程手順を利用して、3 - クロロ - 5 - ニトロピリジンから調製した。

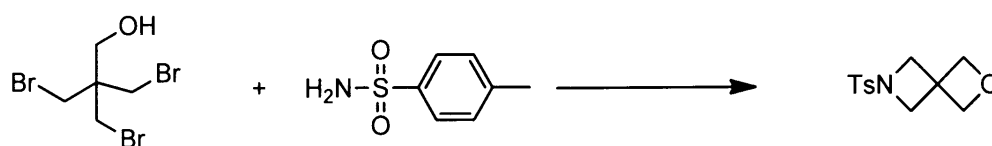
【 1 1 9 3 】

実施例 1 5 1 . 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミンの調製 :

工程 1 . 6 - トシル - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンの合成 :

【 1 1 9 4 】

【 化 3 1 6 】



【 1 1 9 5 】

KOH (3 3 . 2 g 、 0 . 5 9 m o l) および p - トシルアミド (3 7 . 9 g 、 0 . 2 2 m o l) の 6 0 0 m L のエタノール中の溶液に、3 - ブロモ - 2 , 2 - ビス (ブロモメチル) プロパン - 1 - オール (6 0 . 1 g 、 0 . 1 9 m o l) を室温に加え、反応混合物を 9 0 時間還流加熱した。溶媒を蒸発により除去し、5 0 0 m L の 1 M KOH を加え、白色の懸濁液を室温でさらに 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、洗浄水が中性になるまで、白色の濾過ケーキを水ですすいだ。濾過ケーキを高真空下で乾燥させ、1 0 m o l % のトシルアミドを含む 3 0 . 5 5 g の生成物を白色固体として得た。純粋な 6 - トシル - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンの全体的な収率を計算し 2 7 . 4 g (5 8 %) であった。M S (E S I) 、 C _{1 2} H _{1 5} N O ₃ S の計算値 : 2 5 3 . 3 。

【 1 1 9 6 】

工程 2 . 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンオキサレートの合成 :

【 1 1 9 7 】

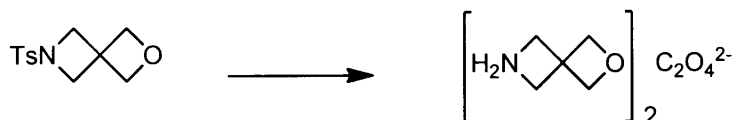
10

20

30

40

【化317】



【1198】

6 - トシル - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (7 . 3 0 g 、 2 8 . 8 m o l) およびマグネシウム (4 . 9 g 、 0 . 2 m o l) を、メタノール (5 0 0 m L) 中で1時間超音波処理した。ほとんどすべての溶媒を、ロータリーエバポレーターで灰色の反応混合物から除去し、粘性の灰色の残渣を得た。ジエチルエーテル (5 0 0 m L) および硫酸ナトリウム (1 5 . 0 g) を加え、生じた薄灰色の混合物を30分間激しく攪拌してから濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、エタノール (およそ 1 m L) に溶解させた無水シュウ酸 (1 . 3 g 、 1 4 . 4 m o l) を有機相に加えた。濃い白色の沈殿物が直ちに形成した。それを濾去し、真空下で乾燥させ、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンオキサレート 3 . 3 7 g (8 1 %) を非晶質の白色固体として得た。

10

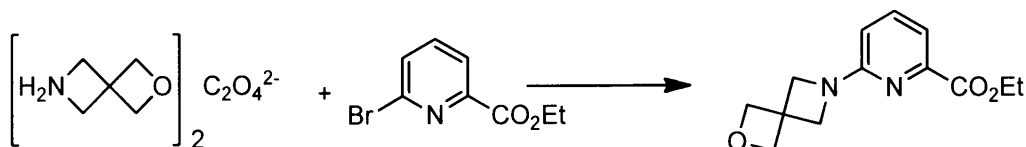
【1199】

工程3 . エチル 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピコリネートの合成：

20

【1200】

【化318】



【1201】

2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタンオキサレート (2 0 g 、 0 . 2 3 m o l) 、エチル 6 - ブロモピコリネート (5 6 . 9 g 、 0 . 2 5 m o l) 、および K_2CO_3 (6 2 g 、 0 . 4 5 4 m o l) を DMSO (1 0 0 m L) に溶解させた。懸濁液を 1 4 0 に加熱した。室温に冷却した後、反応物を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機層を蒸発乾固させ、生成物をゲルシリカ (gel silica) で精製し、エチル 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピコリネートを得た (7 . 2 g 、 3 0 %) 。 MS (ESI) 、 $C_{13}H_{16}N_2O_3$ の計算値：248.1。

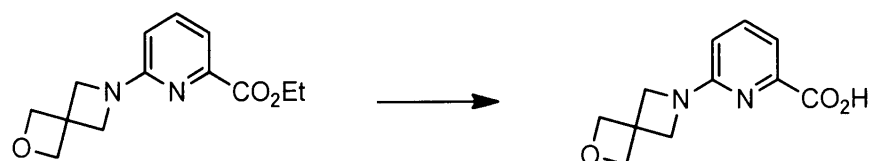
30

【1202】

工程4 . 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピコリン酸の合成：

【1203】

【化319】



【1204】

エチル 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピコリネート (7 . 2 g 、 0 . 0 3 m o l) をジオキサン (5 0 m L) に溶解させ、水 (5 0 m L)

50

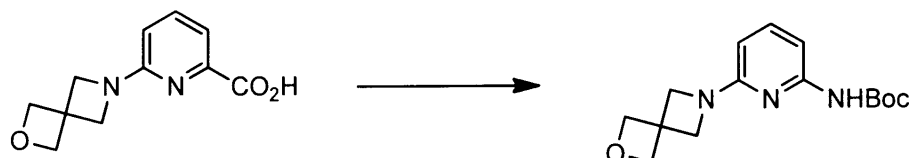
中のNaOH(2.3g、0.06mol)を加えた。懸濁液を50で約2時間撹拌した。溶媒を除去し、水(50mL)を加えた。pHを5に調整し、6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピコリン酸を得た(4.5g, 70%)。MS(ESI)、 $C_{11}H_{12}N_2O_3$ の計算値: 220.1、測定値: 221.2 [M+H]。

【1205】

工程5. tert-ブチル(6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)カルバメートの合成:

【1206】

【化320】



10

【1207】

6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピコリン酸(4.4g、0.02mol)のt-BuOH(50mL)溶液に、 Et_3N (2.4g、0.02mol)およびDPPA(6.6g、0.024mol)を加えた。混合物を一晩還流した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル(6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)カルバメートを得た(4.0g, 70%)。

20

【1208】

工程6. 6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-アミンの合成:

【1209】

【化321】



30

【1210】

tert-ブチル(6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(4.4g、0.015mol)のDCM(50mL)溶液に、 CF_3COOH (20mL)を加えた。混合物を室温で約4時間撹拌した。溶媒を除去し、 CH_3CN (50mL)を加えた。pHを7に調整した。揮発物を蒸発させた後、6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-アミンは、シリカゲルカラム(2.05g、70%)での精製により得られた通りであった。MS(ESI)、 $C_{10}H_{13}N_3O$ の計算値: 191.1、測定値: 192.2 [M+H]。

40

【1211】

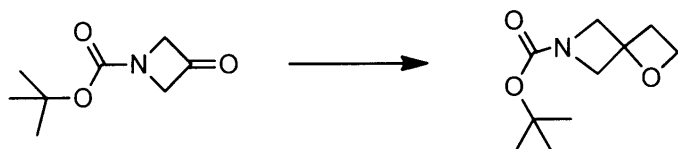
実施例152. N-(6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミドの調製

工程1. tert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレートの合成:

【1212】

50

【化322】



【1213】

トリメチルスルホキソニウムヨード(80g、0.37mol)の乾燥tert-BuOH(1.4L)中の懸濁液に、50℃でカリウムtert-ブトキシド(41.3g、0.37mmol)を加えると、混合物が濁った懸濁液になった。混合物をその温度で1.5時間攪拌し、その後tert-ブチル3-オキサゼチジン-1-カルボキシレート(25.0g、0.15mmol)を加えた。懸濁液を50℃で48時間攪拌した。それを室温に冷却し、混合物を飽和NH₄Cl水溶液(30mL)とEtOAc(50mL)の間で分配した。相を分離し、水相をEtOAcで抽出した(50mL)。合わせた有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによる精製の後(ヘキサン:EtOAc 2:1 0:1勾配)、tert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレートが得られた(8.0g、28%)。MS(ESI)、C₂₄H₁₉F₃N₆O₂の計算値:199.1。

10

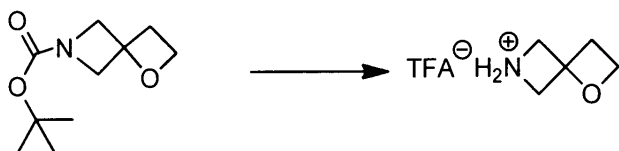
【1214】

工程2.1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンTFA塩の合成:

20

【1215】

【化323】



【1216】

tert-ブチル1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート(3.0g、15.06mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(34.3g、301mmol)を加え、混合物を20℃で30分間攪拌した。揮発物を真空中で除去した。残渣1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンTFA塩を、さらに精製せずに使用した(2.5g、85%)。

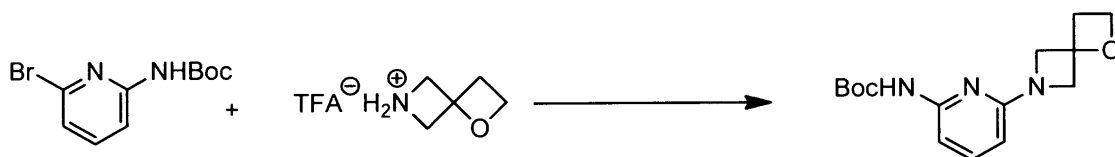
30

【1217】

工程3.tert-ブチル(6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)カルバメートの合成:

【1218】

【化324】



40

【1219】

tert-ブチル6-ブロモピリジン-2-イルカルバメート(8.18g、30.0mmol)、1-オキサ-6-アゾニアスピロ[3.3]ヘプタン(3.0g、30.0mmol)、DPPF(1.66g、3.00mmol)、Pd(OAc)₂(0.34

50

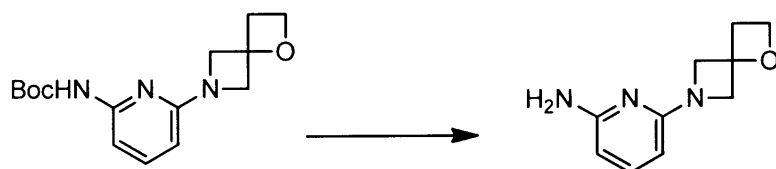
g、1.5 mmol)、および Cs_2CO_3 (19.5 g、59.9 mmol) の 50 mL のトルエン中の混合物を、密封した管の中で 5 時間 120 に加熱し、冷却した。溶媒の蒸発後、tert-ブチル(6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イル)カルバメートが、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより得られた(2.7 g、23%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ の計算値：291.2。

【1220】

工程 4.6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-アミンの合成：

【1221】

【化325】



【1222】

tert-ブチル6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-イルカルバメート(2.0 g、6.86 mmol)の20 mLの塩化メチレン中の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(7.83 g、68.6 mmol)を室温で加えた。混合物をさらに1時間攪拌し、50 mLの飽和 Na_2CO_3 水溶液を加えた。有機相を分離し、濃縮した。6-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン-2-アミンが、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより得られた(900.0 mg、69%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ の計算値：191.1、測定値：192.2。

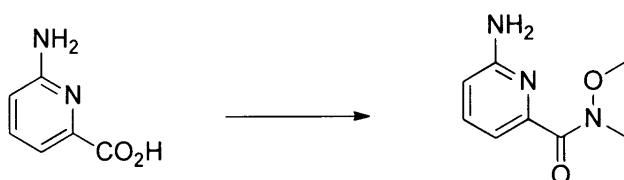
【1223】

実施例 153.6-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンの調製

工程 1: 6-アミノ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドの合成

【1224】

【化326】



【1225】

6-アミノピコリン酸(10.0 g、72.5 mmol)のアセトニトリル(150 mL)中のスラリーに、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(8.52 g、87.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(11.8 g、87.0 mmol)、N-(3-ジメチルアミノ)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(16.7 g、87.0 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(37.7 mL、217 mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空中で除去した。残渣を1N NaOH と酢酸エチルの間で分配し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残った残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(0.1%トリエチルアミンを含む酢酸エチル)、6-アミノ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを得た(4.30 g、23.7 mmol、収率33%)。MS (ESI)、 $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ の計算値：181.1。

【1226】

10

20

30

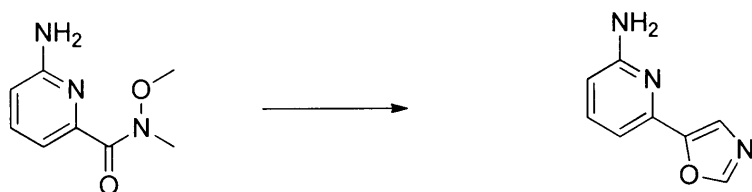
40

50

工程 2 : 6 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成

【 1 2 2 7 】

【 化 3 2 7 】



【 1 2 2 8 】

水素化アルミニウムリチウム (1 . 0 8 g 、 2 8 . 5 m m o l) を、 6 - アミノ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミド (4 . 3 0 g 、 2 3 . 7 m m o l) の T H F (3 0 m L) 溶液に加えた。反応物を室温で 9 0 分間撹拌した。酢酸エチル (3 0 m L) をゆっくりと加え、反応物を濾過し、濾液をとって、溶媒を全て真空中で除去し、6 - アミノピコリンアルデヒドを与え、それを粗製物のままで (taken on crude) 次の工程に採用した。

【 1 2 2 9 】

上記アルデヒドのメタノール (2 0 m L) 溶液に、 p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (1 3 . 9 g 、 7 1 . 2 m m o l) および炭酸カリウム (1 9 . 4 g 、 1 4 0 m m o l) を加えた。反応物を還流状態で 2 時間撹拌し、次いで、溶媒を全て真空中で除去した。残渣を酢酸エチル (1 5 0 m L) と水 (7 0 m L) の間で分配した。有機層をブライ

ンで洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残った残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (ジクロロメタン中 1 0 % メタノール) 、 6 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンを得た (2 . 0 0 g 、 1 2 . 4 m m o l 、 2 工程で収率 5 2 %) 。 M S (E S I) 、 $C_8H_{11}N_3O_2$ の計算値 : 1 6 1 . 0 6

。

【 1 2 3 0 】

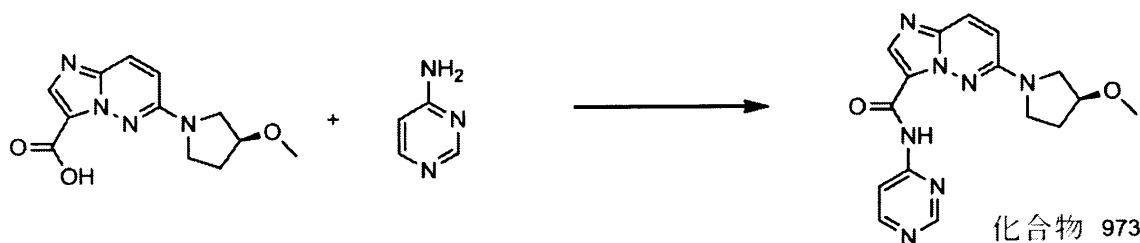
4 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンを、 6 - アミノ - N - メトキシ - N - メチルピコリンアミドを 2 - アミノイソニコチン酸に替えることにより、 6 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミンについて上述された同じ手順に従って調製した。

【 1 2 3 1 】

実施例 1 5 4 . (S) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 9 7 3) の調製

【 1 2 3 2 】

【 化 3 2 8 】



【 1 2 3 3 】

(S) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (1 0 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 H A T U (2 9 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 および D I E A (0 . 1 2 m L 、 0 . 8 2 m m o l) の乾燥 D C M (5 m L) 中の混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで減圧下で蒸発乾固させ、生じた残渣を次の工程に直接使用した。別なフラスコで、ピリミジン - 4 - アミン (4 0 m g 、 0 . 4 2 m

10

20

30

40

50

mol) を、乾燥 THF (5 mL) 中の NaH (64 mg、2.6 mmol) で 30 分間処理し、上記のとおり調製した粗製の活性エステルを加え、さらに 2 時間攪拌し、冷水を注意深く加え、次いで酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を分取 TLC (DCM : MeOH = 25 : 1) により精製し、(S) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た (12.6 mg、収率 10%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 (m/z) : 339.14。

【1234】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、ピリミジン - 4 - アミンを適切なアミン部分に替えることにより、種々の (S) - 6 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) - N - (置換) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

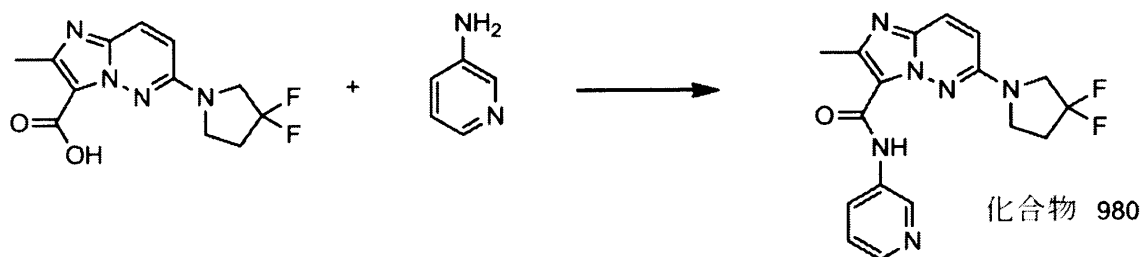
10

【1235】

実施例 155. 6 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 980) の調製

【1236】

【化329】



20

【1237】

6 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボン酸 (100 mg、0.35 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解させた。HATU (269 mg、0.7 mmol) を加えた。2 分間攪拌した後、3 - アミノピリジン (66 mg、0.7 mmol) およびピリジン (0.5 mL) を加えた。反応物を、圧力管中で、100 で 17 時間加熱した。室温に冷却した後、水を加えた。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、粗生成物を HPLC またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した (収量 35 mg、25%)。MS (ESI)、 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ の計算値 (m/z) : 358.14、測定値 359.1 [M+H]。

30

【1238】

この一般的なカップリング手順を利用すれば、3 - アミノピリジン を適切なアミン部分に替えることにより、種々の 6 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (置換) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

40

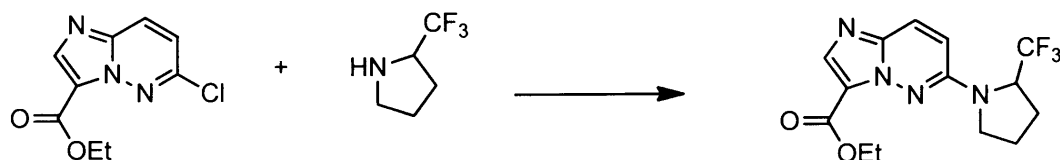
【1239】

実施例 156. N - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキサミド (化合物 966) の調製 :

工程 1 : エチル 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - カルボキシレートの合成 :

【1240】

【化330】



【1241】

エチル6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレート(600 mg、2.66 mmol)および2-(トリフルオロメチル)ピロリジン(1 g、7.19 mmol)を、密封した管中で、173 で16時間加熱した。室温に冷却した後、水(100 mL)を加えた。水層を酢酸エチルで抽出した(2×100 mL)。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチル6-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキシレートを得た(270 mg、30%)。MS(ESI)、C₁₄H₁₅F₃N₄O₂の計算値(m/z): 328.1。

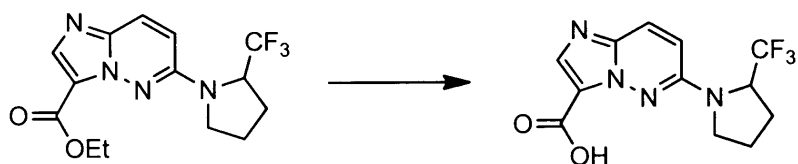
10

【1242】

工程2: 6-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の合成:

【1243】

【化331】



20

【1244】

6-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸を、上述の(S)-6-(3-フルオロピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸の製造に利用した同じ手順を利用して調製した(収率85%)。MS(ESI)、C₁₂H₁₁F₃N₄O₂の計算値(m/z): 300.08。

30

【1245】

この一般的な手順とそれに続いて標準的なエステル加水分解を利用すれば、(S)-6-(2-メチルピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボン酸も調製できるだろう。

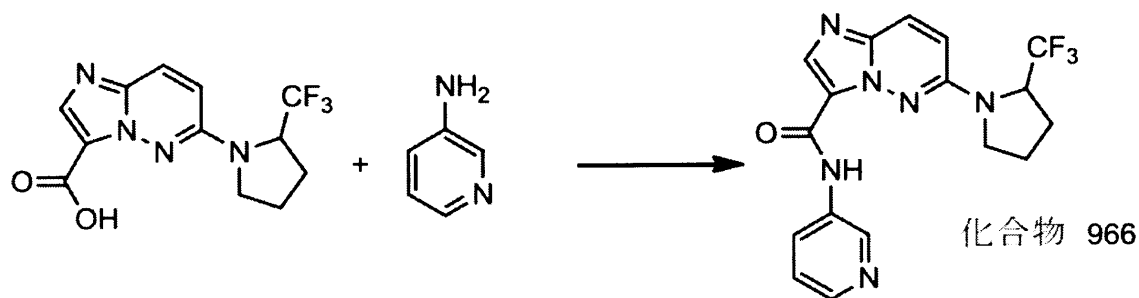
【1246】

工程3: N-(ピリジン-3-イル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-カルボキサミド(化合物966)の合成:

40

【1247】

【化 3 3 2】



10

【 1 2 4 8】

N - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを、上述の(S) - 6 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - N - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドの製造に利用した同じ手順を利用して調製した(収率89%)。MS(ESI)、 $C_{17}H_{15}F_3N_6O$ の計算値(m/z) : 376.1、測定値377.1[M+H]。

【 1 2 4 9】

この一般的手順を利用すれば、3 - アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々のN - (置換) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

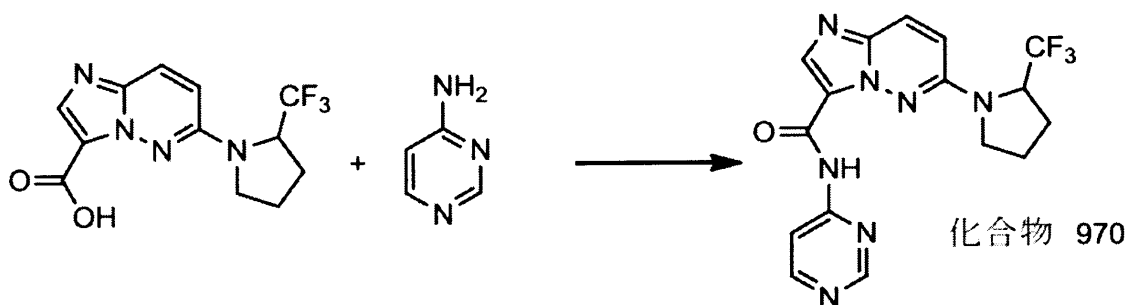
20

【 1 2 5 0】

実施例 157 . N - (ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミド(化合物970)の調製 :

【 1 2 5 1】

【化 3 3 3】



30

【 1 2 5 2】

カルボキシジイミダゾール(33mg、0.2mmol)を圧力管に入れ、ジオキサン(1mL)に溶解させた。6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボン酸(50mg、0.167mmol)のDMA(1mL)溶液を加え、15時間100 に加熱した。室温に冷却した後、2 - アミノピリミジン(48mg、0.501mmol)を加えた。100 で2日間加熱を続けた。室温に冷却した後、水(20mL)を加えると、固体が分離した。固体を濾過により分離し、MeOHに溶解させて、加熱し、再び濾過し、N - (ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 3 - カルボキサミドを得た(29mg、46%)。MS(ESI)、 $C_{16}H_{14}F_3N_7O$ の計算値(m/z) : 377.1、測定値378.1[M+H]。

40

【 1 2 5 3】

実施例 158 . N - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド(化合物94

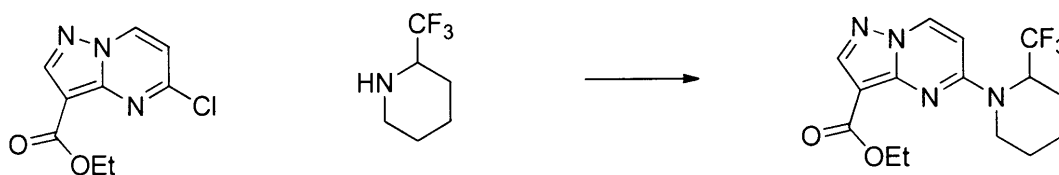
50

5) の調製:

工程 1) エチル 5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート の合成 :

【 1 2 5 4 】

【 化 3 3 4 】



10

【 1 2 5 5 】

エチル 5 - クロロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (6 0 0 m g 、 2 . 6 6 m m o l) の 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン (2 . 5 m L) 中 の 懸濁液を、密封した管の中で、125 で 1 2 時間加熱した。室温に冷却した後、粗製の残渣を、ペンタン / E t O A c (2 0 - 1 0 0 %) で溶離させる M P L C により精製し、エチル 5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートを得た (5 7 5 m g 、 6 3 % 収率) 。 M S (E S I) 、 C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ (m / z) : 3 4 2 . 1 3 。

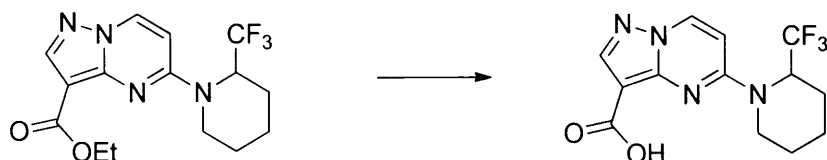
【 1 2 5 6 】

20

工程 2) 5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸 の合成 :

【 1 2 5 7 】

【 化 3 3 5 】



30

【 1 2 5 8 】

L i O H (8 1 m g 、 3 . 3 6 m m o l) の H ₂ O (1 . 5 m L) 溶液を、エチル 5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートカルボキシレート (5 7 5 m g 、 1 . 6 8 m m o l) および L i O H (8 1 m g 、 3 . 3 6 m m o l) の T H F / M e O H (9 . 5 m L 、 1 : 1) 溶液に加え、室温で 1 2 時間撹拌した。H ₂ O (3 m L) を加え、混合物を 6 5 で 3 時間加熱した。混合物を濃縮し、H ₂ O を加え、p H を 2 に調整した。混合物を C H ₂ C l ₂ で抽出し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮した。粗生成物をヘプタン / E t O A c から再結晶化し、5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸を得た (4 2 9 m g 、 8 1 % 収率) 。 M S (E S I) 、 C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂ の計算値 (m / z) : 3 1 4 . 1 0 。

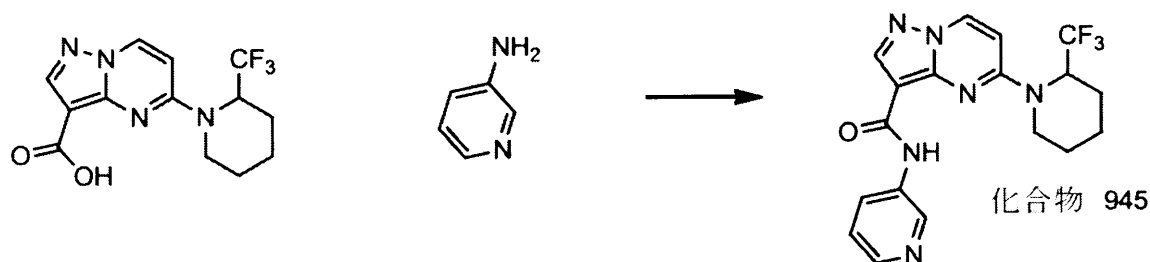
40

【 1 2 5 9 】

工程 3) N - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 9 4 5) の合成 :

【 1 2 6 0 】

【化336】



【1261】

5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (50 mg、0.16 mmol)、3 - アミノピリジン (30 mg、0.32 mmol)、ピリジン (40 μL mg、0.48 mmol)、および HATU (73 mg、0.19 mmol) の CH₃CN (10 mL) 中の混合物を 16 時間還流加熱した。混合物をブラインに注ぎ、CH₂Cl₂ で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物を、CH₂Cl₂ / MeOH (0 - 5%) で溶離させる MPLC で精製し、次いでヘプタン / EtOAc から再結晶化し、N - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを得た (48 mg、収率 77%)。MS (ESI)、C₁₈H₁₇F₃N₆O の計算値 (m/z) : 390.14, 測定値 : 391.1 [M+H]。

10

20

【1262】

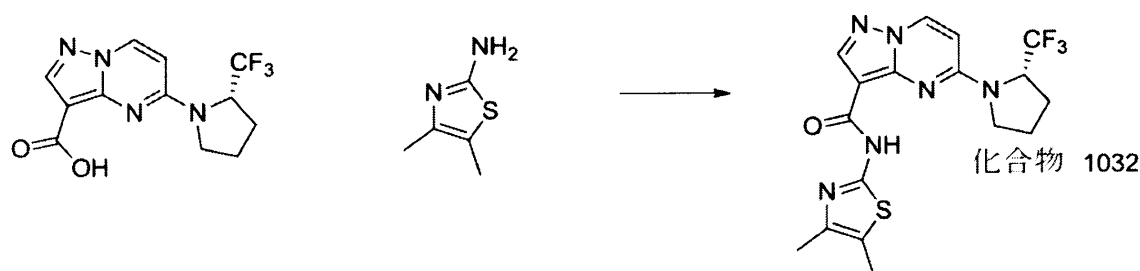
この一般的手順を利用すれば、3 - アミノピリジンを適切なアミンに替えることにより、種々の N - (置換) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを調製できるだろう。

【1263】

実施例 159 . (S) - N - (4,5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1032) の調製 :

【1264】

【化337】



30

【1265】

(S) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボン酸 (80 mg、0.27 mmol)、HATU (203 mg、0.53 mmol)、および DIEA (0.2 mL) の CH₂Cl₂ (15 mL) 中の混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で室温で乾固まで濃縮し、次の工程で直接使用した。別なフラスコで、4,5 - ジメチルチアゾール - 2 - アミン (88 mg、0.53 mmol) を、乾燥 THF 中の NaH (> 2 当量) により 15 分間処理し、上記の粗製の活性化エステルを加えた。さらに 1 時間攪拌を続け、氷水を注意深く加え、次いで CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、分取 TLC (CH₂Cl₂ / MeOH、25 : 1) により精製し、(S) - N - (4,5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン - 3 - カルボキサミドを得

40

50

た(28mg、収率23%)。MS(ESI)、 $C_{17}H_{17}F_3N_6O_5$ の計算値(m/z): 410.11, 測定値: 411.0 [M+H]。

【1266】

この一般の手順を利用すれば、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミンを適切なアミンに替えることにより、種々のN-(置換)-5-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを調製できるだろう。

【1267】

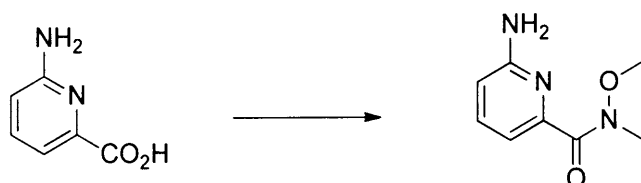
実施例160 6-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンの調製:

工程1: 6-アミノ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドの合成:

10

【1268】

【化338】



【1269】

6-アミノピコリン酸(10.0g、72.5mmol)のアセトニトリル(150mL)中のスラリーに、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(8.52g、87.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(11.8g、87.0mmol)、N-(3-ジメチルアミノ)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(16.7g、87.0mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(37.7mL、217mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空中で除去した。残渣を1N NaOHと酢酸エチルの間で分配し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残った残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(0.1%トリエチルアミンを含む酢酸エチル)、6-アミノ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを得た(4.30g、23.7mmol、収率33%)。MS(ESI)、 $C_8H_7N_3O$ の計算値: 181.1。

20

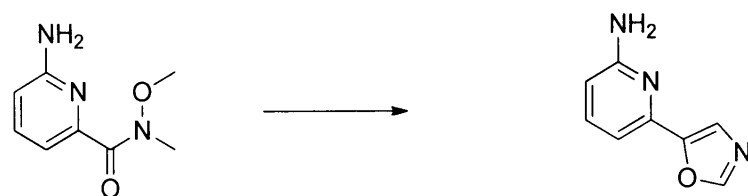
30

【1270】

工程2: 6-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンの合成:

【1271】

【化339】



40

【1272】

水素化アルミニウムリチウム(1.08g、28.5mmol)を、6-アミノ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド(4.30g、23.7mmol)のTHF(30mL)溶液に加えた。反応物を室温で90分間攪拌した。酢酸エチル(30mL)をゆっくりと加え、反応物を濾過し、濾液をとって、溶媒を全て真空中で除去し、6-アミノピコリンアルデヒドを与え、これを粗製物のままで次の工程に採用した。上記アルデヒドのメタノール(20mL)溶液に、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(13.9g、71.2mmol)および炭酸カリウム(19.4g、140mmol)を加えた。反応物を還流状態で2時間攪拌し、次いで全ての溶媒を真空中で除去した。残渣を酢酸エチル(150mL)と水(70mL)の間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸

50

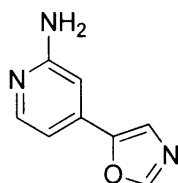
ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残った残渣をフラッシュクロマトグラフィにより精製し（ジクロロメタン中10%メタノール）、6-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンを得た(2.00g、12.4mmol、2工程で収率52%)。MS(ESI)、 $C_8H_{11}N_3O_2$ の計算値：161.06。

【1273】

4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン

【1274】

【化340】



10

を、上記と同じ手順に従って調製した。

【1275】

実施例160 生物学的活性

質量分析法系のアッセイを利用して、SIRT1活性の調節因子を特定した。TAMRA系アッセイは、以下の20アミノ酸残基を有するペプチドを利用した：Ac-EE-K (ビオチン)-GQSTS^HSK(Ac)NleSTEG-K(5TMR)-EE-NH₂(配列番号1)、ここでK(Ac)はアセチル化リジン残基であり、Nleはノルロイシンである。ペプチドを、C末端でフルオロフォア5TMR(励起540nm/発光580nm)により標識した。ペプチド基質の配列は、p53に基づき、いくつかの修飾があった。さらに、前記配列に天然に存在するメチオニン残基をノルロイシンに替えたが、その理由は、メチオニンは合成および精製の間酸化を受けやすくなり得るからである。Trp系アッセイは、以下のアミノ酸残基を有するペプチドを利用した：Ac-R-H-K-K(Ac)-W-NH₂(配列番号2)。

20

【1276】

TAMRA系質量分析アッセイは、下記の通り実施した：0.5μMペプチド基質および120μMのNAD⁺を、反応緩衝剤(50mM Tris-アセレートpH 8、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM MgCl₂、5mM DTT、0.05%BSA)中で、10nMのSIRT1と共に25で25分間インキュベートした。Sirt1遺伝子をT7プロモーター含有ベクター中にクローニングして、それを形質転換してBL21(DE3)細菌細胞中で発現させて、SIRT1タンパク質を得た。試験化合物を、種々の濃度でこの反応混合物に加え、生じた反応物を測定した。SIRT1との25分間のインキュベーションの後、10μLの10%ギ酸を加えて、反応を停止させた。生じた反応物を密封し、後の質量分析のために凍結した。サーチイン媒介性NAD依存性脱アセチル化反応により形成した脱アセチル化された基質ペプチドの量(あるいは、生成したO-アセチル-ADP-リボース(OAADPR)の量)の決定により、試験化合物のない対照反応に対する、種々の濃度の試験化合物の存在下での相対的なSIRT1活性の正確な測定が可能であった。

30

40

【1277】

Trp質量分析法アッセイは下記の通り実施した。0.5μMのペプチド基質および120μMのNAD⁺を、反応緩衝剤(50mM HEPES pH 7.5、1500mM NaCl、1mM DTT、0.05%BSA)中で、10nMのSIRT1と共に25で25分間インキュベートした。Sirt1遺伝子をT7プロモーター含有ベクター中にクローニングして、それをBL21(DE3)細菌細胞中で発現させ、以下に詳述する通り精製してSIRT1タンパク質を得た。試験化合物を、種々の濃度でこの反応混合物に加え、生じた反応物を測定した。SIRT1との25分間のインキュベーション

50

の後、 $10\ \mu\text{L}$ の 10% ギ酸を加えて、反応を停止させた。生じた反応物を密封し、後の質量分析のために凍結した。SIRT1との 25 分のインキュベーションの後、 $10\ \mu\text{L}$ の 10% ギ酸を加えて反応を停止させた。生じた反応物を密封して、後の質量分析のために凍結した。次いで、試験化合物のない対照反応に対して種々の濃度の試験化合物の存在下でNAD依存性サーチュイン脱アセチル化反応により形成したO-アセチル-ADP-リボース(OAADPR)の量(あるいは、生成した脱アセチル化されたTrpペプチドの量)の測定により、相対的なSIRT1活性を決定した。試験薬剤がSIRT1による脱アセチル化を活性化した程度は、 $EC_{1.5}$ (すなわち、試験化合物のない対照に対して 50% SIRT1活性を増加させるのに要する化合物の濃度)、および最大活性化パーセント(すなわち、試験化合物で得られる対照(100%)に対する最大活性)により表

10

【1278】

サーチュイン活性の阻害の対照は、 $1\ \mu\text{L}$ の $500\ \text{mM}$ ニコチンアミドを、陰性対照として反応の開始時に加えて実施した(例えば、最大サーチュイン阻害の決定を可能にする)。サーチュイン活性の活性化の対照は、 $10\ \text{nM}$ のサーチュインタンパク質を、化合物の代わりに $1\ \mu\text{L}$ のDMSOと共に使用して実施し、アッセイの直線範囲内のある時点での基質の脱アセチル化の量を決定した。この時点は、試験化合物で使用したものと同じであり、直線範囲内では、終点は速度の変化を表す。

【1279】

上記のアッセイでは、SIRT1タンパク質を、下記の通り発現させて精製した。Sirt1遺伝子をT7プロモーター含有ベクターにクローン化し、BL21(DE3)中で形質転換した。 $1\ \text{mM}$ IPTGによる誘導により 18 で一晚N末端His-タグ融合タンパク質としてタンパク質を発現させ、 $30,000\times g$ で採取した。細胞を、リゾチームにより、溶解緩衝剤($50\ \text{mM}$ Tris-HCl、 $2\ \text{mM}$ Tris[2-カルボキシエチル]ホスフィン(TCEP)、 $10\ \mu\text{M}$ $ZnCl_2$ 、 $200\ \text{mM}$ NaCl)中で溶解させ、超音波により 10 分間さらに処理して完全に溶解させた。タンパク質をNi-NTAカラム(Amersham)で精製し、純粋なタンパク質を含むフラクションをプールし、濃縮して、サイジングカラム(Sephadex S200 26/60 global)に流した。可溶性タンパク質を含むフラクションを回収し、イオン交換カラム(MonoQ)に流した。勾配溶離($200\ \text{mM}$ ~ $500\ \text{mM}$ NaCl)により純粋なタンパク質が生じた。このタンパク質を濃縮し、透析緩衝剤($20\ \text{mM}$ Tris-HCl、 $2\ \text{mM}$ TCEP)に対して一晚透析した。タンパク質を小分けし、さらに使うまで -80 で凍結した。

20

30

【1280】

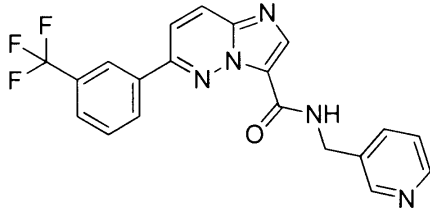
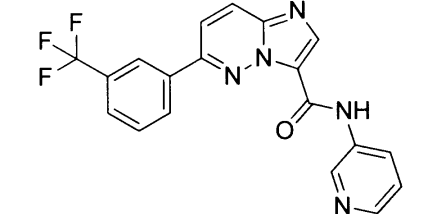
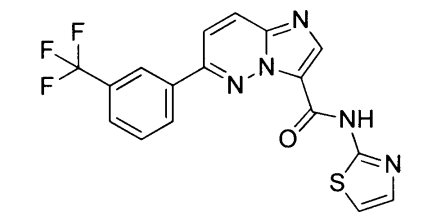
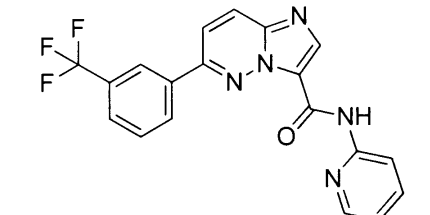
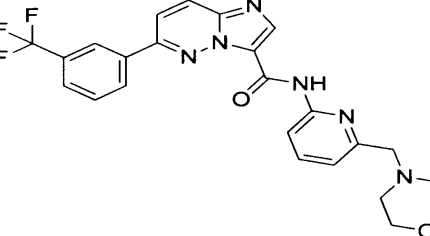
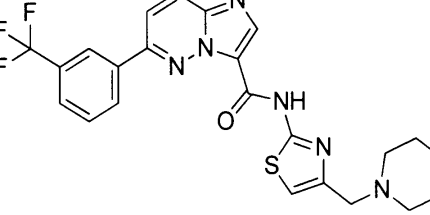
SIRT1を活性化した式(I)のサーチュイン調節化合物を、上述のアッセイを利用して特定し、以下の表1に示す。 $EC_{1.5}$ 値は、SIRT1の 150% 活性化をもたらした試験化合物の濃度を表す。式(I)の活性化化合物の $EC_{1.5}$ 値は、A($EC_{1.5} < 1\ \mu\text{M}$)、B($EC_{1.5} = 1 - 25\ \mu\text{M}$)、C($EC_{1.5} > 25\ \mu\text{M}$)により表される。最大活性化倍率のパーセントは、A(活性化倍率 350%)またはB(活性化倍率 $< 350\%$)により表される。「NT」は試験しなかったことを意味し、「ND」は決定できないことを意味する。

40

【1281】

表1. 式(I)の化合物

【表 1】

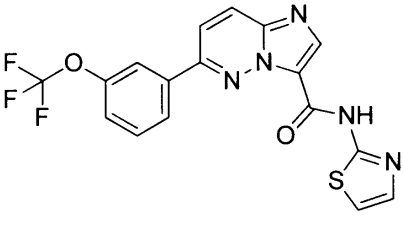
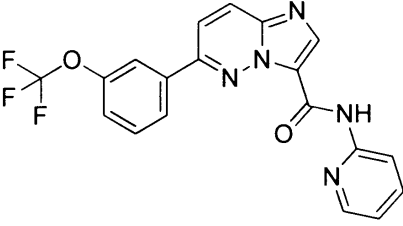
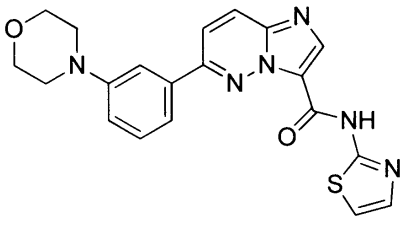
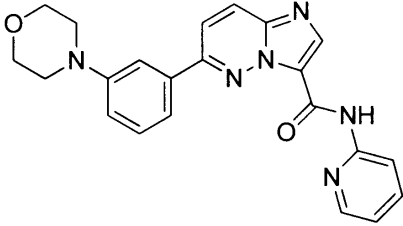
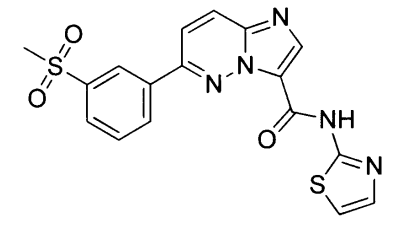
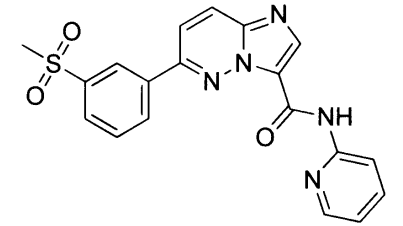
化合物番号	[M+H] ⁺ [計算値]	構造	TAMRA		Trp	
			EC1.5 (μ M)	% 活性化 化倍率	EC1.5 (μ M)	% 活性化 化倍率
1	398		B	B	NT	NT
2	384		B	B	A	A
3	390		B	B	NT	NT
4	384		B	B	NT	NT
5	483		A	A	B	B
6	489		A	A	NT	NT

10

20

30

40

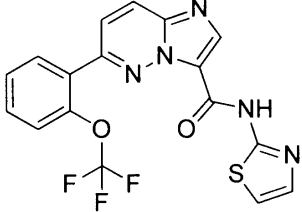
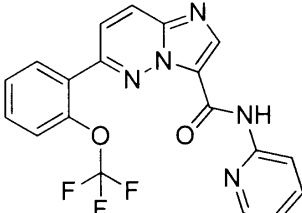
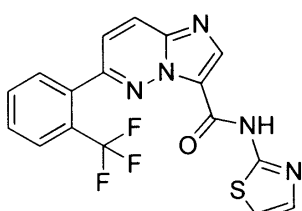
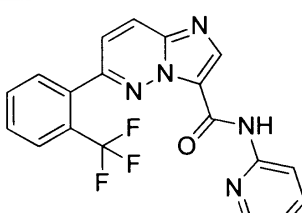
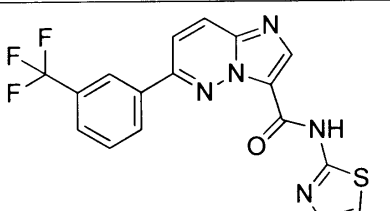
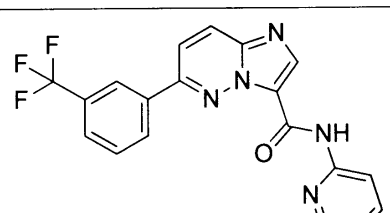
7	406		B	B	NT	NT
8	400		B	B	B	B
9	407		C	B	NT	NT
10	401		B	B	NT	NT
11	400		C	B	A	A
12	394		C	B	NT	NT

10

20

30

40

13	406		A	A	NT	NT
14	400		A	A	B	A
15	390		B	A	NT	NT
16	384		A	A	NT	NT
17	404		B	B	B	B
18	385		B	B	NT	NT

10

20

30

40

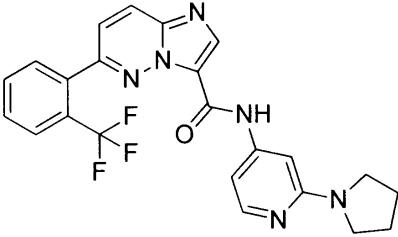
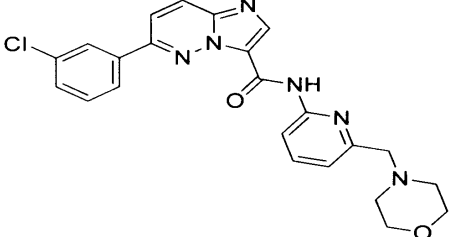
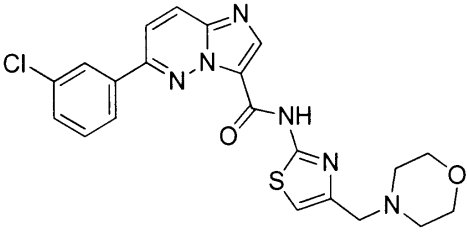
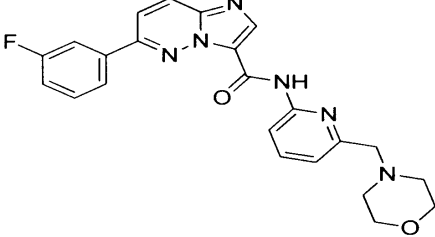
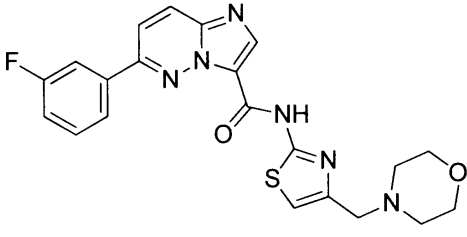
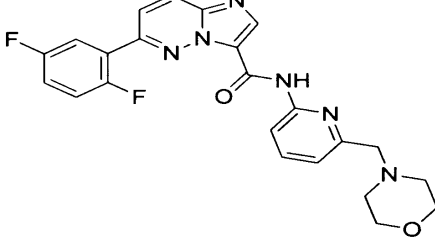
19	483		A	A	NT	NT
20	489		A	A	B	B
21	469		A	A	NT	NT
22	453		A	A	NT	NT
23	484		B	A	B	B
24	469		B	A	NT	NT

10

20

30

40

25	453		A	A	A	A
26	449		A	A	C	B
27	455		A	A	NT	NT
28	433		A	B	NT	NT
29	439		B	B	B	B
30	451		B	B	NT	NT

10

20

30

40

3 1	4 5 7		B	B	NT	NT
3 2	3 6 6		B	B	B	B
3 3	3 7 2		B	B	NT	NT
3 4	4 6 5		A	A	B	B
3 5	4 7 1		B	B	C	B
3 6	4 5 1		A	A	NT	NT

10

20

30

40

37	435		A	A	NT	NT
38	466		B	B	C	B
39	451		A	A	NT	NT
40	435		A	A	NT	NT
41	451		B	B	C	B
42	457		B	B	NT	NT

10

20

30

40

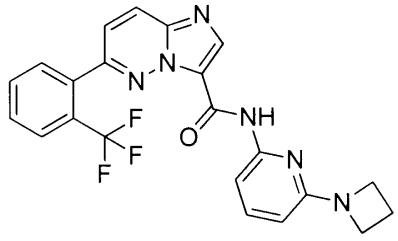
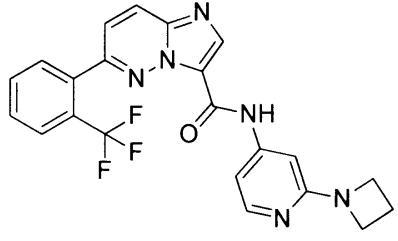
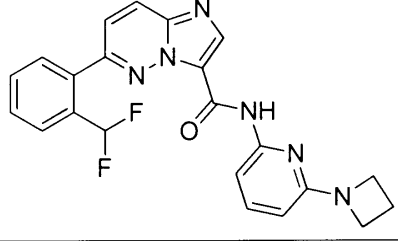
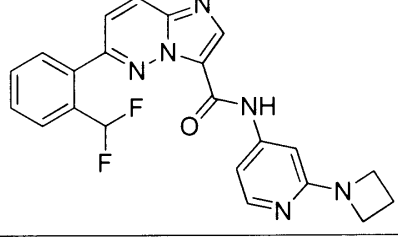
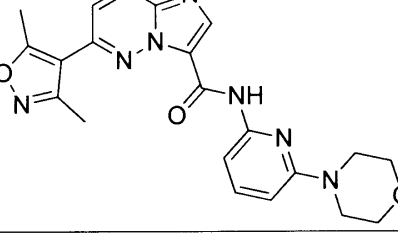
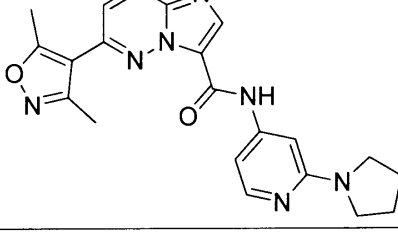
43	451		B	B	C	B
44	457		B	B	B	B
45	451		B	B	NT	NT
46	457		B	B	NT	NT
47	451		A	A	C	B
48	457		B	A	NT	NT

10

20

30

40

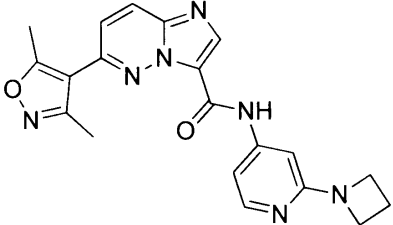
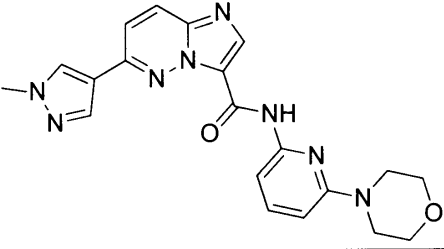
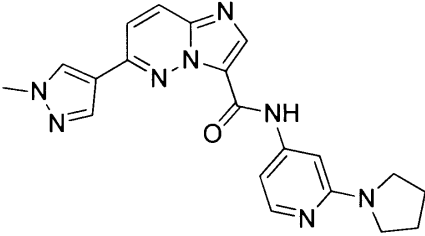
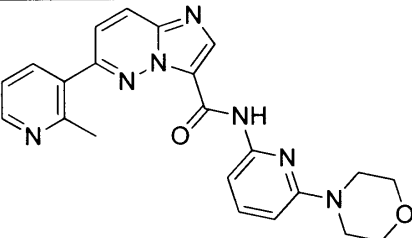
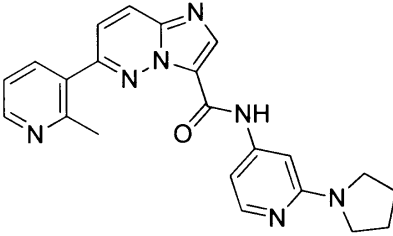
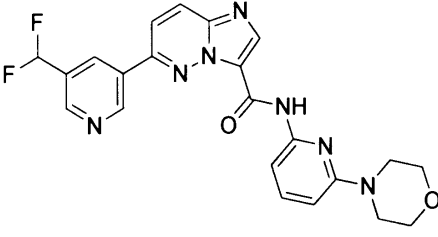
49	439		A	A	NT	NT
50	439		A	A	A	A
51	421		A	A	B	A
52	421		A	A	NT	NT
53	420		B	B	B	B
54	404		C	B	NT	NT

10

20

30

40

55	390		C	B	NT	NT
56	405		B	B	B	B
57	389		C	B	NT	NT
58	416		B	B	NT	NT
59	400		B	B	C	B
60	452		A	B	NT	NT

10

20

30

40

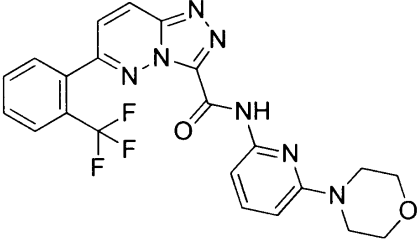
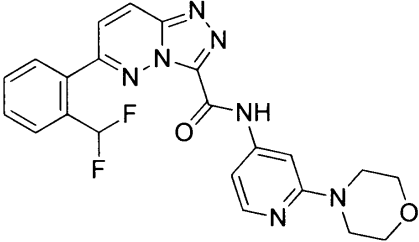
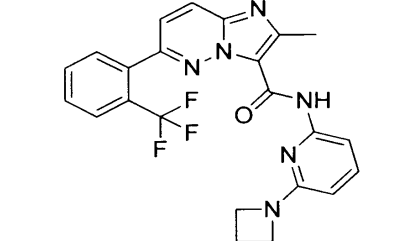
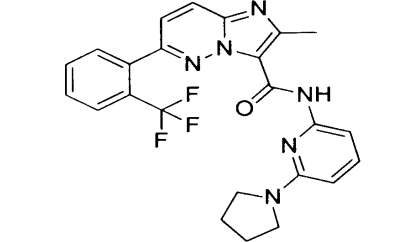
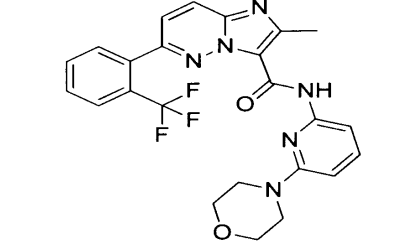
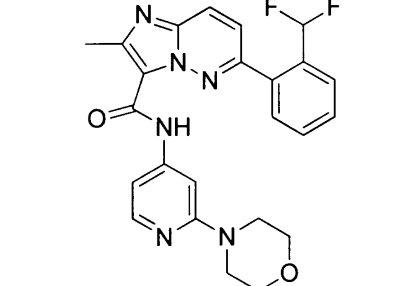
6 1	4 3 6		B	B	NT	NT
6 2	4 2 2		B	B	C	B
6 3	3 8 6		C	B	NT	NT
6 4	4 0 8		NT	NT	NT	NT
6 5	4 3 6		A	B	ND	ND
6 6	4 5 4		A	A	NT	NT

10

20

30

40

67	470		A	A	NT	NT
68	452		B	B	B	B
69	453		A	A	B	A
70	467		A	A	NT	NT
71	483		A	A	A	A
72	465		A	A	NT	NT

10

20

30

40

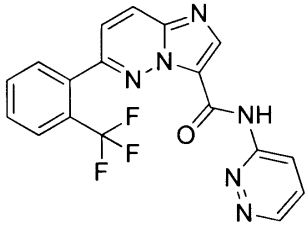
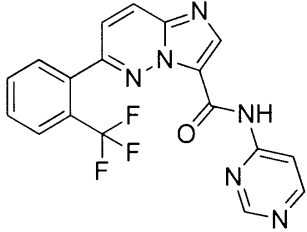
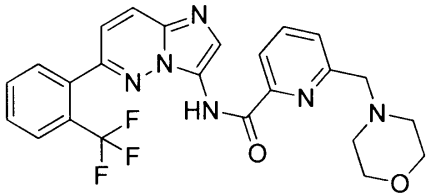
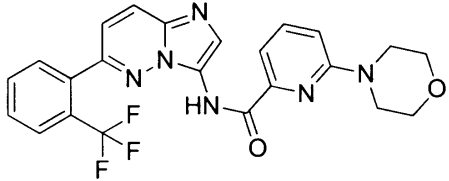
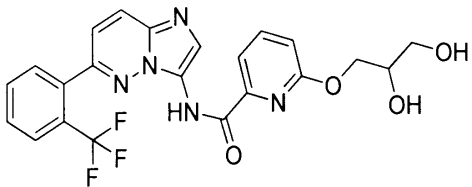
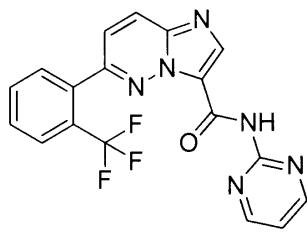
73	440		A	B	NT	NT
74	475		A	A	A	A
75	474		B	A	NT	NT
76	489		B	A	NT	NT
77	384		B	A	B	B
78	398		A	A	A	A

10

20

30

40

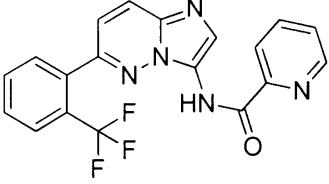
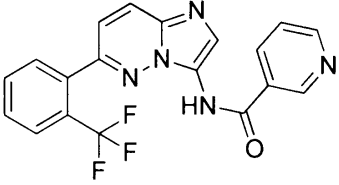
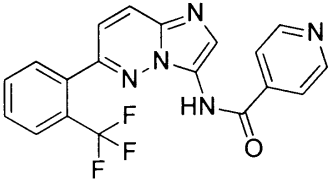
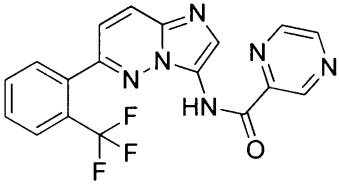
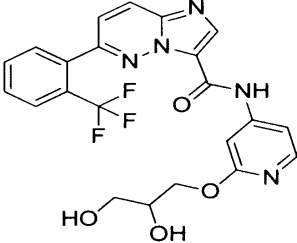
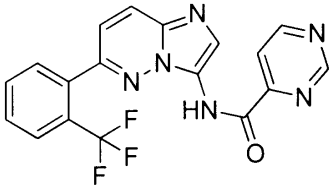
79	385		B	A	NT	NT
80	385		B	A	C	B
81	483		A	A	NT	NT
82	469		A	A	NT	NT
83	474		A	A	A	A
84	385		B	A	B	A

10

20

30

40

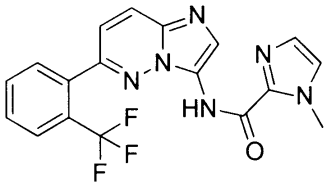
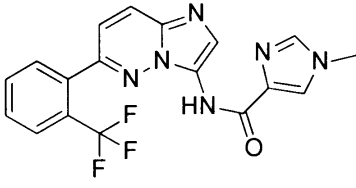
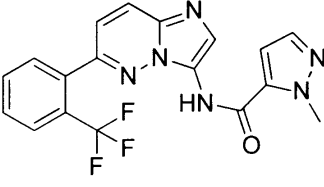
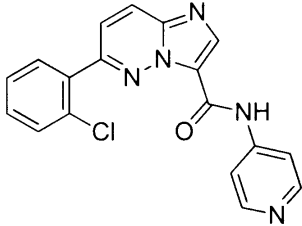
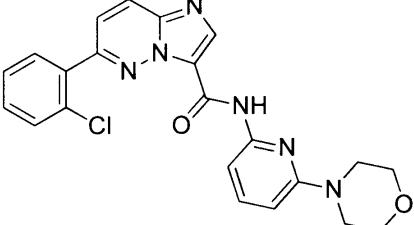
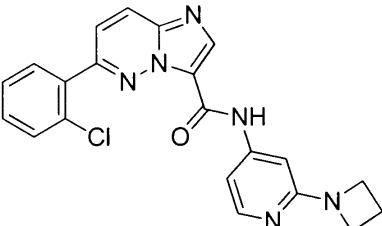
85	384		A	A	NT	NT
86	384		C	B	C	B
87	384		C	B	NT	NT
88	385		A	A	NT	NT
89	474		A	A	ND	ND
90	385		A	A	NT	NT

10

20

30

40

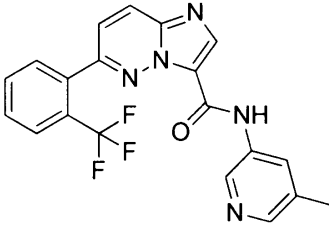
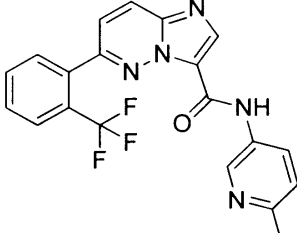
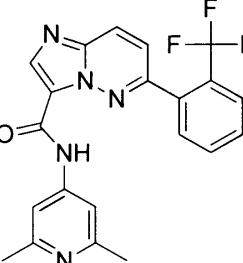
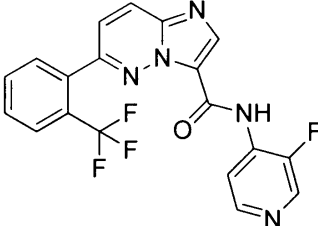
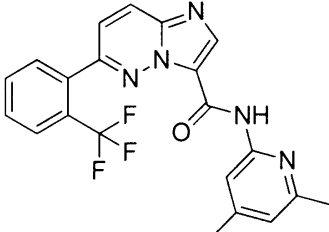
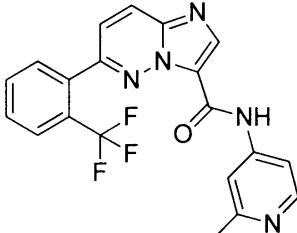
9 1	3 8 7		B	A	NT	NT
9 2	3 8 7		B	A	C	B
9 3	3 8 7		C	B	C	B
9 4	3 5 0		B	B	NT	NT
9 5	4 3 5		A	A	A	B
9 6	4 0 5		A	A	NT	NT

10

20

30

40

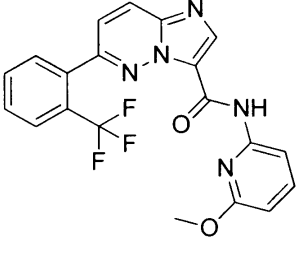
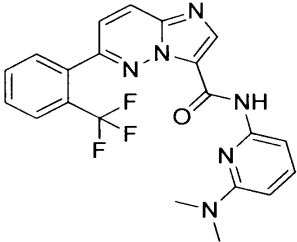
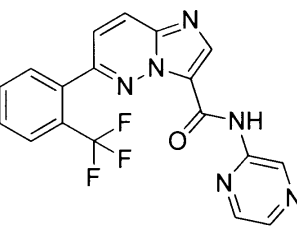
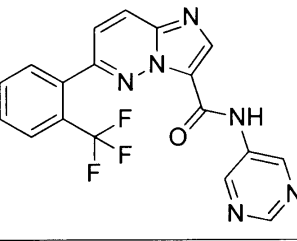
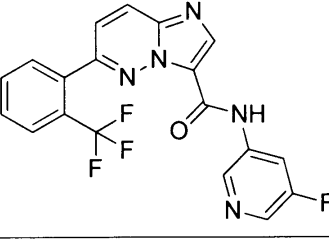
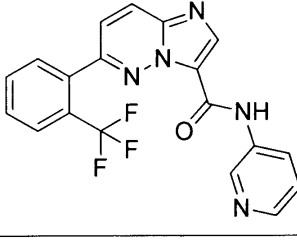
97	398		B	A	NT	NT
98	398		B	A	B	A
99	412		A	A	NT	NT
100	402		A	A	NT	NT
101	412		A	A	B	A
102	398		A	A	B	A

10

20

30

40

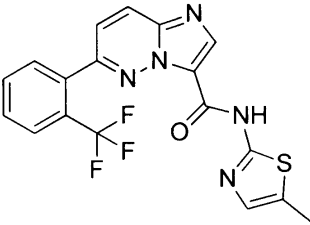
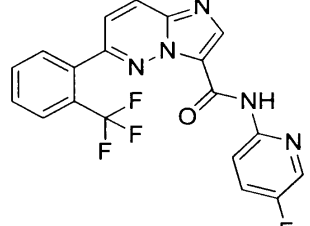
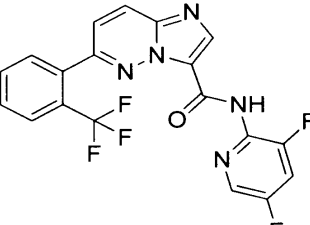
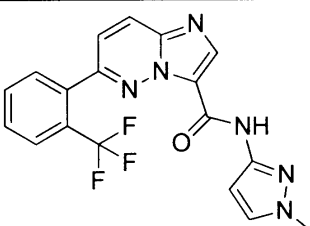
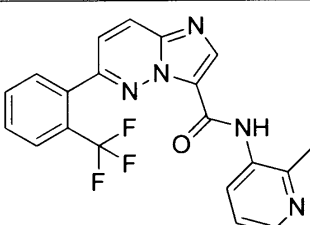
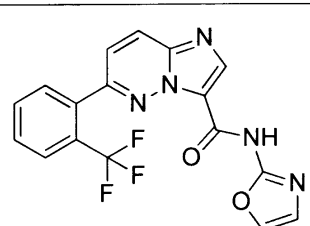
103	414		A	A	NT	NT
104	427		A	A	B	B
105	385		NT	NT	NT	NT
106	385		B	B	NT	NT
107	402		B	A	B	B
108	384		B	B	NT	NT

10

20

30

40

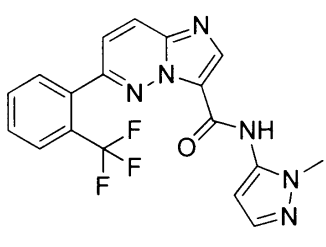
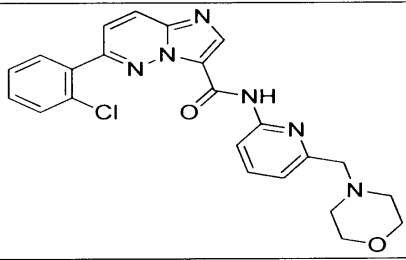
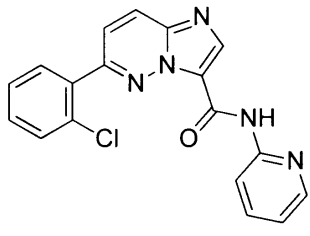
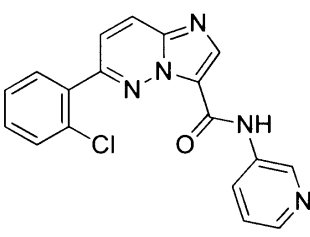
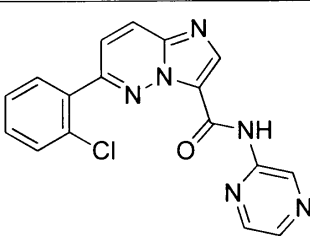
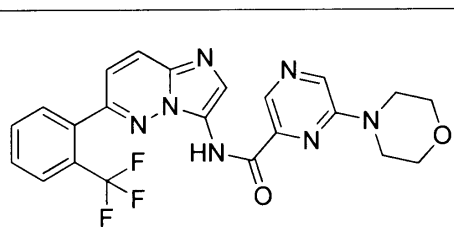
109	404		A	A	NT	NT
110	402		A	A	B	B
111	420		B	B	NT	NT
112	387		B	A	B	B
113	398		B	B	B	B
114	374		B	B	NT	NT

10

20

30

40

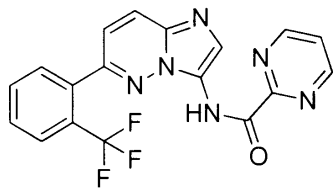
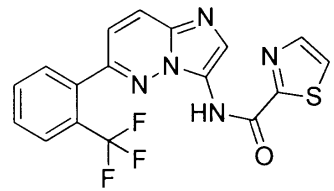
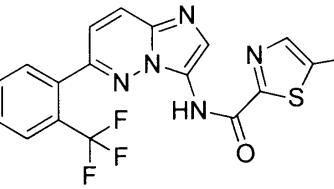
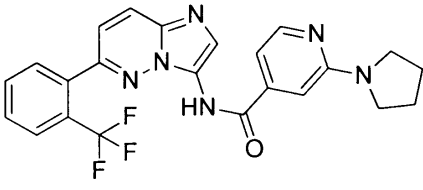
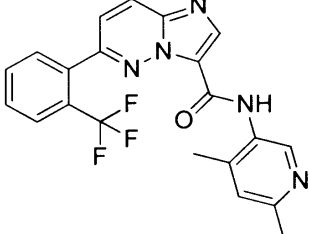
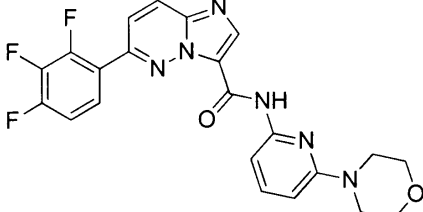
115	387		C	B	NT	NT
116	449		A	A	C	B
117	350		B	B	NT	NT
118	350		B	B	NT	NT
119	351		B	B	C	B
120	470		A	A	B	A

10

20

30

40

1 2 1	3 8 5		A	A	NT	NT
1 2 2	3 9 0		A	A	B	B
1 2 3	4 0 4		A	A	NT	NT
1 2 4	4 5 3		A	A	NT	NT
1 2 5	4 1 2		B	B	B	B
1 2 6	4 5 5		A	B	B	B

10

20

30

40

127	469		B	B	NT	NT
128	370		C	B	C	B
129	370		C	B	NT	NT
130	371		NT	NT	NT	NT
131	370		C	B	C	B
132	425		C	B	NT	NT

10

20

30

40

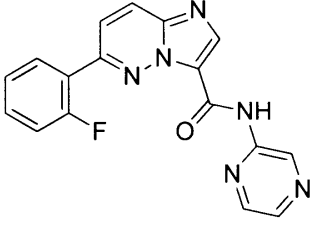
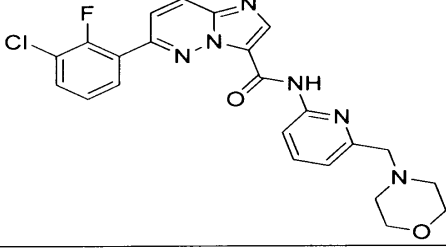
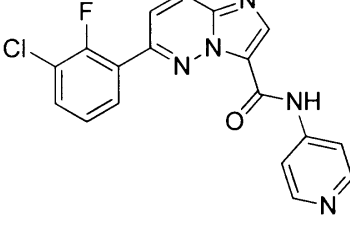
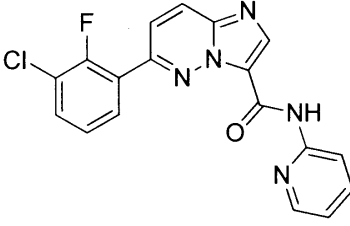
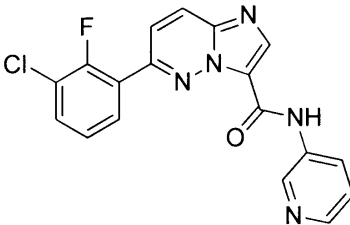
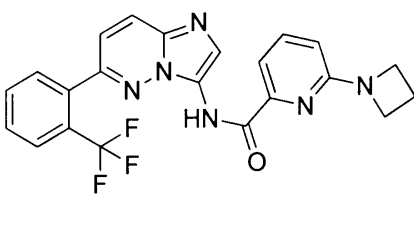
133	419		A	A	A	B
134	389		A	A	C	B
135	433		A	A	NT	NT
136	334		B	B	NT	NT
137	334		B	B	ND	ND
138	334		B	B	NT	NT

10

20

30

40

139	335		B	B	NT	NT
140	467		A	A	B	B
141	368		C	B	C	B
142	368		B	B	NT	NT
143	368		C	B	A	B
144	439		A	A	NT	NT

10

20

30

40

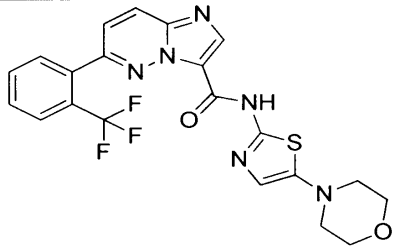
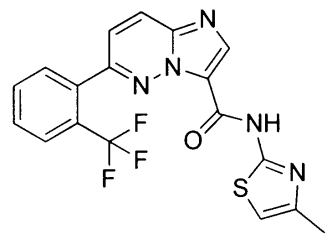
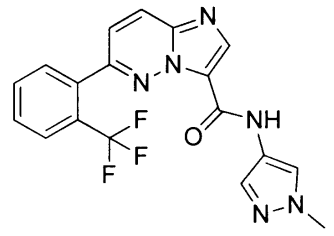
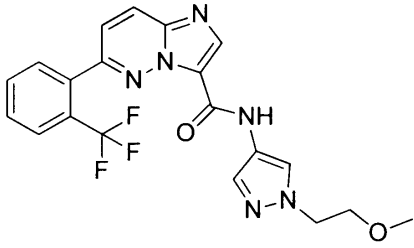
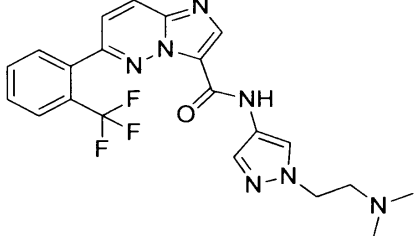
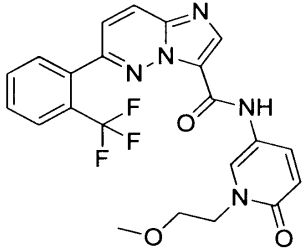
145	467		A	A	NT	NT
146	474		A	A	B	A
147	483		B	B	NT	NT
148	483		C	B	NT	NT
149	467		B	B	B	B
150	489		B	B	B	B

10

20

30

40

151	475		A	A	NT	NT
152	404		A	A	A	A
153	387		B	A	NT	NT
154	431		B	A	NT	NT
155	444		B	B	C	B
156	458		B	B	NT	NT

10

20

30

40

157	369		B	B	NT	NT
158	453		A	A	ND	ND
159	423		A	B	B	B
160	467		B	A	NT	NT
161	368		B	B	C	B
162	368		B	B	NT	NT

10

20

30

40

163	368		C	B	NT	NT
164	453		A	A	B	B
165	423		B	A	NT	NT
166	352		C	B	NT	NT
167	352		C	B	C	B
168	437		A	A	ND	ND

10

20

30

40

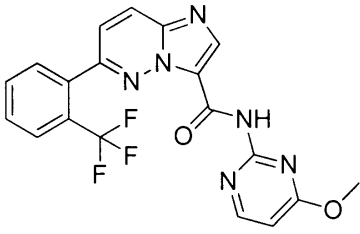
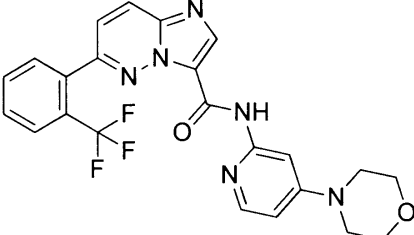
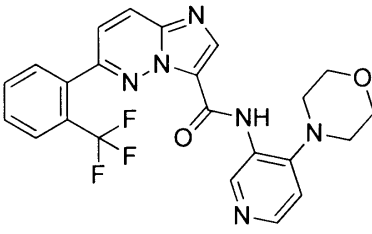
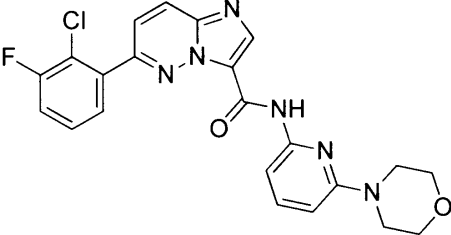
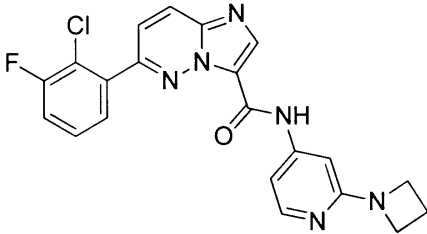
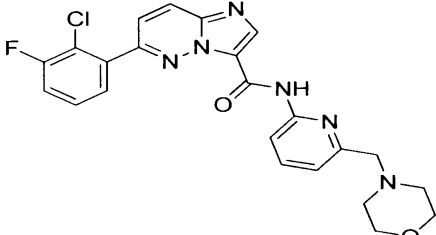
169	352		C	B	NT	NT
170	407		A	B	B	B
171	353		C	B	NT	NT
172	451		B	A	C	B
173	415		A	A	B	A
174	429		A	A	NT	NT

10

20

30

40

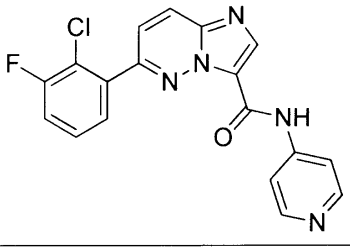
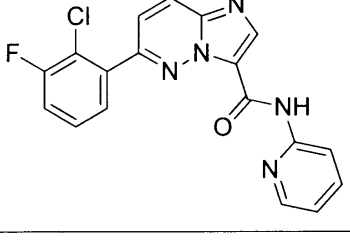
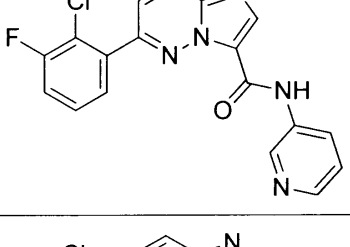
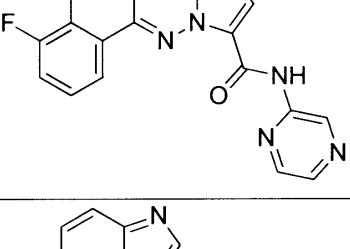
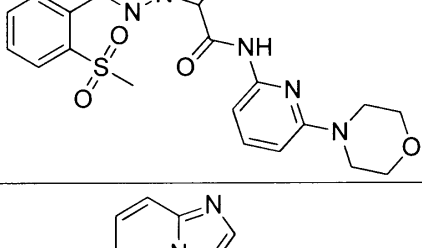
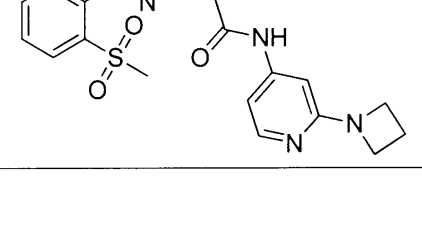
175	415		A	A	B	A
176	469		A	B	NT	NT
177	469		C	B	C	B
178	453		A	B	NT	NT
179	423		A	B	NT	NT
180	467		B	A	ND	ND

10

20

30

40

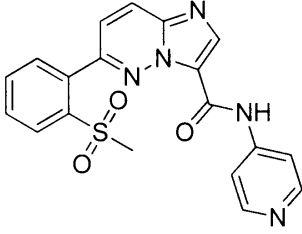
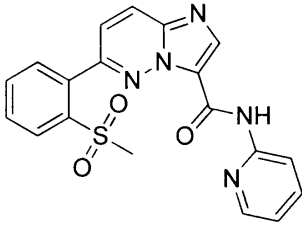
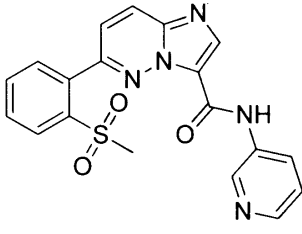
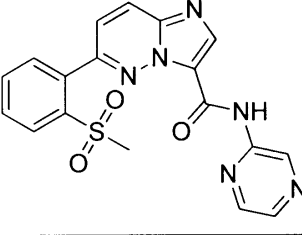
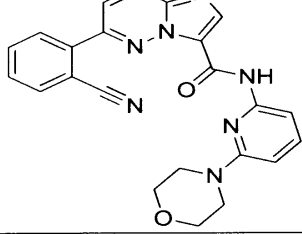
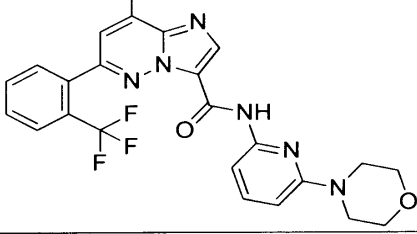
181	368		B	B	NT	NT
182	368		B	B	B	B
183	368		B	B	C	B
184	369		B	B	NT	NT
185	479		B	B	NT	NT
186	449		B	B	C	B

10

20

30

40

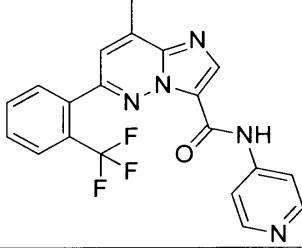
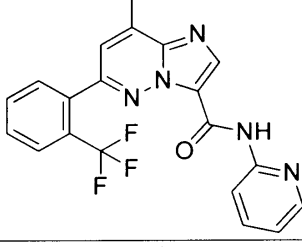
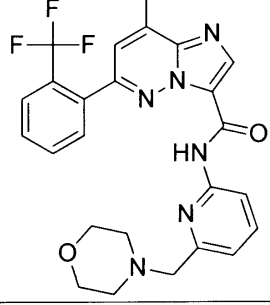
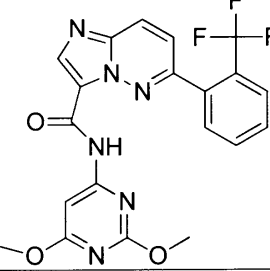
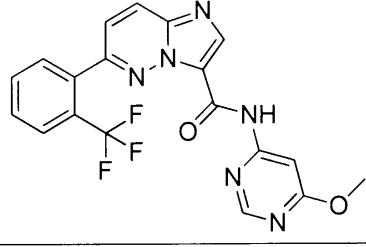
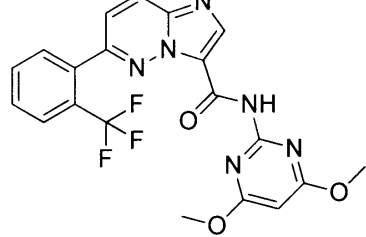
187	394		C	B	NT	NT
188	394		C	B	NT	NT
189	394		C	B	C	B
190	395		NT	NT	NT	NT
191	426		A	B	NT	NT
192	483		A	A	A	A

10

20

30

40

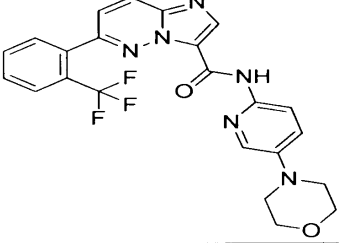
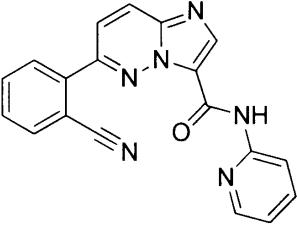
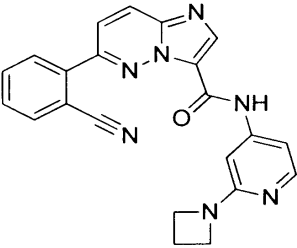
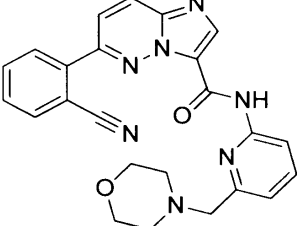
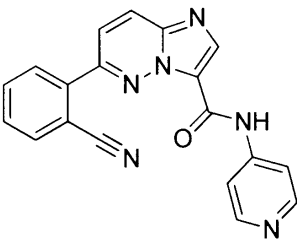
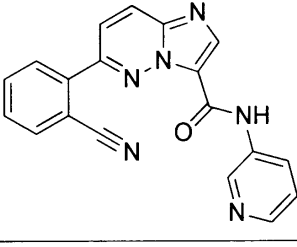
193	398		A	A	NT	NT
194	398		A	A	NT	NT
195	497		A	A	ND	ND
196	445		A	A	NT	NT
197	415		A	A	B	B
198	445		A	A	B	B

10

20

30

40

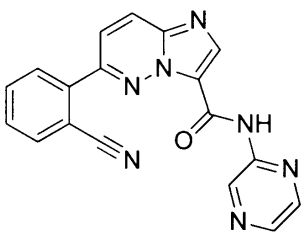
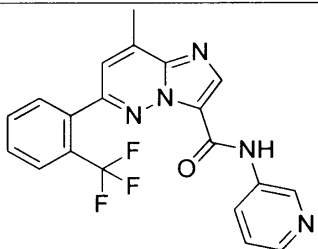
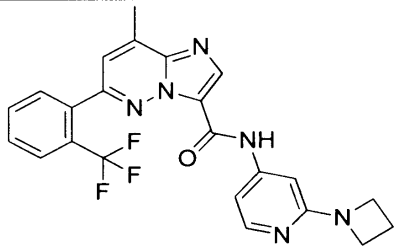
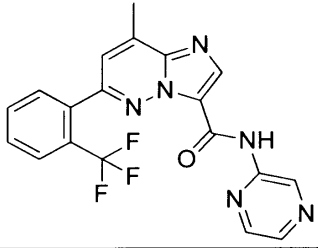
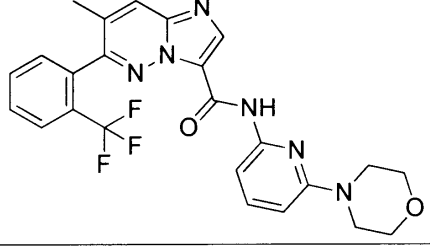
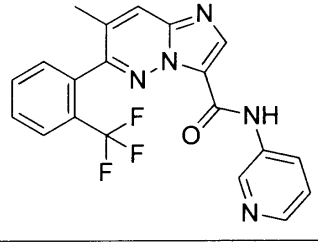
199	469		A	A	NT	NT
200	341		B	B	NT	NT
201	396		B	A	NT	NT
202	440		B	B	NT	NT
203	341		B	B	NT	NT
204	341		NT	NT	NT	NT

10

20

30

40

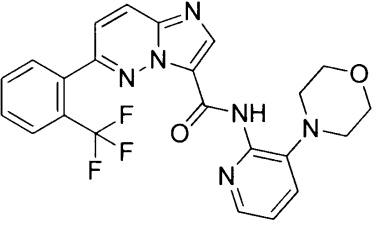
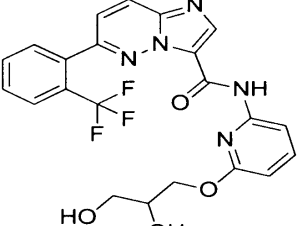
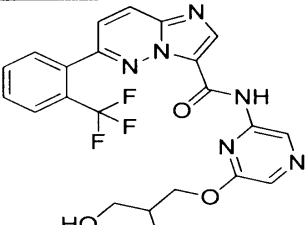
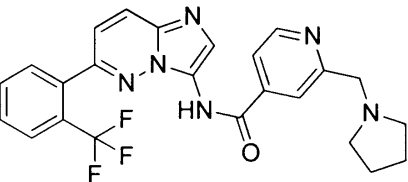
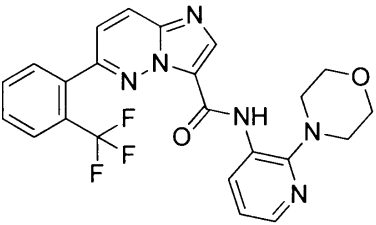
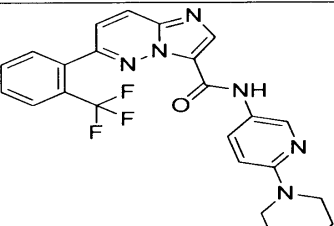
205	342		B	B	NT	NT
206	398		B	A	B	A
207	453		A	A	A	A
208	399		A	A	NT	NT
209	483		A	A	NT	NT
210	398		B	A	B	A

10

20

30

40

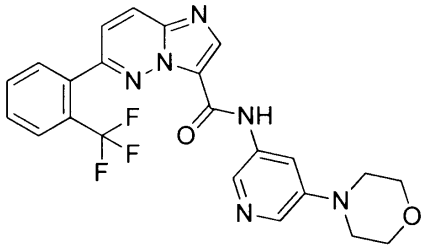
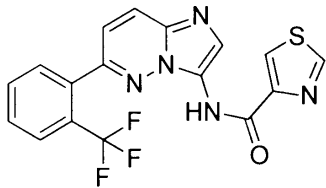
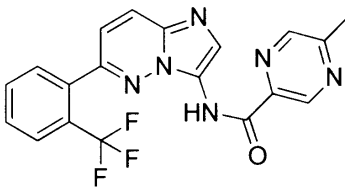
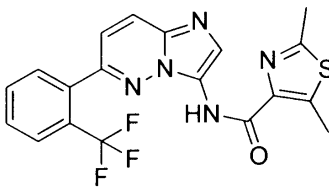
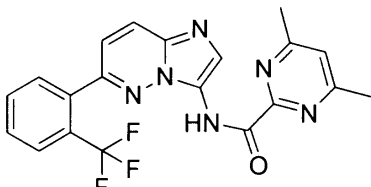
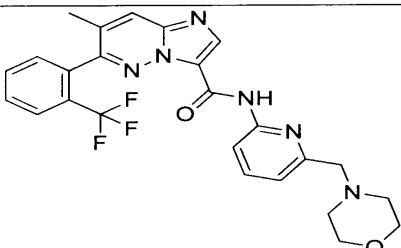
211	469		C	B	NT	NT
212	474		A	A	NT	NT
213	475		A	A	A	A
214	467		C	B	C	B
215	469		C	B	C	B
216	469		B	A	NT	NT

10

20

30

40

217	469		A	A	NT	NT
218	390		A	A	B	B
219	399		A	A	NT	NT
220	418		A	A	NT	NT
221	413		A	A	B	B
222	497		A	A	NT	NT

10

20

30

40

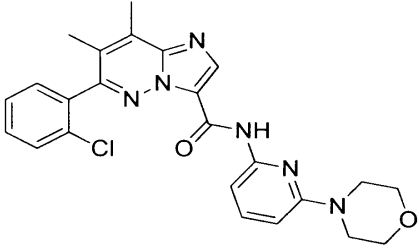
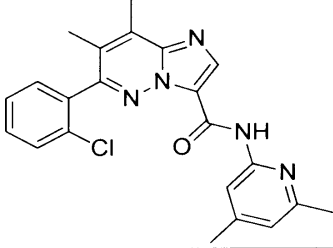
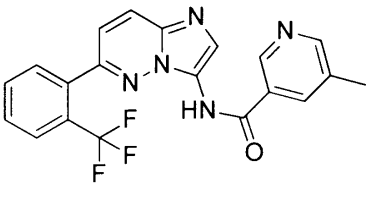
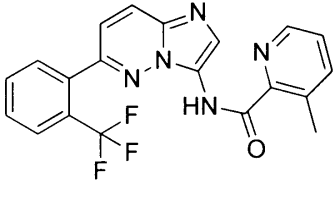
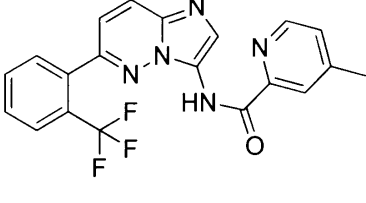
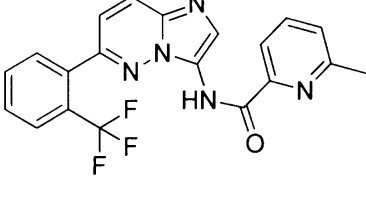
2 2 3	3 9 8		B	A	B	A
2 2 4	3 9 8		B	A	B	A
2 2 5	4 5 3		A	A	NT	NT
2 2 6	4 7 5		B	A	NT	NT
2 2 7	4 9 7		A	A	B	A
2 2 8	4 4 0		A	A	NT	NT

10

20

30

40

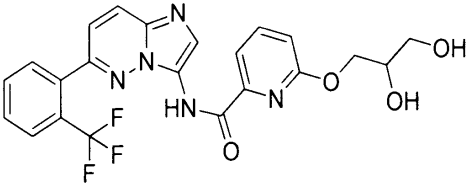
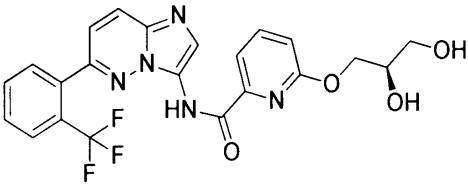
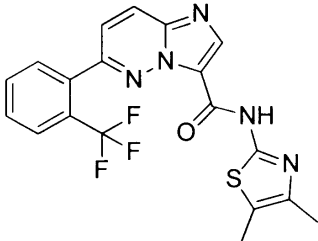
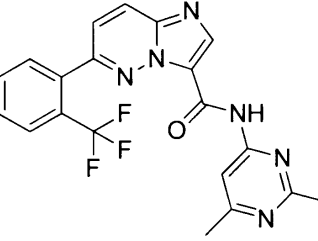
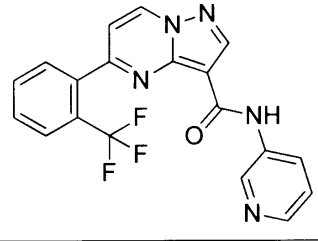
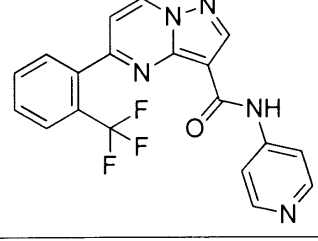
229	463		A	A	NT	NT
230	406		A	A	C	B
231	398		B	A	B	B
232	398		A	A	NT	NT
233	398		A	A	C	B
234	398		A	A	NT	NT

10

20

30

40

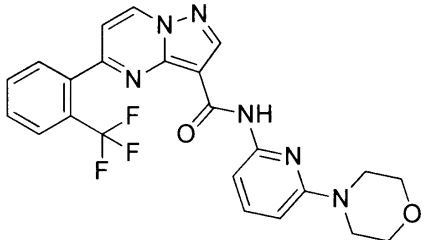
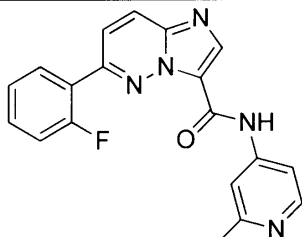
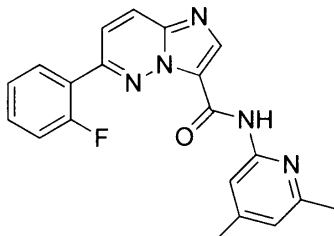
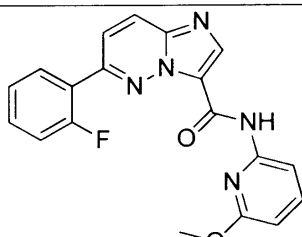
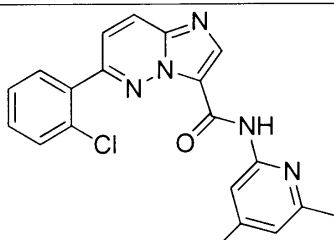
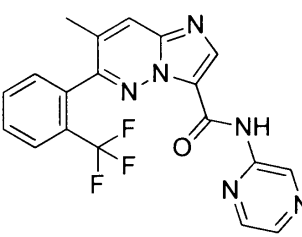
235	474		A	A	NT	NT
236	474		A	A	A	A
237	418		A	A	NT	NT
238	413		A	A	C	B
239	384		B	A	B	A
240	384		A	A	NT	NT

10

20

30

40

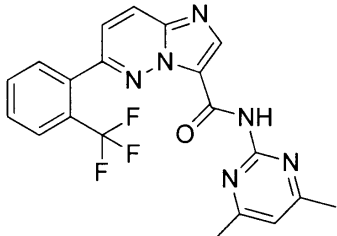
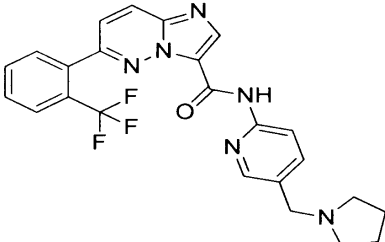
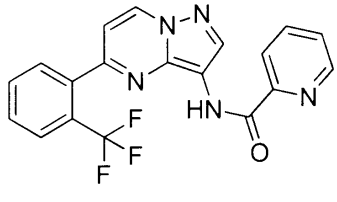
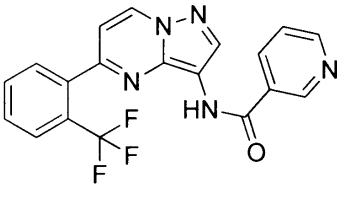
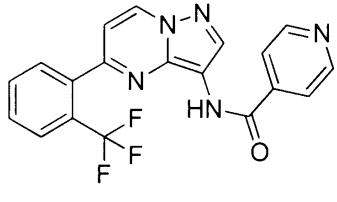
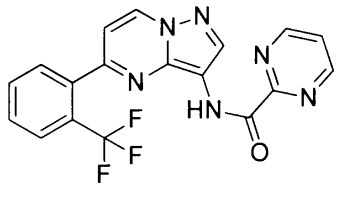
241	469		A	A	NT	NT
242	348		B	B	B	B
243	362		A	A	NT	NT
244	364		B	B	A	B
245	378		A	A	ND	ND
246	399		B	A	NT	NT

10

20

30

40

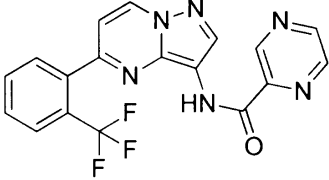
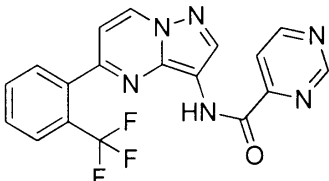
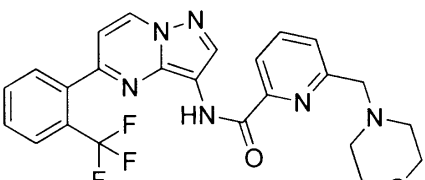
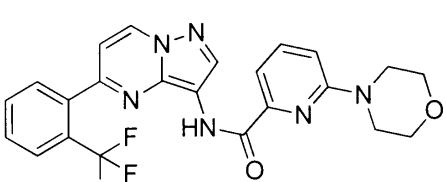
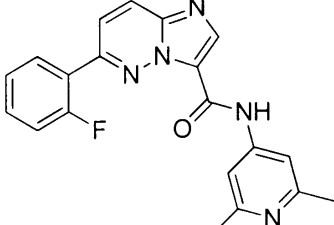
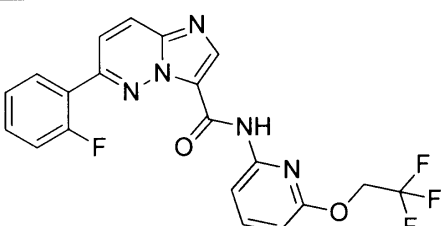
247	413		A	A	NT	NT
248	467		B	A	B	B
249	384		A	A	B	B
250	384		C	B	NT	NT
251	384		C	B	C	B
252	385		B	A	NT	NT

10

20

30

40

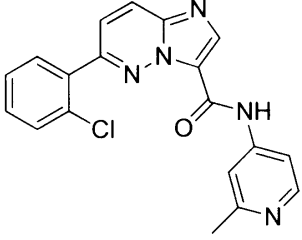
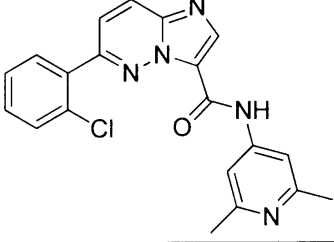
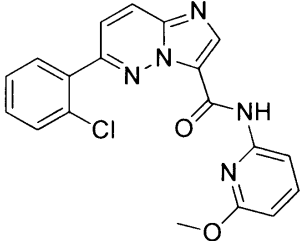
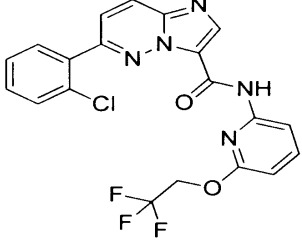
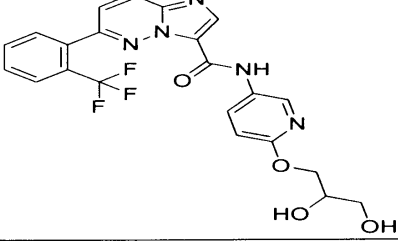
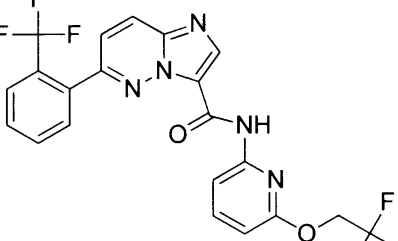
253	385		B	A	NT	NT
254	385		B	A	C	B
255	483		A	A	B	B
256	469		A	A	NT	NT
257	362		A	B	B	B
258	432		C	B	NT	NT

10

20

30

40

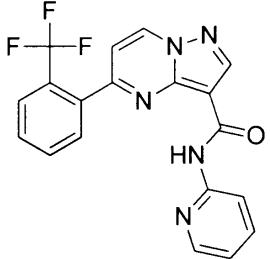
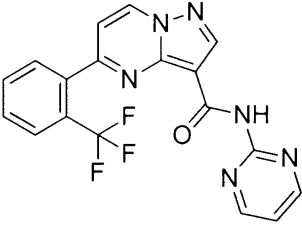
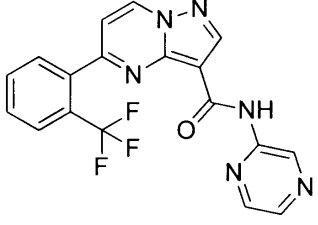
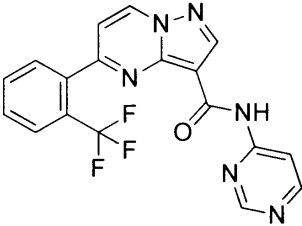
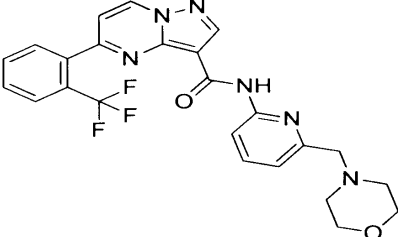
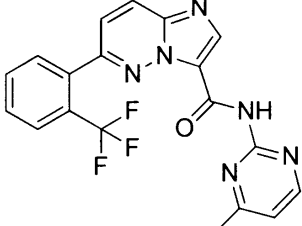
259	364		B	A	NT	NT
260	378		A	A	B	B
261	380		A	B	A	B
262	448		C	B	NT	NT
263	474		B	A	B	B
264	482		B	A	NT	NT

10

20

30

40

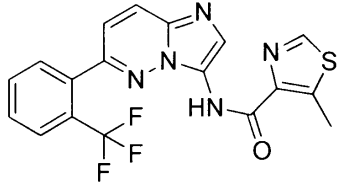
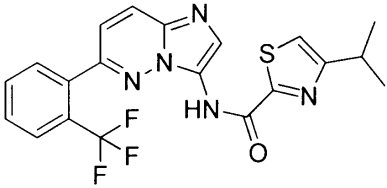
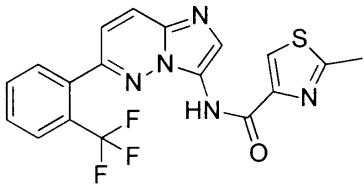
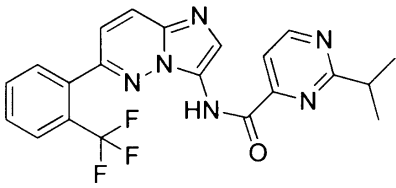
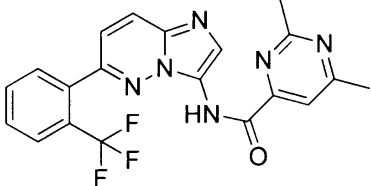
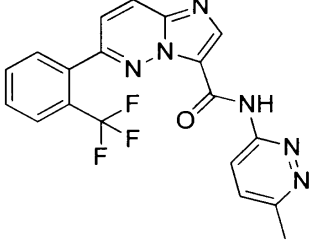
265	384		A	A	NT	NT
266	385		B	A	B	B
267	385		A	A	B	B
268	385		A	A	NT	NT
269	483		A	A	B	A
270	399		A	A	NT	NT

10

20

30

40

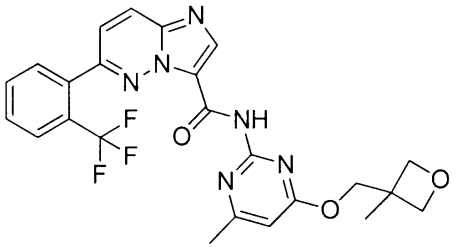
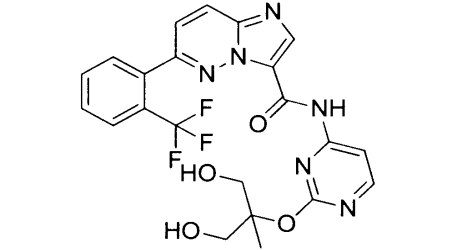
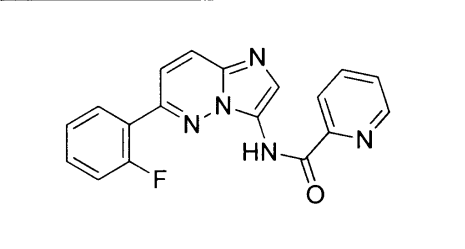
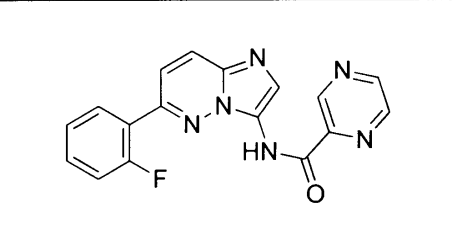
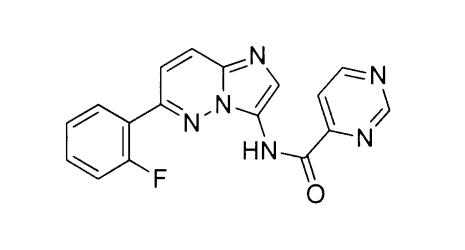
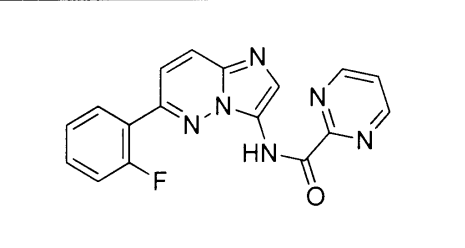
271	404		A	A	NT	NT
272	432		A	A	B	B
273	404		A	A	B	A
274	427		A	A	NT	NT
275	413		A	A	B	B
276	399		A	A	NT	NT

10

20

30

40

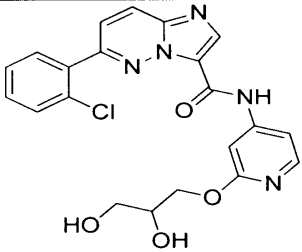
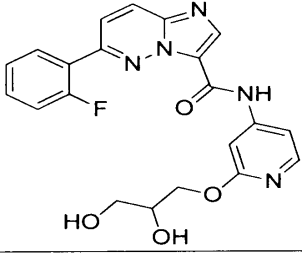
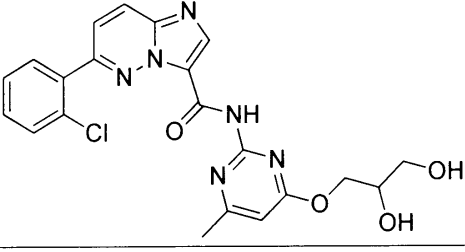
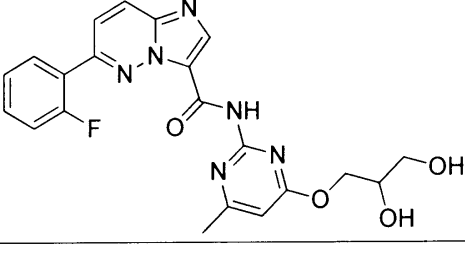
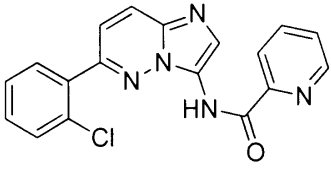
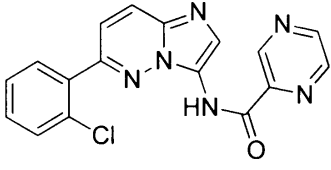
277	499		A	A	NT	NT
278	489		B	B	NT	NT
279	334		B	B	C	B
280	335		B	B	NT	NT
281	335		C	B	C	B
282	335		B	B	NT	NT

10

20

30

40

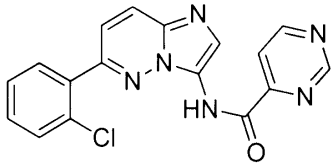
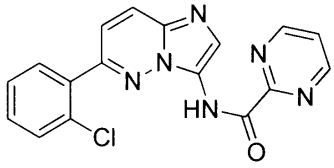
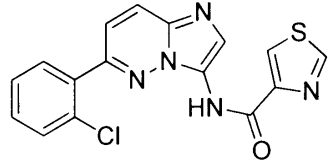
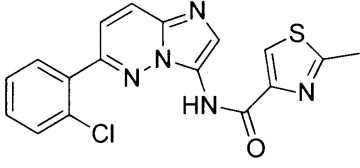
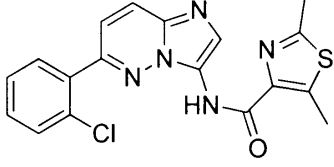
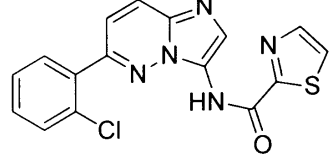
283	440		A	B	NT	NT
284	424		C	B	C	B
285	455		B	B	B	B
286	439		B	B	NT	NT
287	350		A	A	C	B
288	351		B	B	NT	NT

10

20

30

40

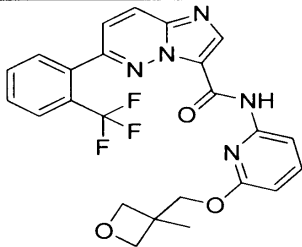
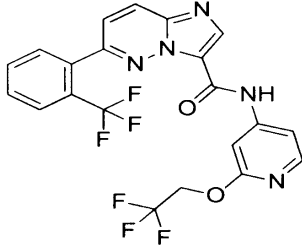
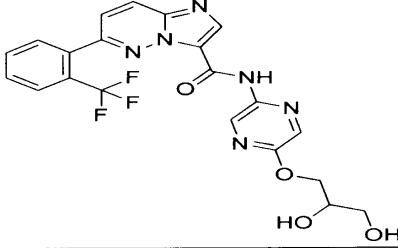
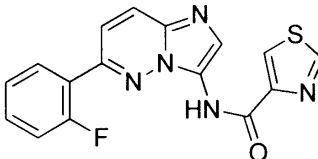
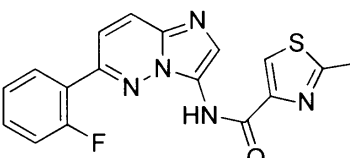
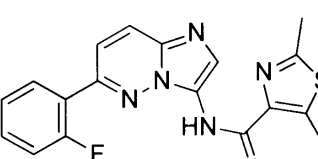
289	351		B	B	NT	NT
290	351		B	A	C	B
291	356		B	A	C	B
292	370		A	A	NT	NT
293	384		A	A	C	B
294	356		B	B	NT	NT

10

20

30

40

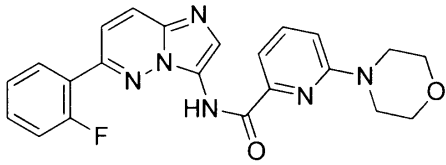
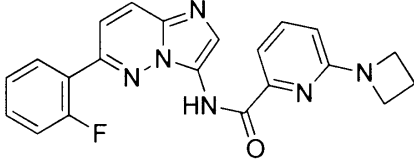
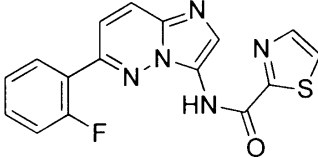
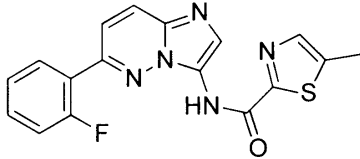
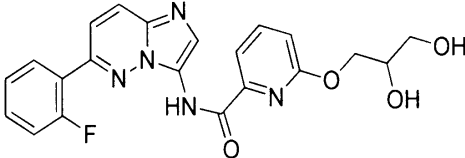
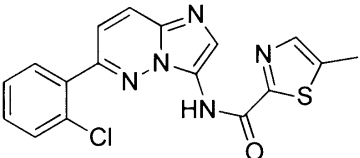
295	484		A	A	NT	NT
296	482		B	B	B	B
297	475		A	A	B	B
298	340		B	B	NT	NT
299	354		B	B	ND	ND
300	368		A	B	NT	NT

10

20

30

40

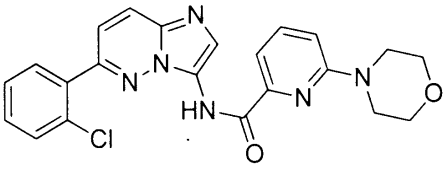
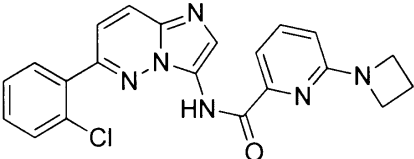
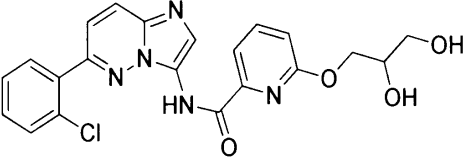
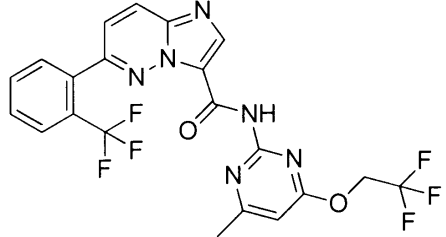
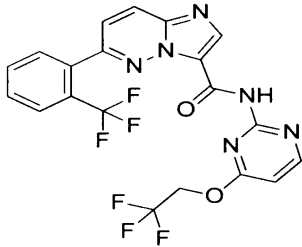
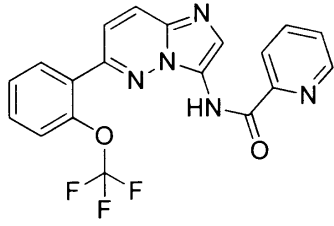
301	419		A	A	NT	NT
302	389		A	A	ND	ND
303	340		B	B	C	B
304	354		B	B	NT	NT
305	424		B	B	A	B
306	370		B	A	NT	NT

10

20

30

40

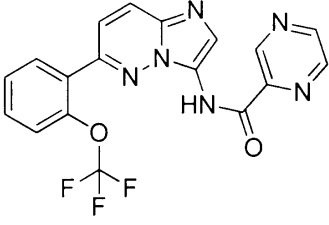
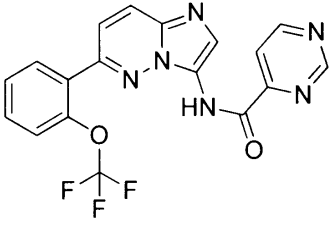
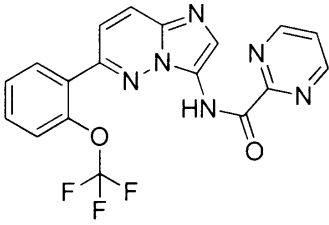
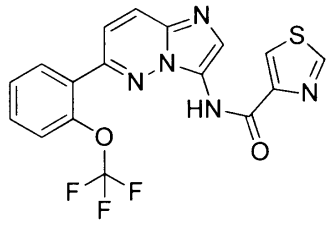
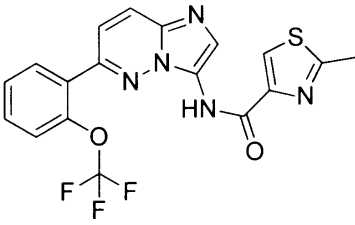
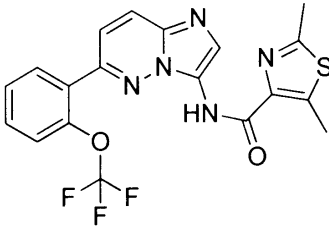
307	435		A	A	NT	NT
308	405		A	A	A	B
309	440		A	A	A	B
310	497		A	A	NT	NT
311	483		A	A	A	A
312	400		A	A	NT	NT

10

20

30

40

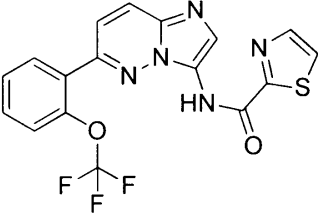
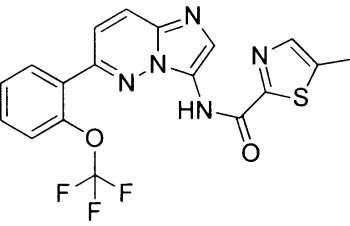
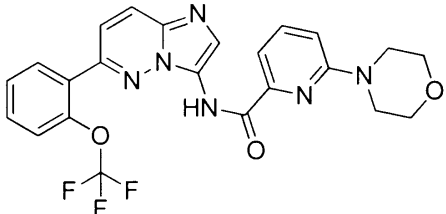
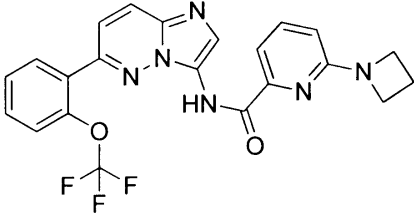
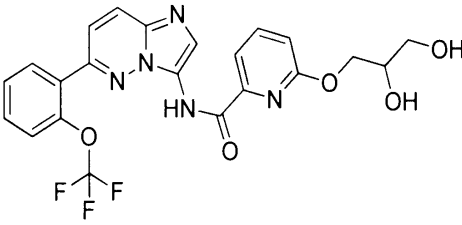
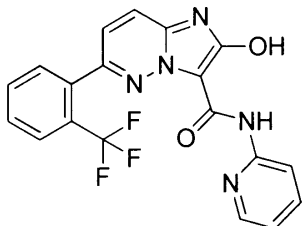
313	401		A	A	NT	NT
314	401		A	A	B	B
315	401		A	A	B	A
316	406		A	A	NT	NT
317	420		A	A	C	B
318	434		A	A	NT	NT

10

20

30

40

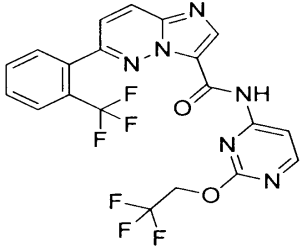
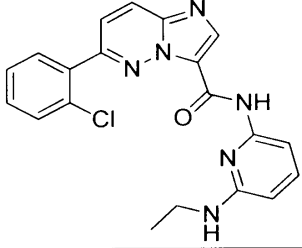
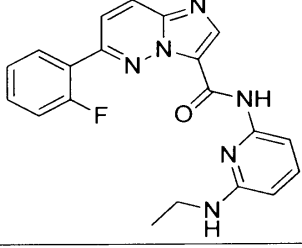
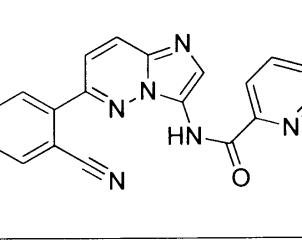
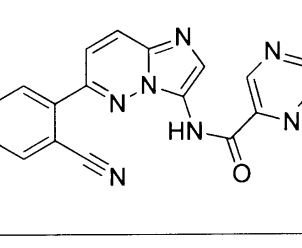
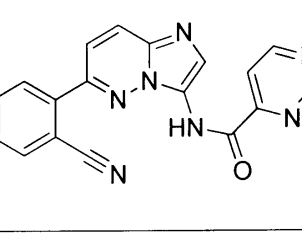
3 1 9	4 0 6		A	A	NT	NT
3 2 0	4 2 0		A	A	B	B
3 2 1	4 8 5		A	A	A	A
3 2 2	4 5 5		A	A	NT	NT
3 2 3	4 9 0		A	A	A	A
3 2 4	4 0 0		B	B	NT	NT

10

20

30

40

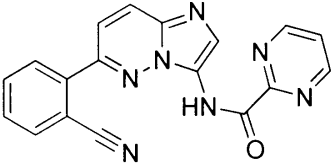
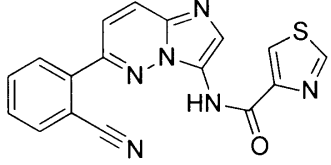
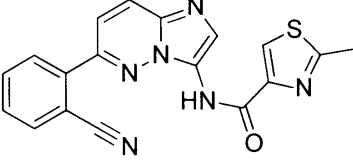
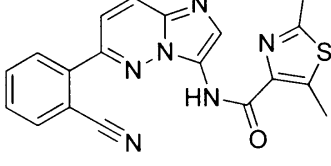
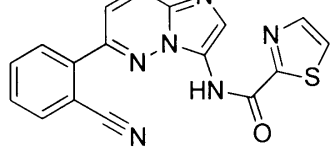
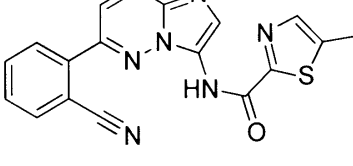
3 2 5	4 8 3		B	B	NT	NT
3 2 6	3 9 3		A	A	A	B
3 2 7	3 7 7		A	A	A	B
3 2 8	3 4 1		A	A	NT	NT
3 2 9	3 4 2		B	B	C	B
3 3 0	3 4 2		B	B	NT	NT

10

20

30

40

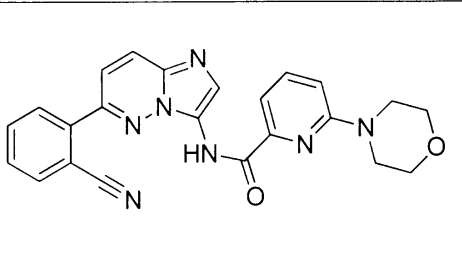
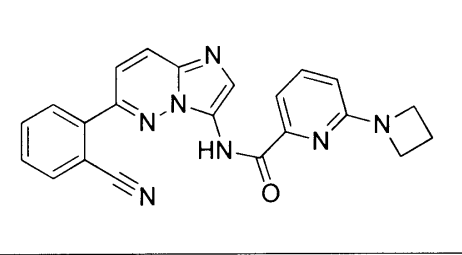
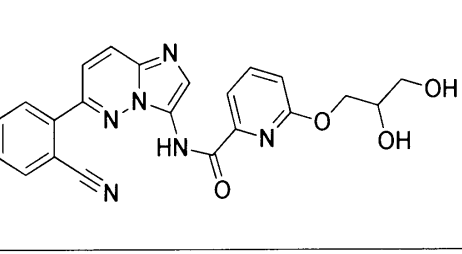
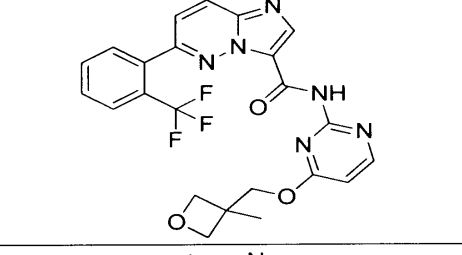
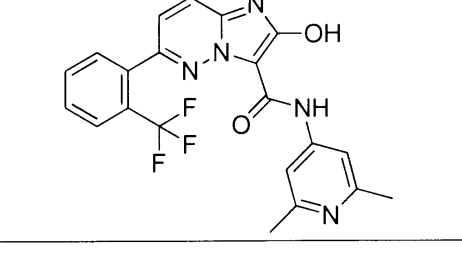
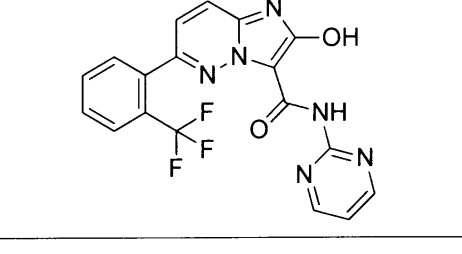
331	342		B	A	NT	NT
332	347		B	B	C	B
333	361		B	A	ND	ND
334	375		A	A	NT	NT
335	347		B	B	B	B
336	361		B	A	NT	NT

10

20

30

40

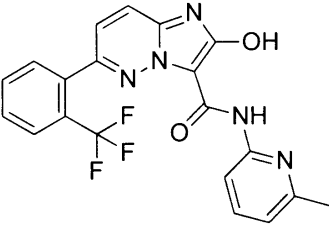
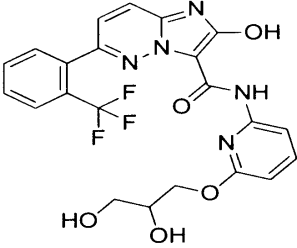
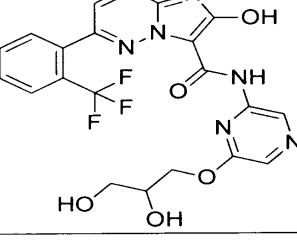
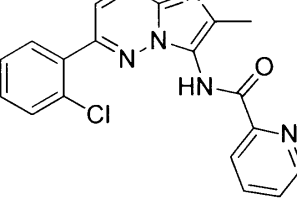
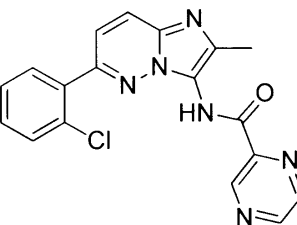
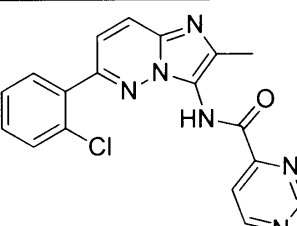
337	426		A	A	NT	NT
338	396		A	A	A	B
339	431		A	A	A	B
340	485		A	A	A	A
341	428		C	B	NT	NT
342	401		C	ND	NT	NT

10

20

30

40

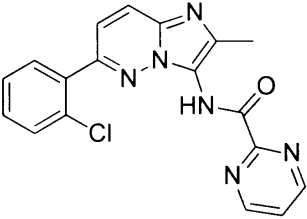
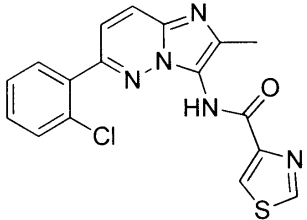
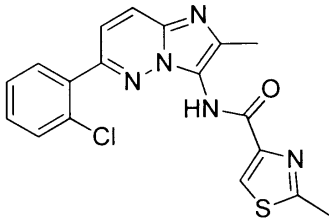
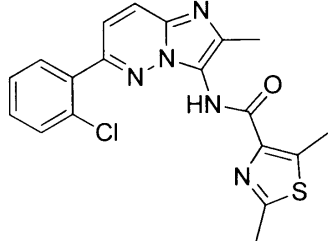
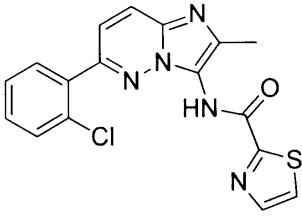
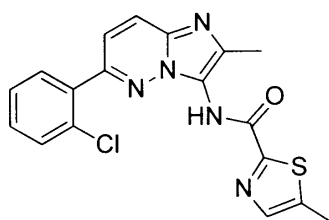
343	414		C	B	NT	NT
344	490		B	B	NT	NT
345	491		B	A	NT	NT
346	364		B	B	C	B
347	365		C	B	NT	NT
348	365		C	B	C	B

10

20

30

40

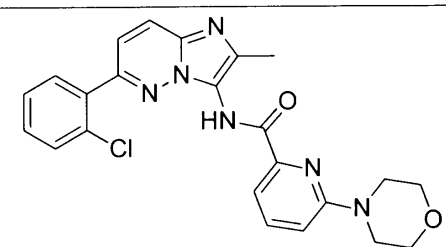
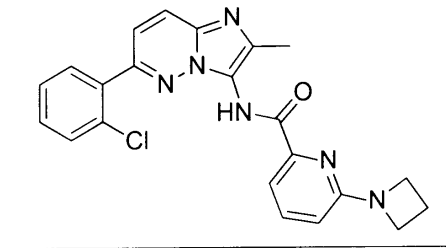
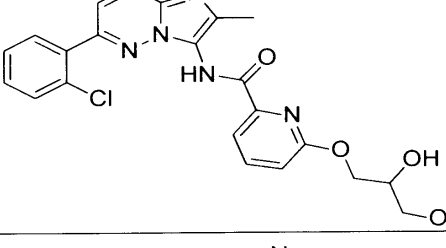
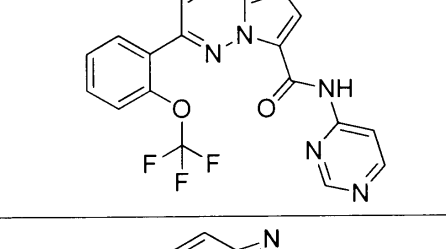
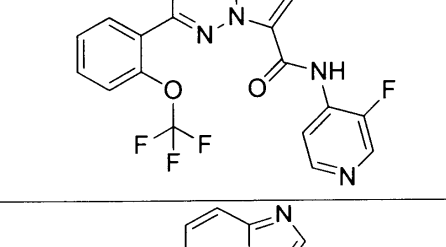
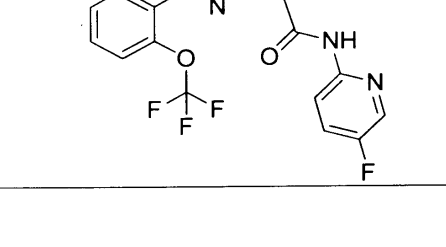
349	365		C	B	NT	NT
350	370		C	B	NT	NT
351	384		B	B	C	B
352	398		B	B	C	B
353	370		B	B	NT	NT
354	384		B	B	C	B

10

20

30

40

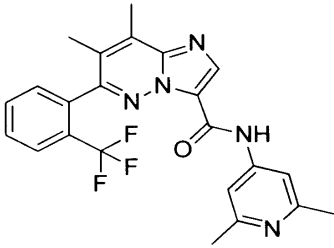
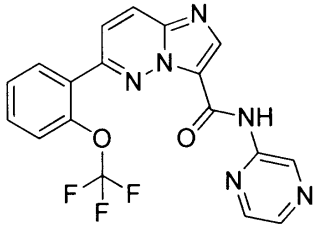
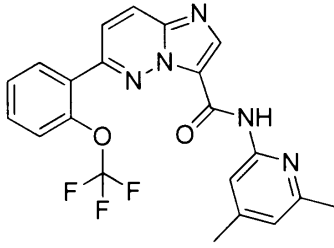
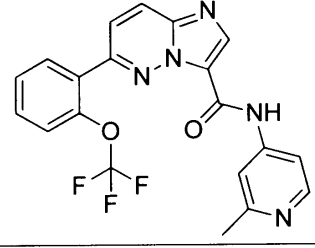
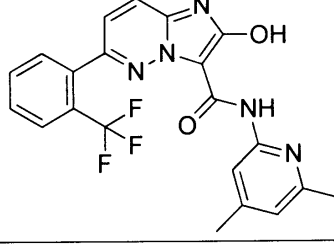
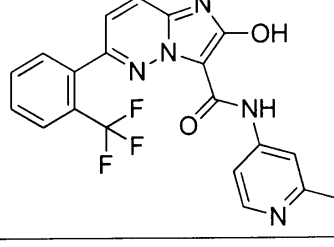
355	449		A	A	NT	NT
356	419		A	B	NT	NT
357	454		C	B	C	B
358	401		A	A	B	A
359	418		B	A	NT	NT
360	418		B	B	A	B

10

20

30

40

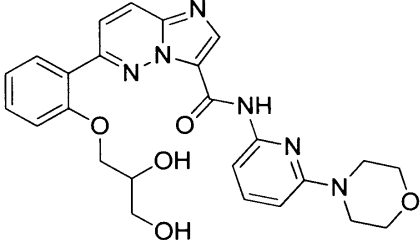
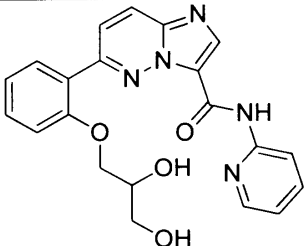
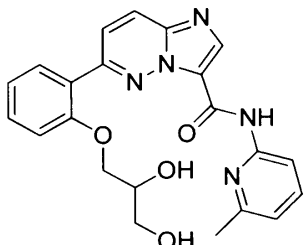
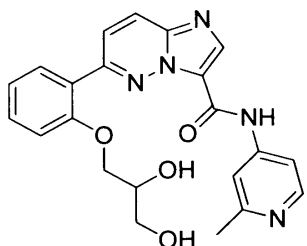
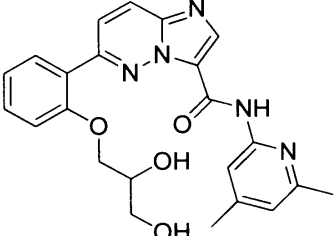
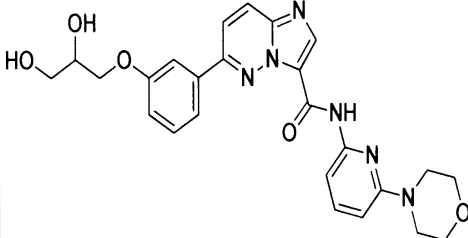
361	440		A	A	NT	NT
362	401		A	A	NT	NT
363	428		A	A	A	B
364	414		A	A	A	A
365	428		B	B	NT	NT
366	414		B	B	NT	NT

10

20

30

40

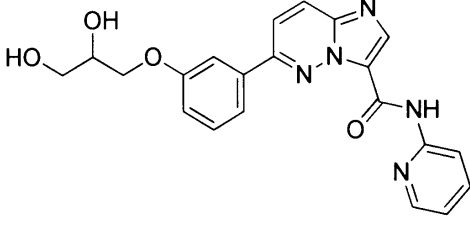
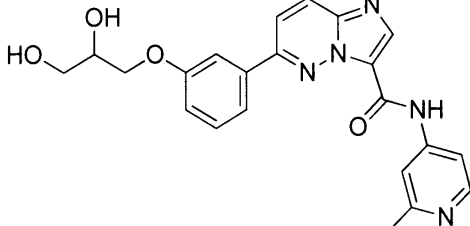
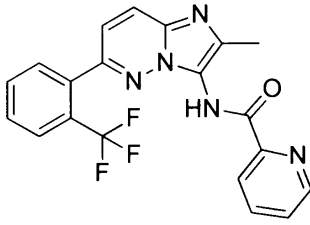
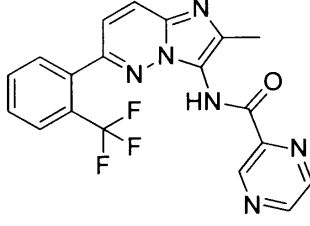
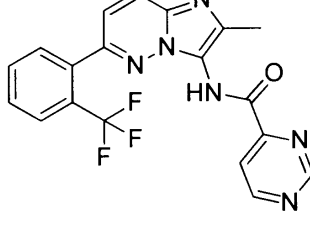
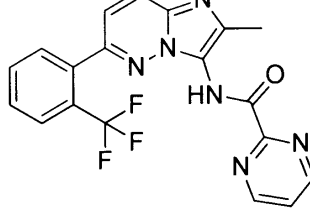
367	491		A	A	NT	NT
368	406		B	A	NT	NT
369	420		A	A	B	A
370	420		B	A	ND	ND
371	434		A	A	NT	NT
372	491		A	A	A	B

10

20

30

40

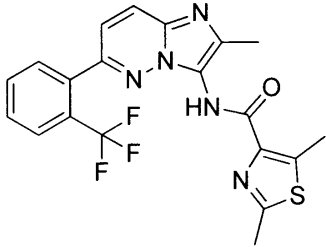
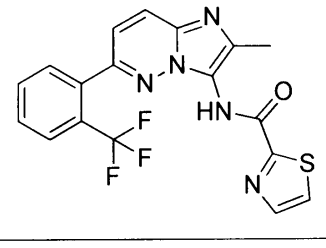
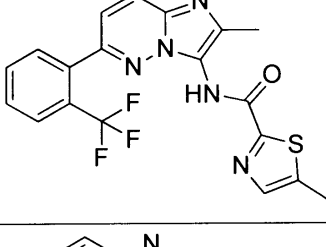
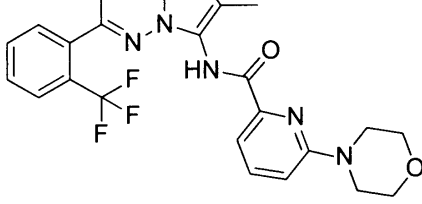
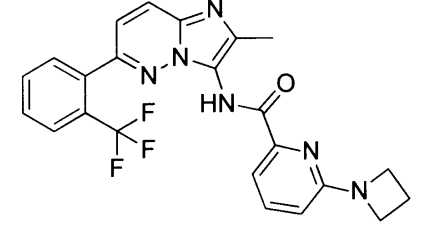
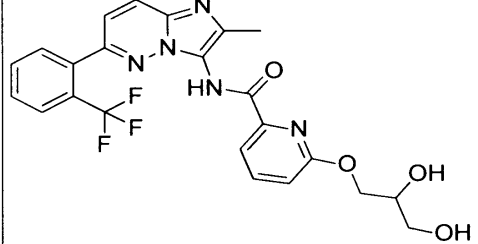
373	406		B	B	NT	NT
374	420		B	B	NT	NT
375	398		B	A	C	B
376	399		B	B	NT	NT
377	399		B	B	C	B
378	399		B	A	NT	NT

10

20

30

40

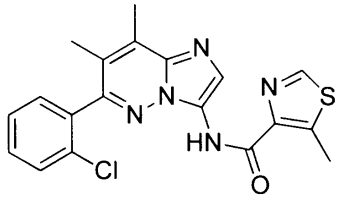
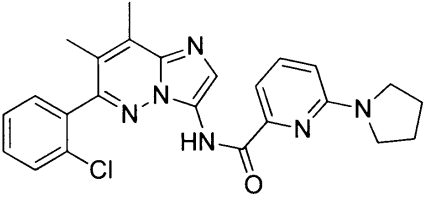
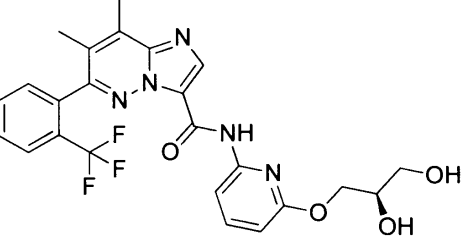
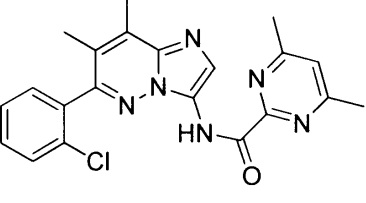
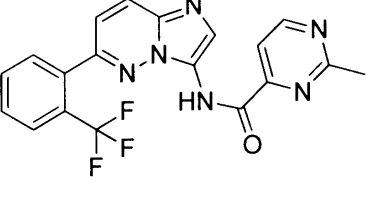
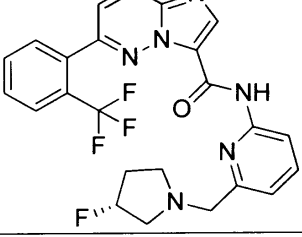
379	432		B	A	NT	NT
380	404		B	A	C	B
381	418		B	A	C	B
382	483		A	A	NT	NT
383	453		A	A	B	A
384	488		B	B	NT	NT

10

20

30

40

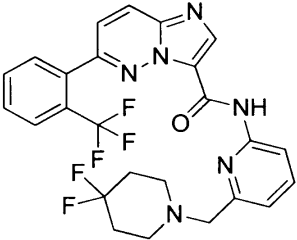
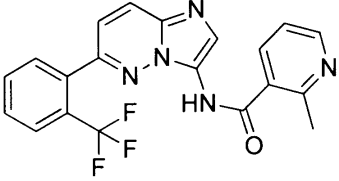
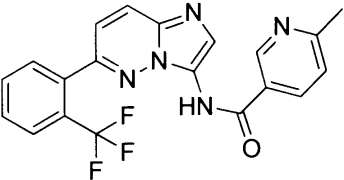
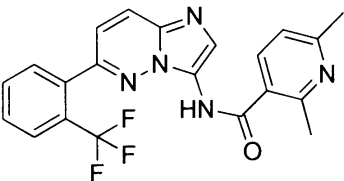
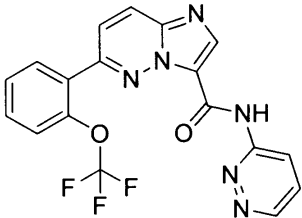
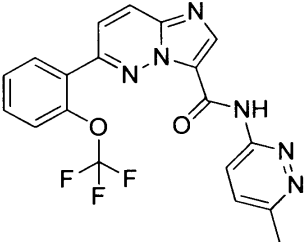
385	398		A	A	NT	NT
386	447		A	A	B	B
387	502		A	A	A	A
388	407		A	A	NT	NT
389	399		A	A	B	B
390	485		A	A	NT	NT

10

20

30

40

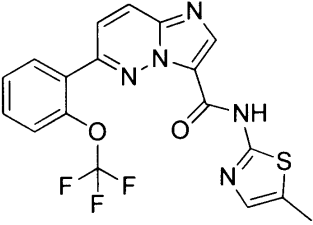
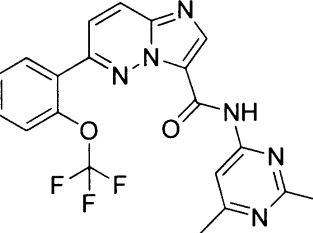
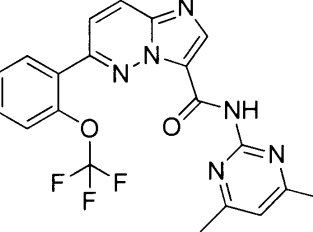
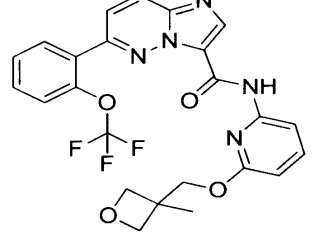
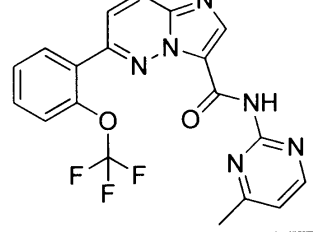
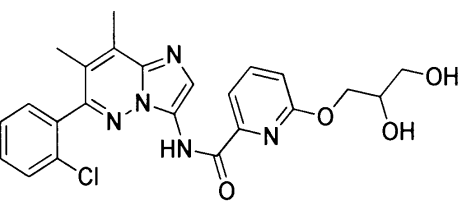
391	517		A	A	NT	NT
392	398		C	B	C	B
393	398		B	B	C	B
394	412		B	B	NT	NT
395	401		A	A	A	A
396	415		A	A	NT	NT

10

20

30

40

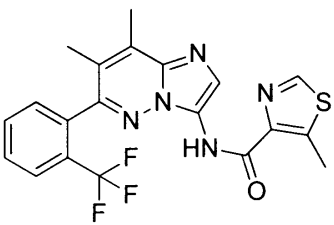
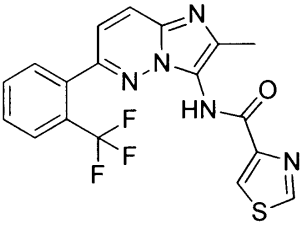
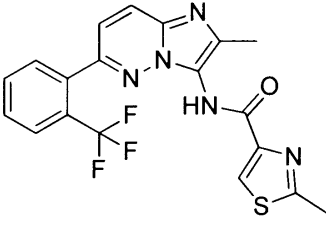
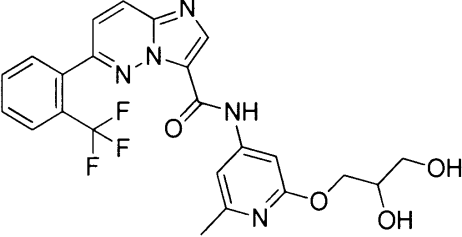
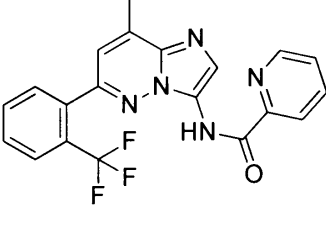
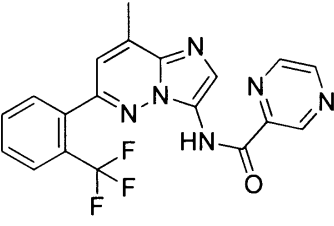
397	420		A	B	NT	NT
398	429		A	A	B	B
399	429		B	A	NT	NT
400	500		A	A	NT	NT
401	415		A	A	A	A
402	468		A	A	NT	NT

10

20

30

40

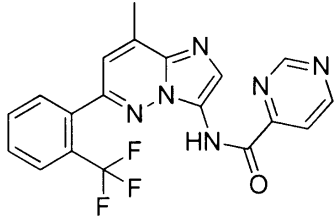
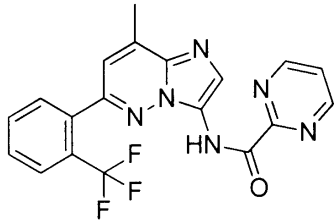
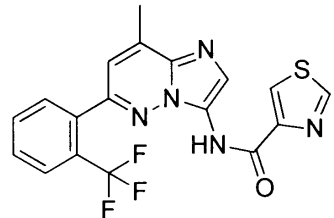
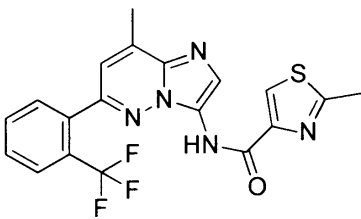
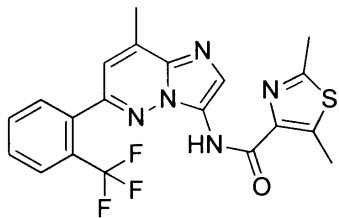
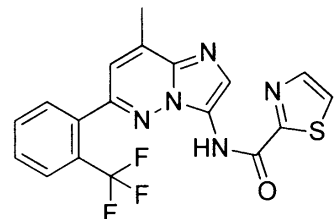
403	432		A	A	NT	NT
404	404		B	B	NT	NT
405	418		B	A	NT	NT
406	488		A	A	A	A
407	398		A	A	B	A
408	399		A	A	NT	NT

10

20

30

40

409	399		A	A	ND	ND
410	399		A	A	NT	NT
411	404		A	A	NT	NT
412	418		A	A	A	A
413	432		A	A	A	B
414	404		A	A	NT	NT

10

20

30

40

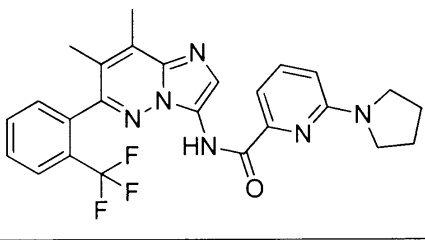
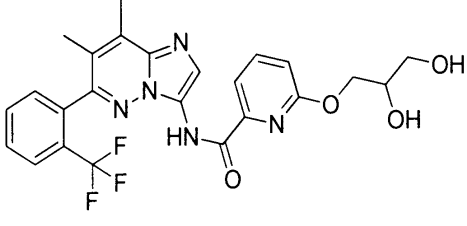
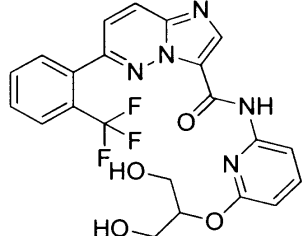
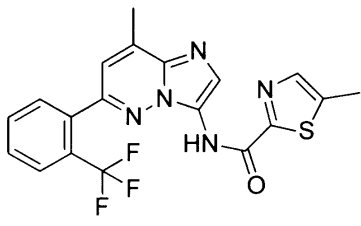
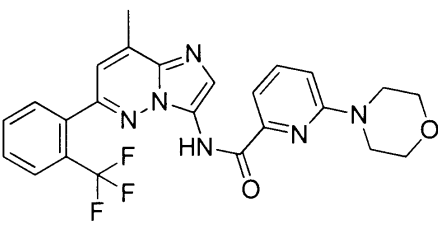
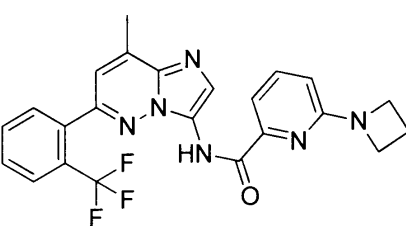
415	434		A	A	B	A
416	420		A	A	NT	NT
417	434		A	A	NT	NT
418	434		B	B	C	B
419	428		A	A	A	A
420	441		A	A	NT	NT

10

20

30

40

4 2 1	4 8 1		A	A	A	A
4 2 2	5 0 2		A	A	NT	NT
4 2 3	4 7 4		A	A	NT	NT
4 2 4	4 1 8		A	A	B	B
4 2 5	4 8 3		A	A	A	A
4 2 6	4 5 3		A	A	NT	NT

10

20

30

40

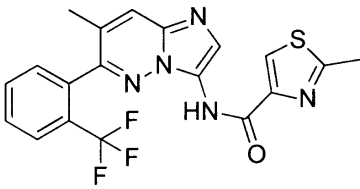
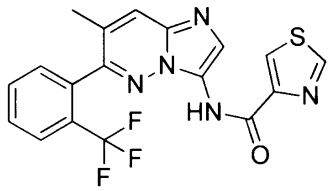
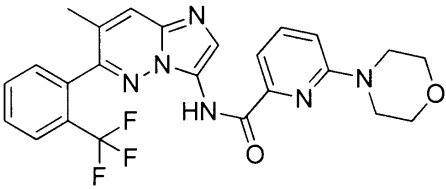
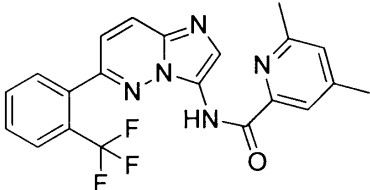
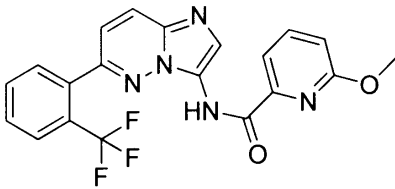
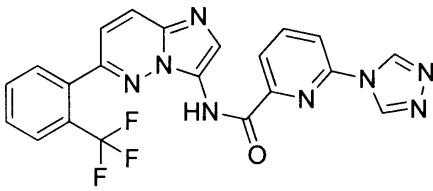
427	488		A	A	A	A
428	413		A	A	A	A
429	440		A	A	NT	NT
430	431		A	A	A	A
431	414		A	A	B	B
432	440		A	A	NT	NT

10

20

30

40

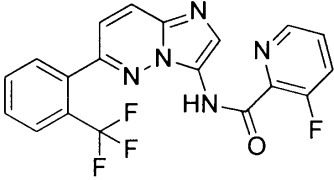
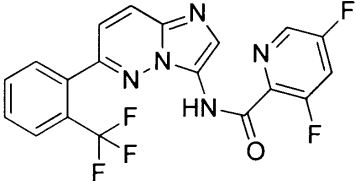
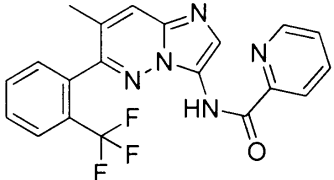
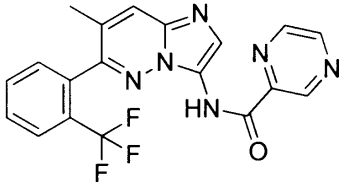
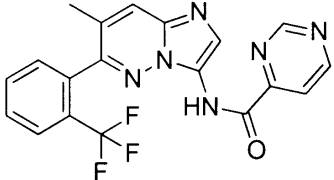
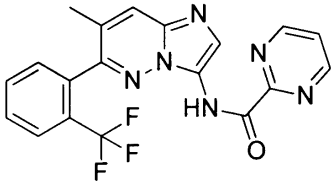
433	418		A	A	C	B
434	404		A	A	NT	NT
435	483		A	A	NT	NT
436	412		A	A	C	B
437	414		A	A	A	A
438	451		A	A	NT	NT

10

20

30

40

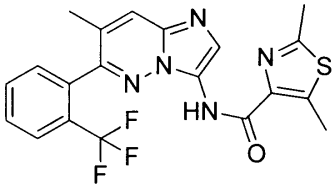
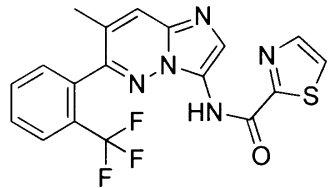
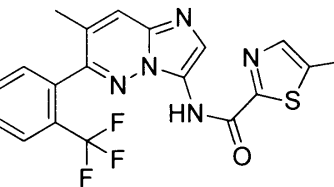
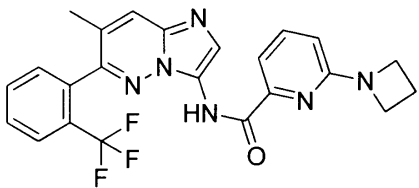
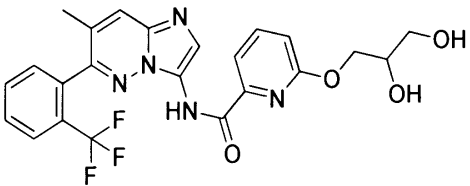
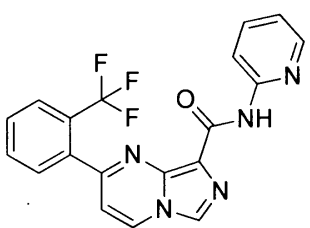
439	402		A	A	A	B
440	420		A	A	NT	NT
441	398		A	A	NT	NT
442	399		A	A	C	B
443	399		A	A	C	B
444	399		A	A	NT	NT

10

20

30

40

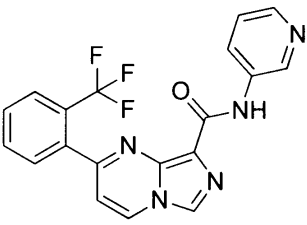
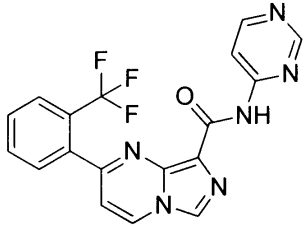
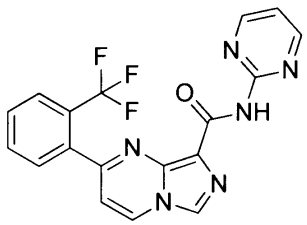
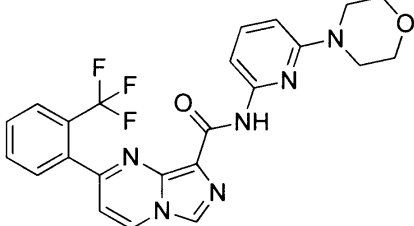
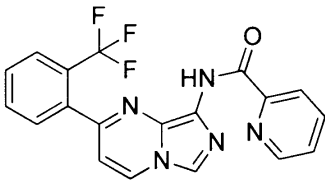
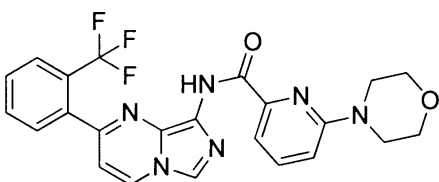
445	432		A	A	B	B
446	404		A	A	NT	NT
447	418		A	A	NT	NT
448	453		A	A	B	A
449	488		A	A	A	A
450	384		B	A	NT	NT

10

20

30

40

451	384		B	A	B	A
452	385		A	A	NT	NT
453	385		B	A	NT	NT
454	469		A	A	A	A
455	384		B	B	C	B
456	469		A	A	NT	NT

10

20

30

40

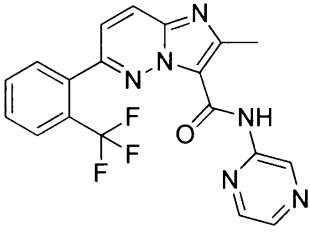
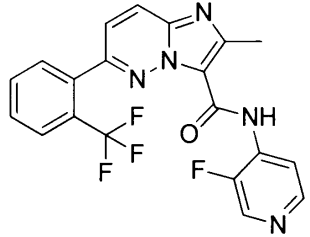
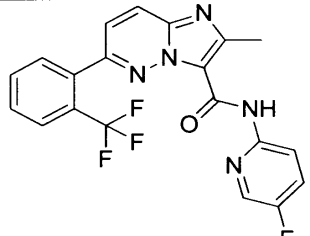
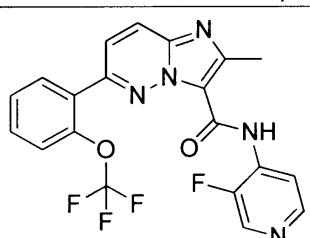
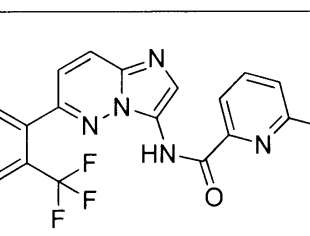
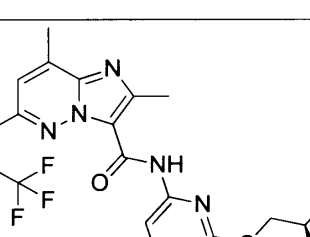
457	446		A	A	A	B
458	426		A	A	NT	NT
459	426		A	A	NT	NT
460	413		A	A	A	A
461	399		A	A	B	A
462	399		A	A	NT	NT

10

20

30

40

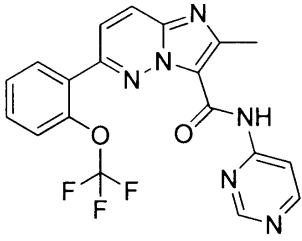
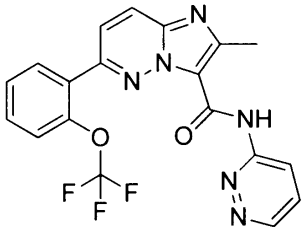
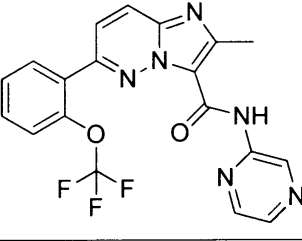
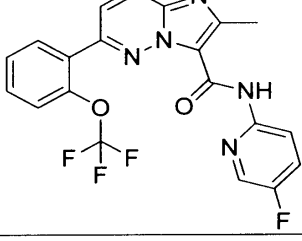
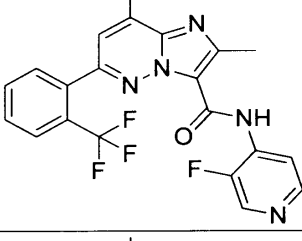
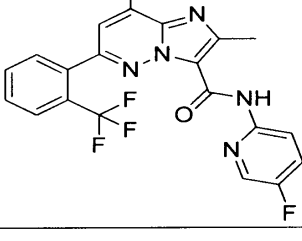
463	399		A	A	B	A
464	416		A	A	NT	NT
465	416		A	A	NT	NT
466	432		A	A	A	A
467	400		B	A	B	B
468	503		A	A	NT	NT

10

20

30

40

469	415		A	A	B	A
470	415		A	A	NT	NT
471	415		A	A	NT	NT
472	432		B	B	C	B
473	430		A	A	A	A
474	430		A	A	NT	NT

10

20

30

40

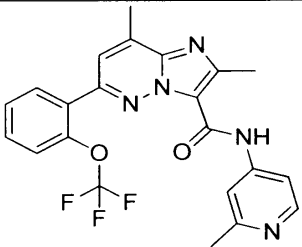
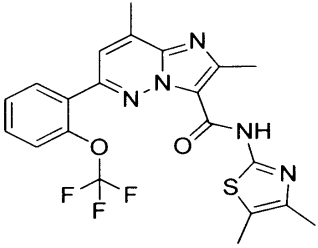
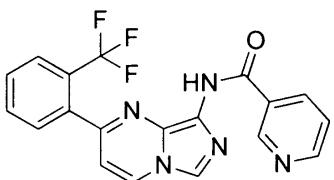
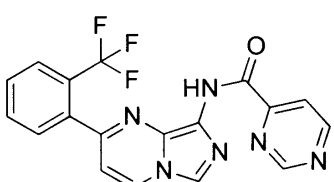
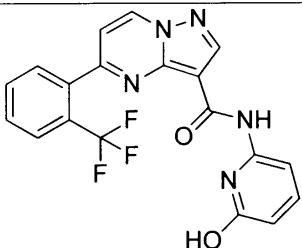
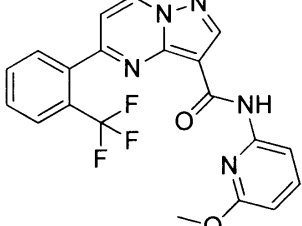
475	441		A	A	B	A
476	429		A	A	NT	NT
477	445		A	A	NT	NT
478	429		A	A	A	A
479	429		A	A		NT
480	442		A	A	B	B

10

20

30

40

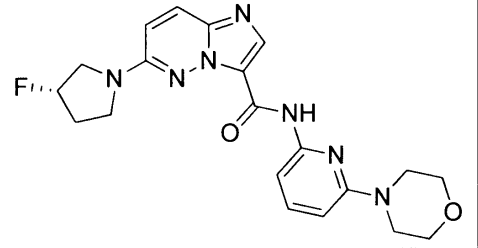
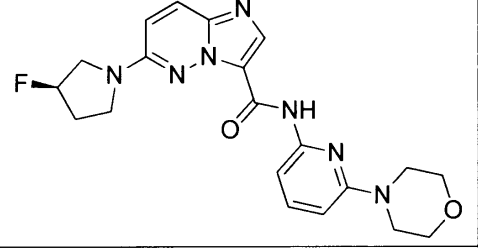
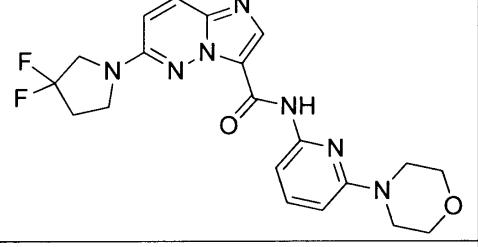
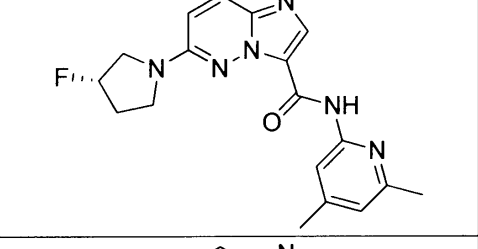
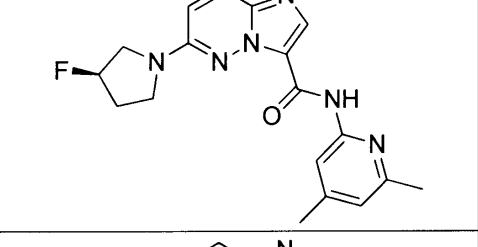
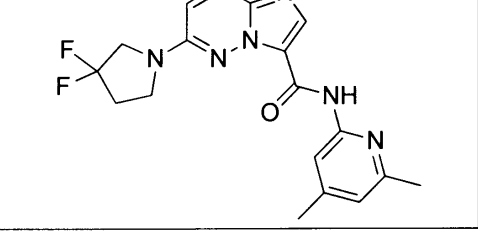
481	442		A	A	A	A
482	462		A	A	NT	NT
483	384		NT	NT	NT	NT
484	385		B	B	C	B
485	400		B	B	NT	NT
486	414		A	A	A	A

10

20

30

40

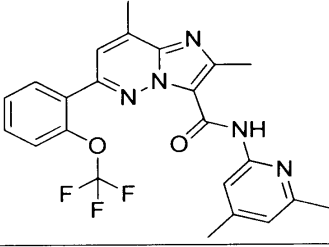
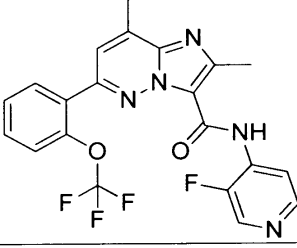
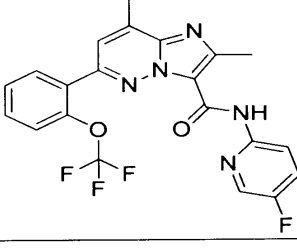
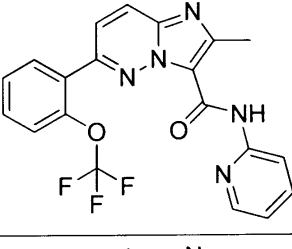
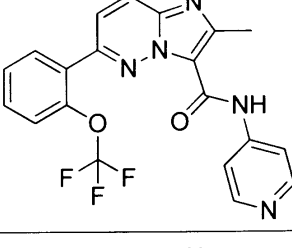
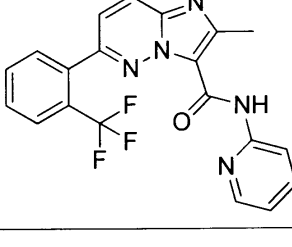
487	412		B	B	A	A
488	412		B	A	NT	NT
489	430		B	B	A	A
490	355		B	A	B	B
491	355		B	B	NT	NT
492	373		B	B	NT	NT

10

20

30

40

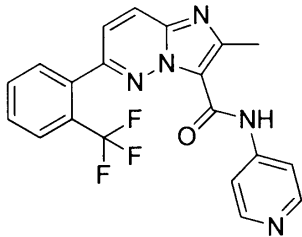
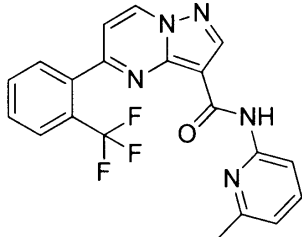
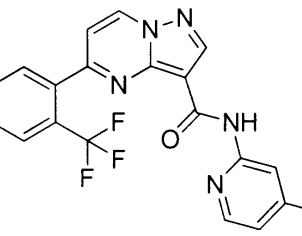
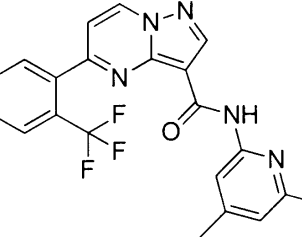
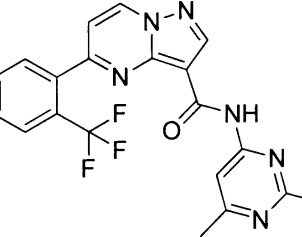
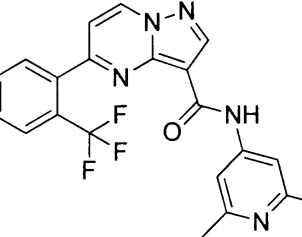
493	456		A	A	ND	ND
494	446		A	A	NT	NT
495	446		A	B	ND	ND
496	414		A	A	A	B
497	414		A	A	NT	NT
498	398		A	A	NT	NT

10

20

30

40

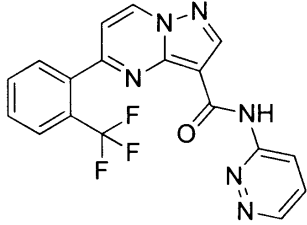
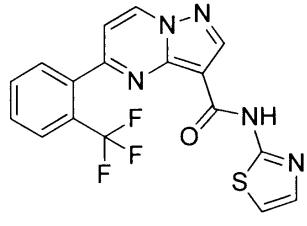
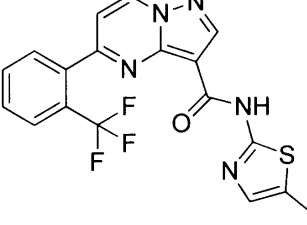
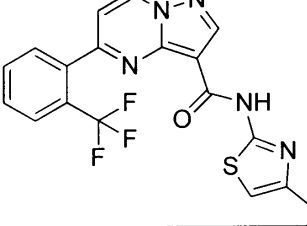
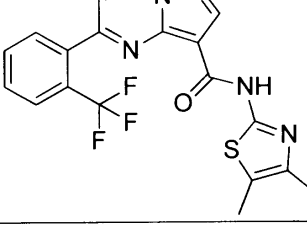
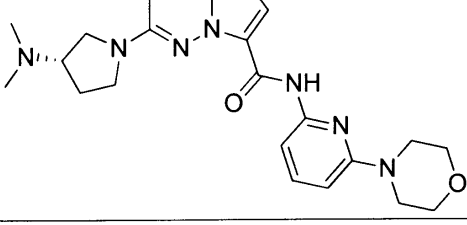
499	398		A	A	A	A
500	398		A	A	NT	NT
501	398		A	A	NT	NT
502	412		A	A	ND	ND
503	413		A	A	NT	NT
504	412		A	A	NT	NT

10

20

30

40

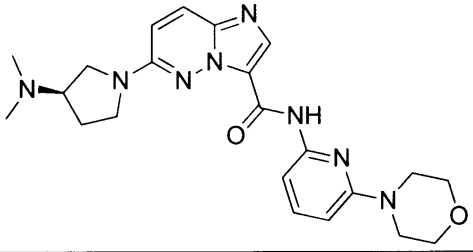
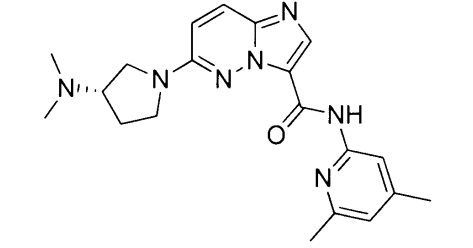
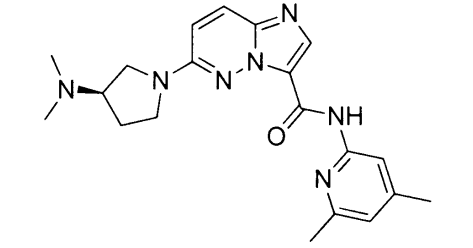
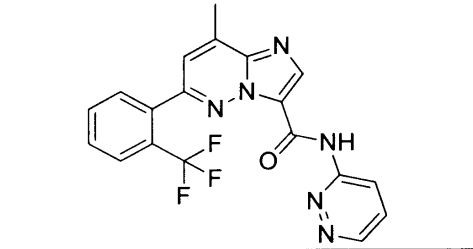
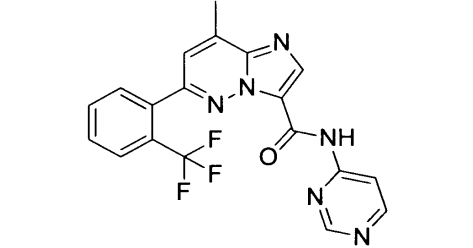
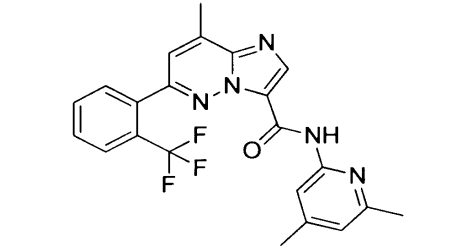
505	385		A	A	B	B
506	390		A	A	NT	NT
507	404		A	A	B	B
508	404		A	A	A	A
509	418		A	A	NT	NT
510	437		B	B	NT	NT

10

20

30

40

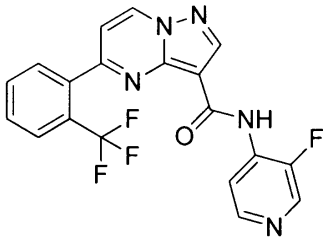
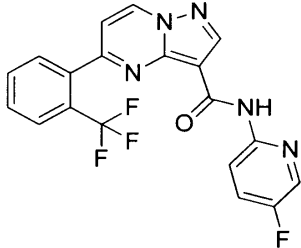
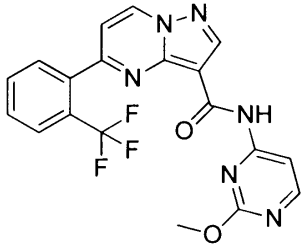
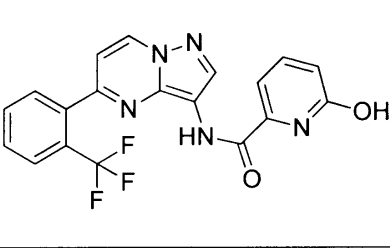
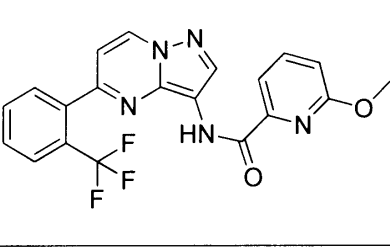
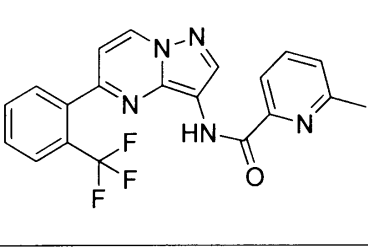
511	437		B	B	B	B
512	380		B	B	NT	NT
513	380		B	B	C	B
514	399		A	A	A	A
515	399		A	A	NT	NT
516	426		A	A	B	B

10

20

30

40

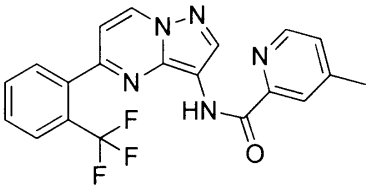
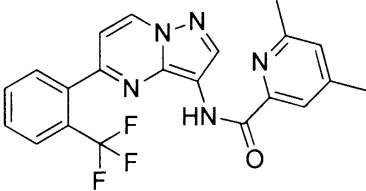
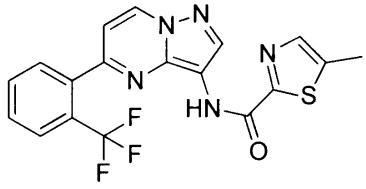
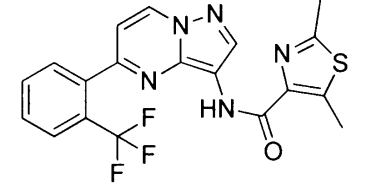
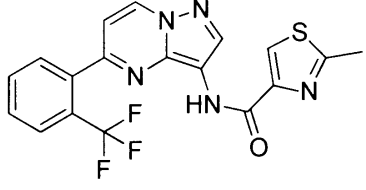
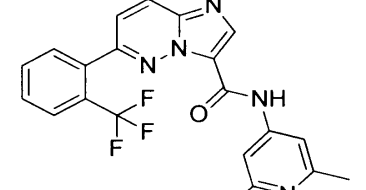
517	402		B	A	B	B
518	402		A	A	B	B
519	415		A	A	NT	NT
520	400		B	B	NT	NT
521	414		A	A	A	B
522	398		A	A	NT	NT

10

20

30

40

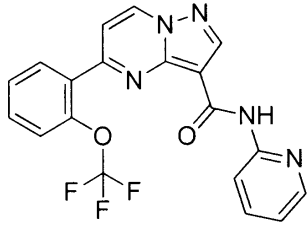
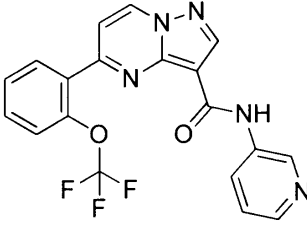
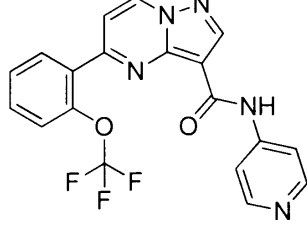
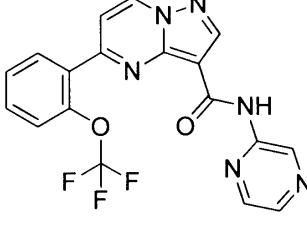
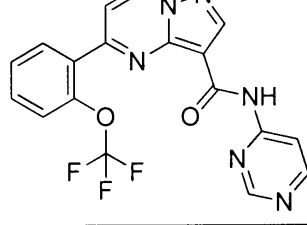
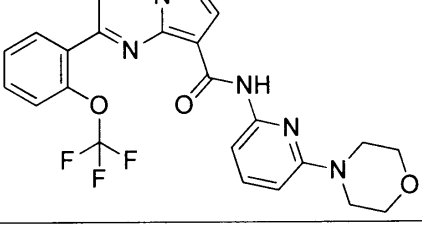
5 2 3	3 9 8		A	A	C	B
5 2 4	4 1 2		A	A	C	B
5 2 5	4 0 4		A	A	NT	NT
5 2 6	4 1 8		A	A	NT	NT
5 2 7	4 0 4		A	A	B	B
5 2 8	4 2 6		A	A	NT	NT

10

20

30

40

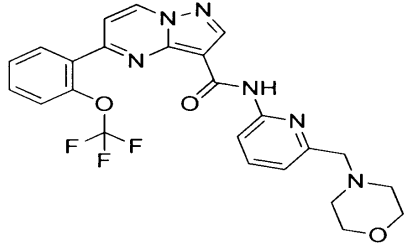
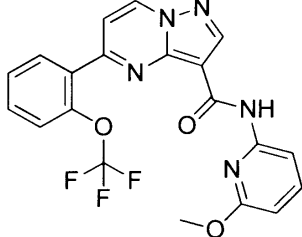
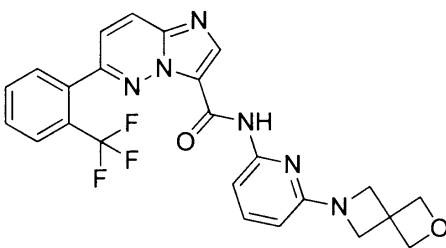
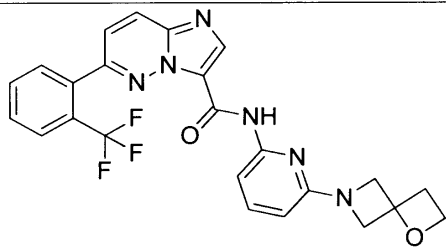
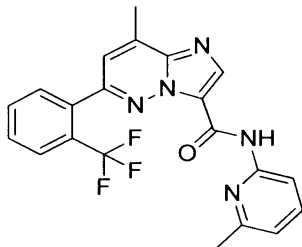
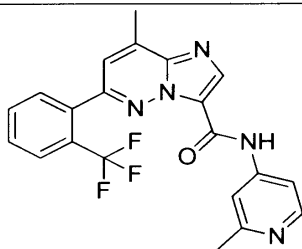
529	400		A	A	A	B
530	400		A	A	A	A
531	400		A	A	NT	NT
532	401		A	A	NT	NT
533	401		A	A	B	B
534	485		A	A	NT	NT

10

20

30

40

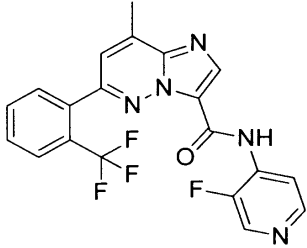
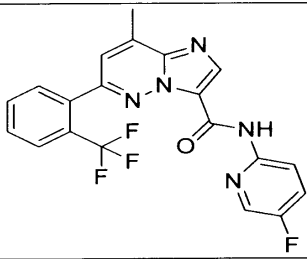
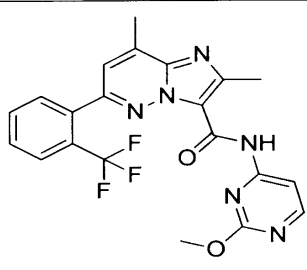
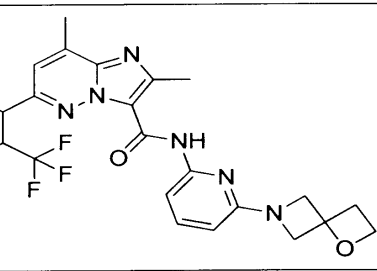
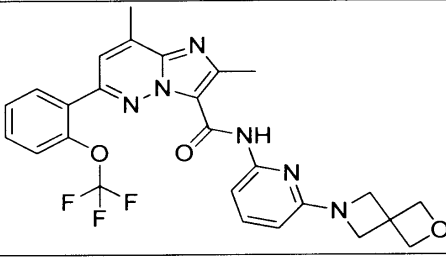
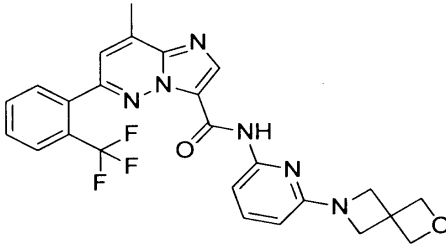
535	499		A	A	A	A
536	430		A	A	A	B
537	481		A	A	NT	NT
538	481		A	A	NT	NT
539	412		A	A	ND	ND
540	412		A	A	NT	NT

10

20

30

40

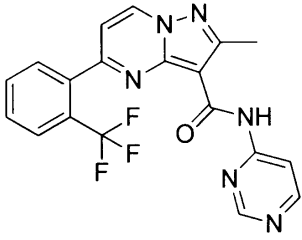
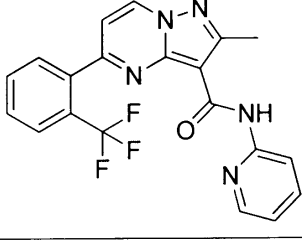
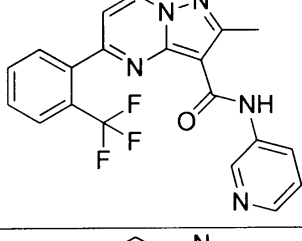
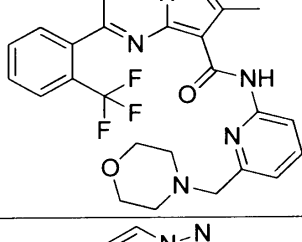
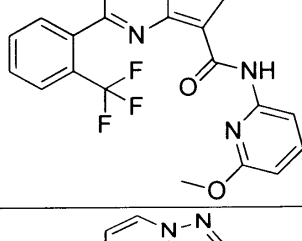
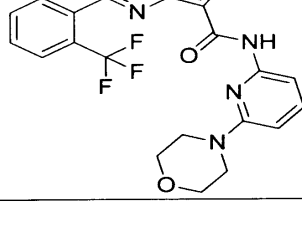
5 4 1	4 1 6		A	A	B	A
5 4 2	4 1 6		A	A	B	B
5 4 3	4 4 3		A	A	NT	NT
5 4 4	5 0 9		A	A	NT	NT
5 4 5	5 2 5		A	A	A	A
5 4 6	4 9 5		A	A	NT	NT

10

20

30

40

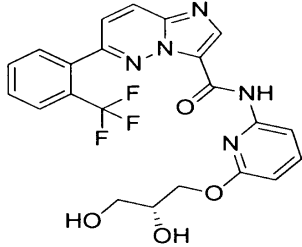
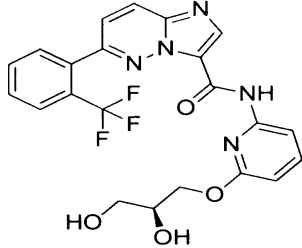
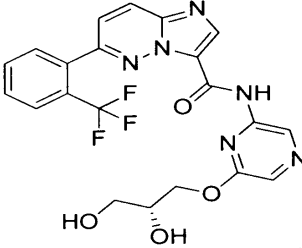
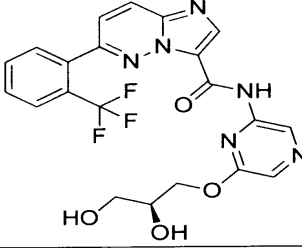
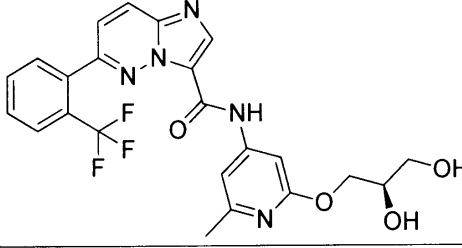
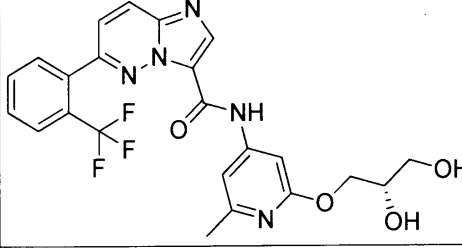
547	399		A	A	NT	NT
548	398		A	A	ND	ND
549	398		A	A	B	A
550	497		A	A	NT	NT
551	428		A	A	A	A
552	483		A	A	A	A

10

20

30

40

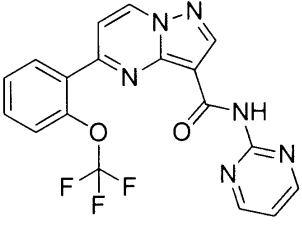
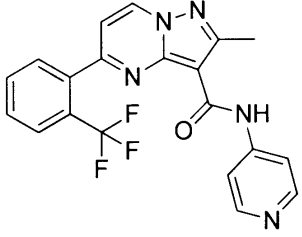
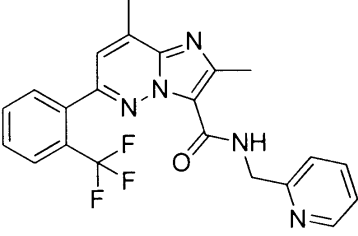
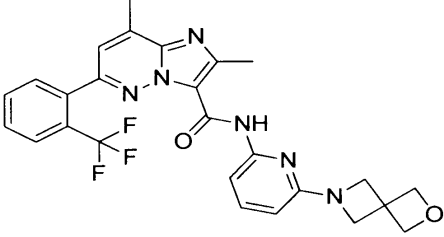
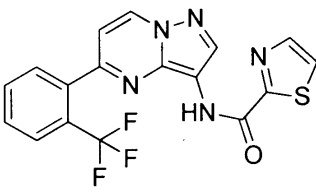
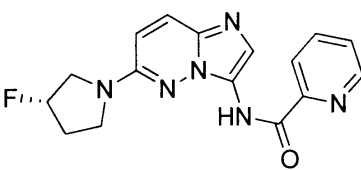
5 5 3	4 7 4		A	A	NT	NT
5 5 4	4 7 4		A	A	NT	NT
5 5 5	4 7 5		A	A	A	A
5 5 6	4 7 5		A	A	NT	NT
5 5 7	4 8 8		A	A	NT	NT
5 5 8	4 8 8		A	A	A	A

10

20

30

40

559	401		B	B	B	A
560	398		A	A	NT	NT
561	426		B	B	B	A
562	509		A	A	NT	NT
563	390		A	A	NT	NT
564	327		B	B	NT	NT

10

20

30

40

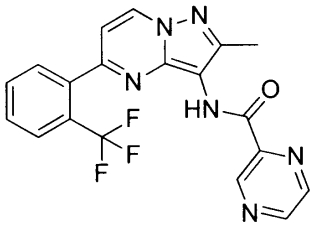
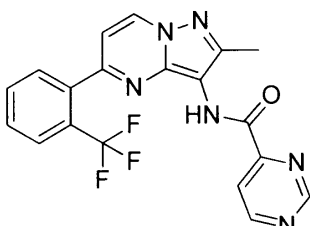
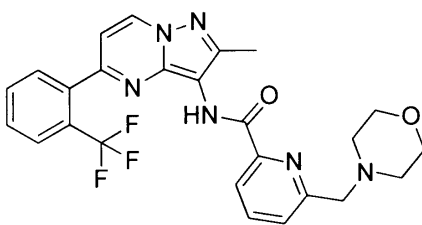
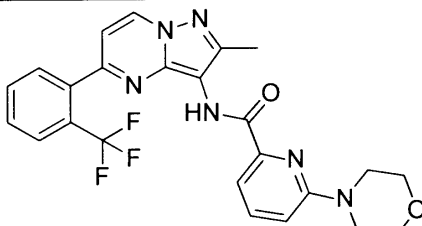
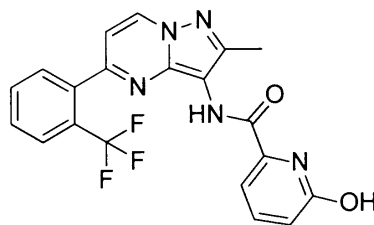
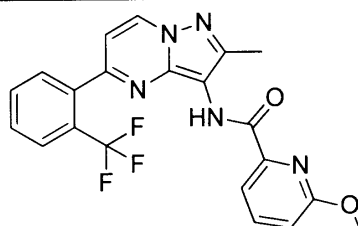
565	341		B	A	B	B
566	355		B	A	B	B
567	398		B	B	NT	NT
568	398		C	B	C	B
569	398		C	B	NT	NT
570	399		B	B	NT	NT

10

20

30

40

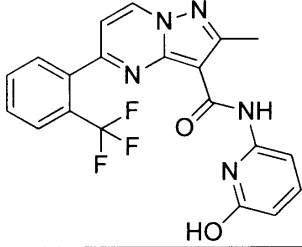
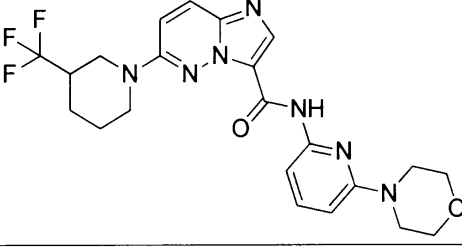
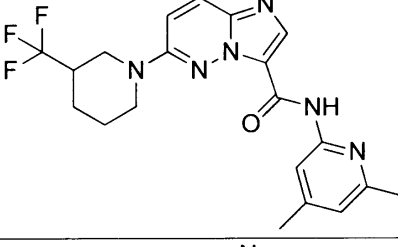
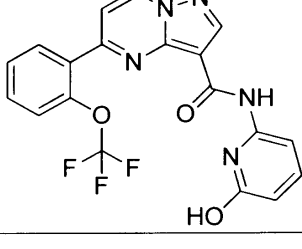
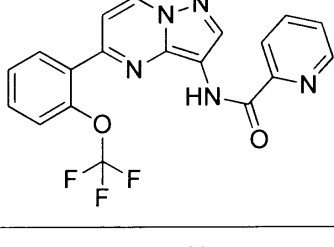
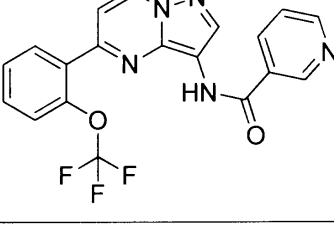
571	399		C	B	B	B
572	399		C	B	C	B
573	497		B	B	NT	NT
574	483		A	A	B	B
575	414		C	B	NT	NT
576	428		C	B	NT	NT

10

20

30

40

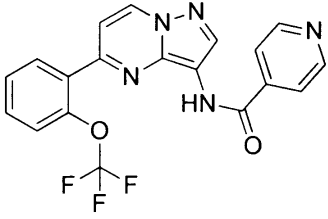
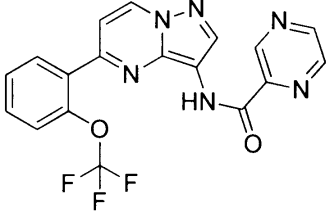
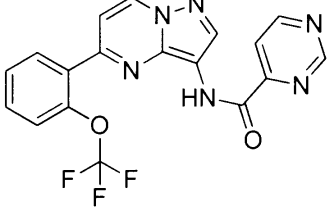
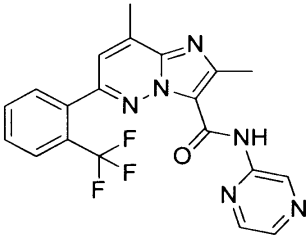
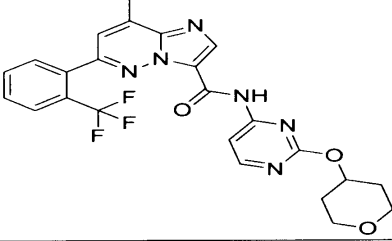
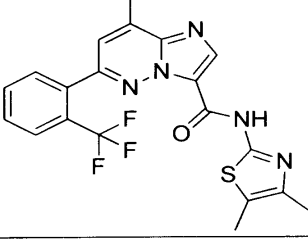
577	414		B	B	A	B
578	476		A	A	A	A
579	419		B	B	NT	NT
580	416		B	A	A	A
581	400		A	A	NT	NT
582	400		B	B	NT	NT

10

20

30

40

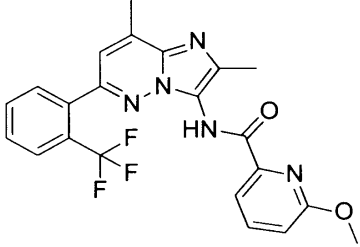
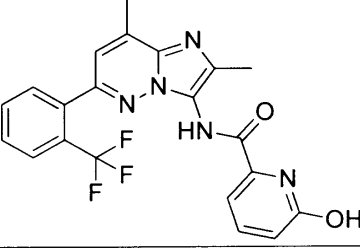
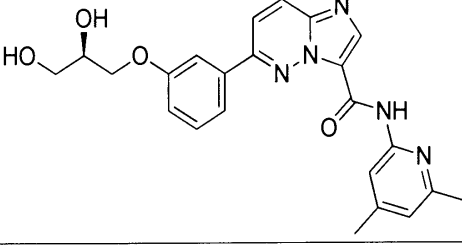
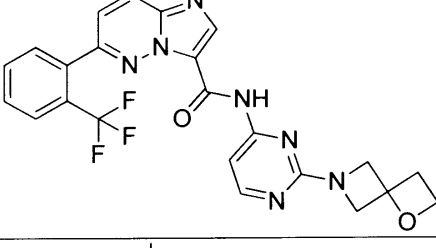
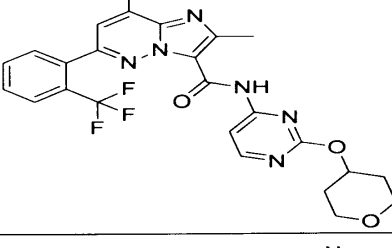
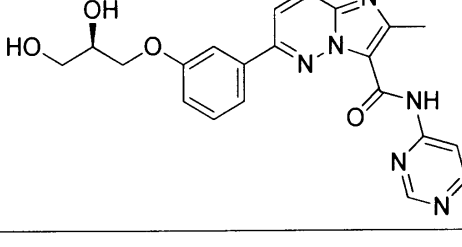
583	400		B	B	C	B
584	401		B	A	C	B
585	401		B	A	NT	NT
586	413		A	A	A	A
587	499		A	A	NT	NT
588	432		B	B	NT	NT

10

20

30

40

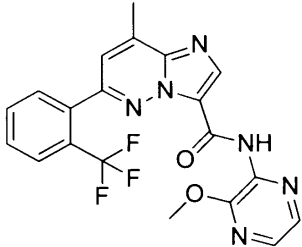
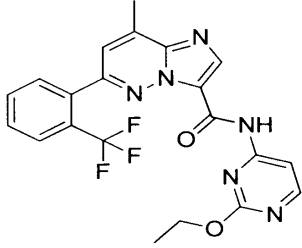
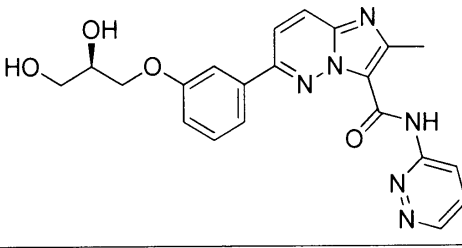
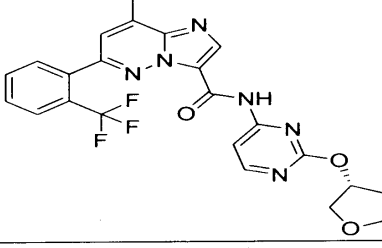
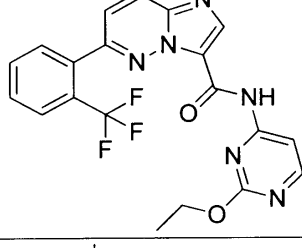
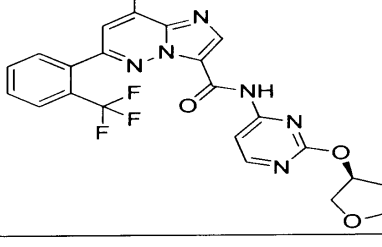
589	442		B	A	B	B
590	428		B	B	C	B
591	434		A	A	A	B
592	482		A	A	NT	NT
593	513		A	A	NT	NT
594	421		B	B	B	B

10

20

30

40

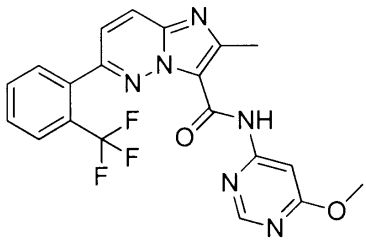
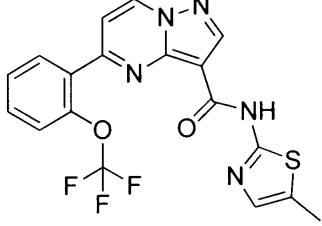
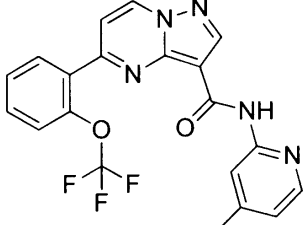
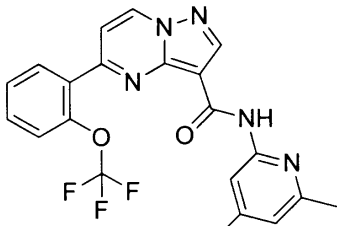
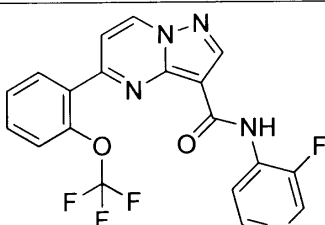
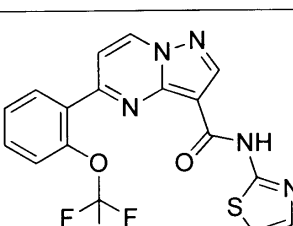
595	429		A	B	NT	NT
596	443		A	A	NT	NT
597	421		B	B	A	B
598	485		A	A	A	A
600	429		A	A	A	A
601	485		A	A	NT	NT

10

20

30

40

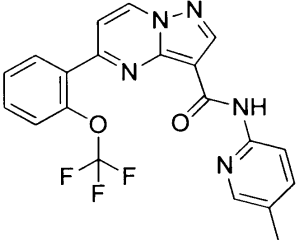
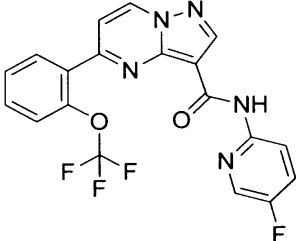
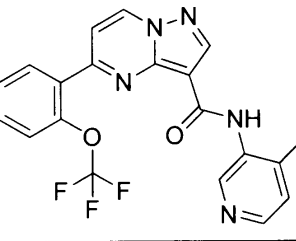
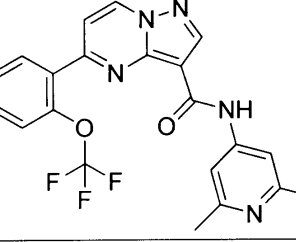
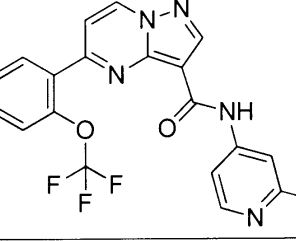
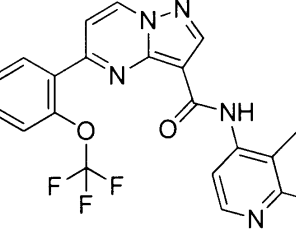
602	429		A	A	NT	NT
603	420		B	A	B	B
604	414		A	A	B	B
605	428		A	A	NT	NT
606	418		A	A	A	B
607	406		B	B	NT	NT

10

20

30

40

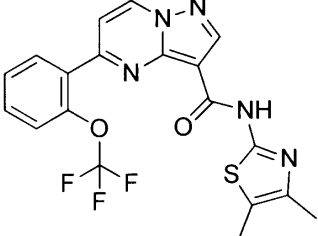
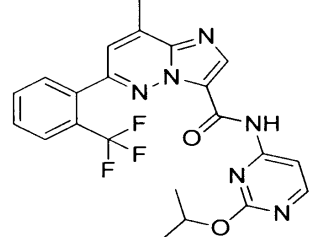
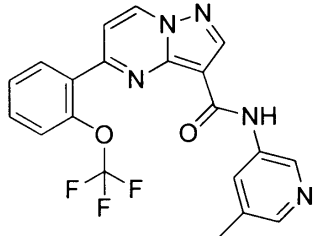
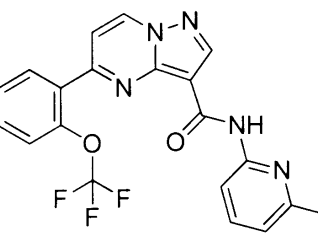
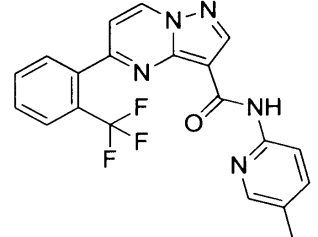
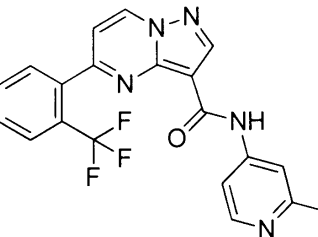
608	414		C	B	NT	NT
609	418		C	B	C	B
610	414		B	B	A	A
611	428		A	A	NT	NT
612	414		A	A	A	A
613	428		A	B	NT	NT

10

20

30

40

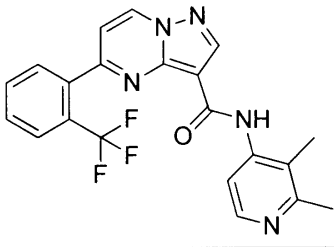
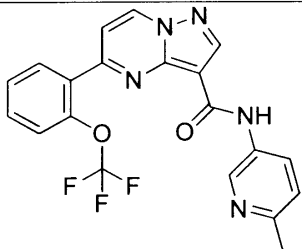
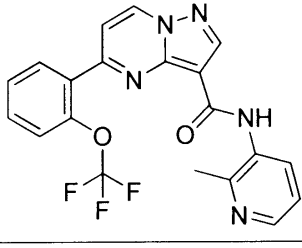
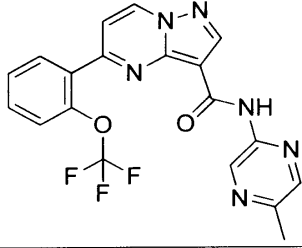
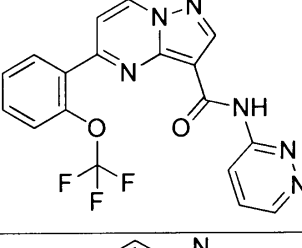
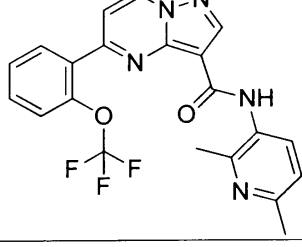
614	434		A	A	NT	NT
615	457		A	A	A	A
616	414		A	A	A	A
617	414		A	A	NT	NT
618	398		A	A	B	A
619	398		A	A	NT	NT

10

20

30

40

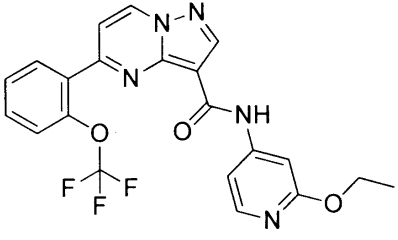
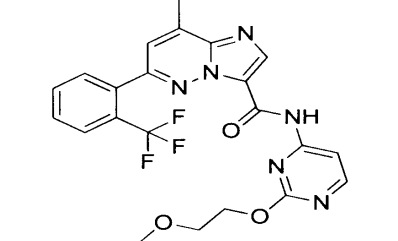
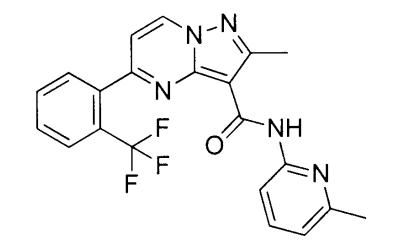
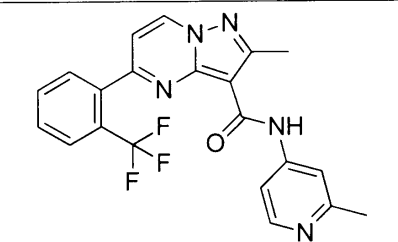
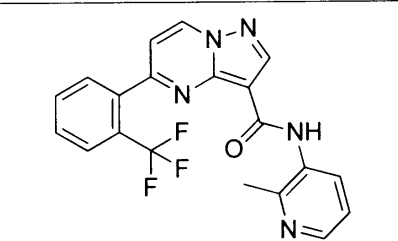
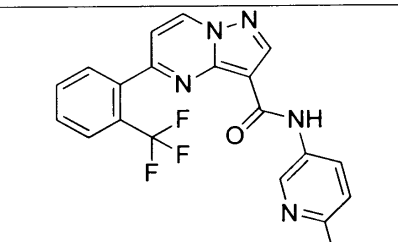
6 2 0	4 1 2		B	B	NT	NT
6 2 1	4 1 4		A	A	A	A
6 2 2	4 1 4		B	B	A	A
6 2 3	4 1 5		A	A	NT	NT
6 2 4	4 0 1		A	A	A	A
6 2 5	4 2 8		B	B	NT	NT

10

20

30

40

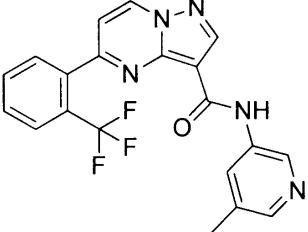
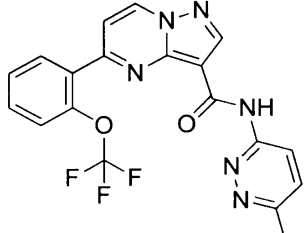
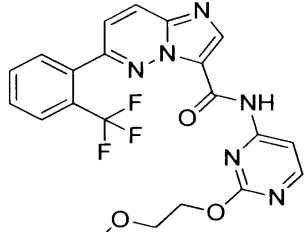
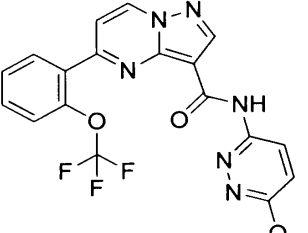
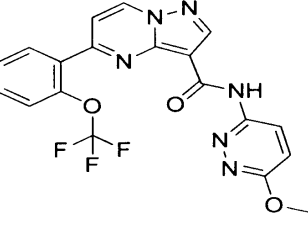
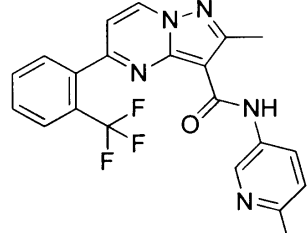
6 2 6	4 4 4		A	A	NT	NT
6 2 7	4 7 3		A	A	A	A
6 2 8	4 1 2		A	A	A	A
6 2 9	4 1 2		A	A	NT	NT
6 3 0	3 9 8		B	B	A	A
6 3 1	3 9 8		A	A	NT	NT

10

20

30

40

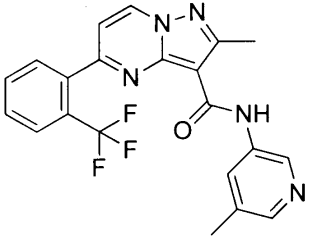
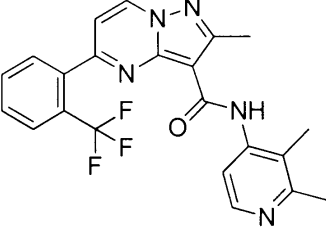
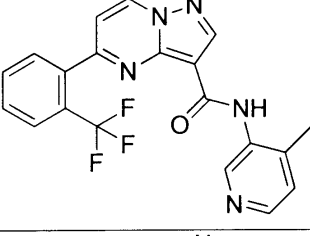
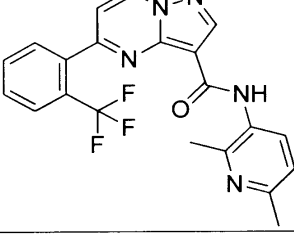
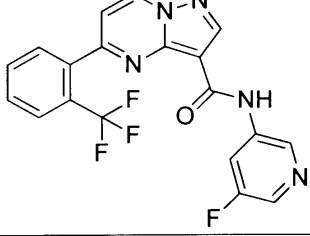
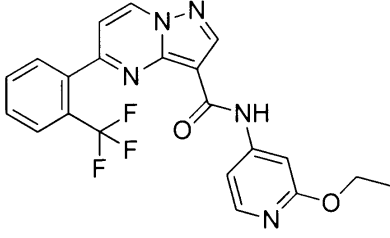
632	398		A	A	NT	NT
633	415		A	A	B	B
634	459		A	A	A	A
635	431		A	A	NT	NT
636	445		A	A	B	B
637	412		A	A	NT	NT

10

20

30

40

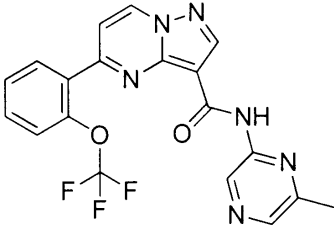
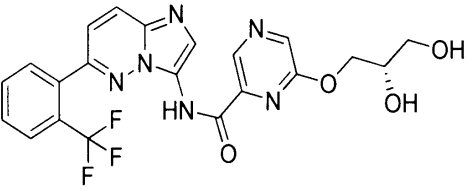
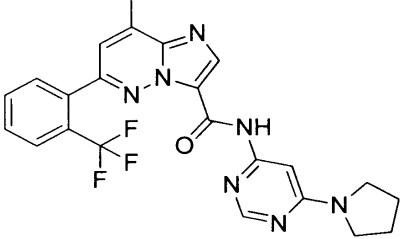
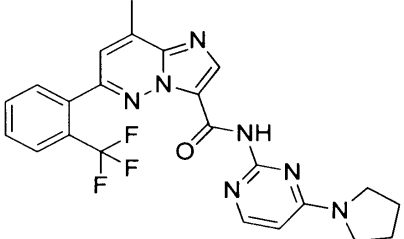
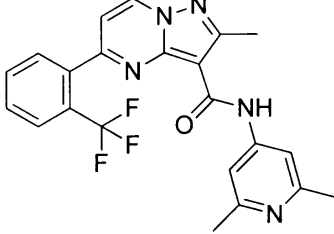
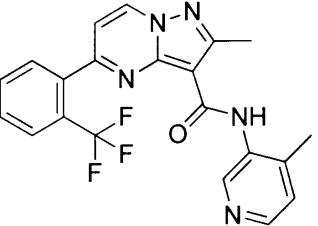
638	412		A	A	NT	NT
639	426		A	A	A	A
640	398		B	B	B	B
641	412		B	A	NT	NT
642	402		A	A	B	A
643	428		A	A	NT	NT

10

20

30

40

6 4 4	4 1 5		A	A	B	B
6 4 5	4 7 5		A	A	A	A
6 4 6	4 6 8		A	A	NT	NT
6 4 7	4 6 8		A	A	A	A
6 4 8	4 2 6		A	A	NT	NT
6 4 9	4 1 2		A	B	NT	NT

10

20

30

40

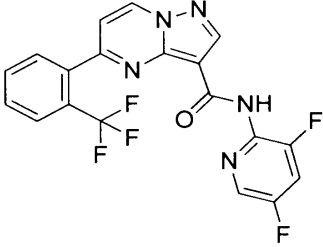
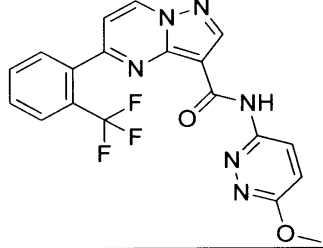
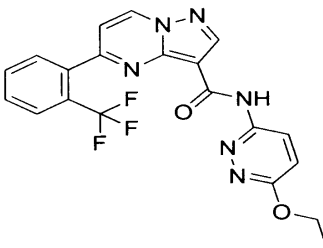
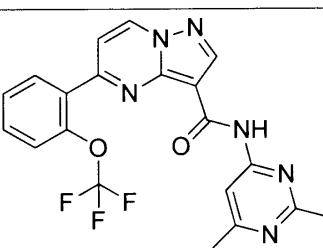
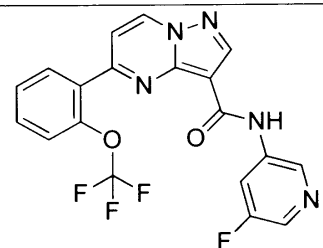
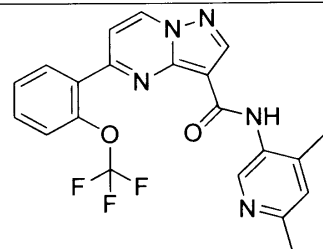
650	418		A	A	A	A
651	432		A	A	NT	NT
652	418		A	A	NT	NT
653	398		C	B	B	A
654	399		A	A	B	B
655	399		A	A	NT	NT

10

20

30

40

656	420		B	A	B	B
657	415		NT	NT	NT	NT
658	429		A	A	NT	NT
659	429		A	A	B	B
660	418		A	A	NT	NT
661	428		B	B	NT	NT

10

20

30

40

6 6 2	4 7 3		A	B	NT	NT
6 6 3	4 5 9		A	A	B	B
6 6 4	4 1 3		A	A	NT	NT
6 6 5	4 2 9		A	A	B	B
6 6 6	4 4 3		A	A	NT	NT
6 6 7	4 0 0		A	A	NT	NT

10

20

30

40

668	468		A	A	A	B
669	468		A	A	NT	NT
670	429		A	A	NT	NT
671	428		A	A	A	A
672	443		B	B	B	B
673	432		A	A	NT	NT

10

20

30

40

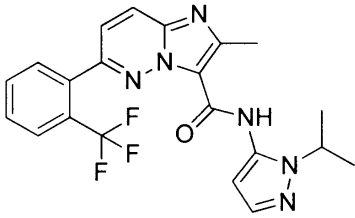
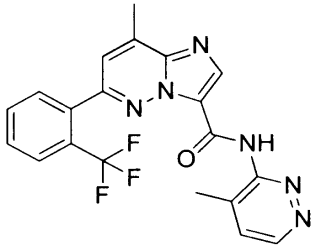
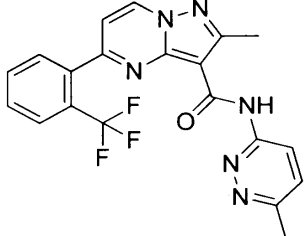
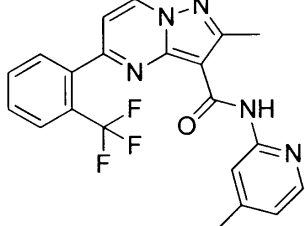
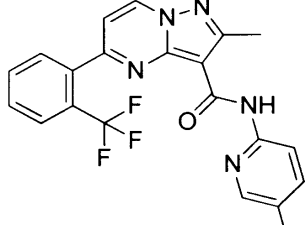
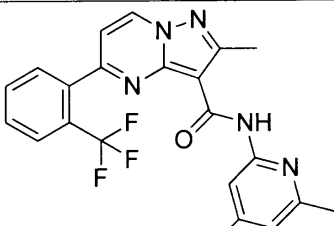
674	415		B	B	B	A
675	401		C	B	NT	NT
676	432		A	A	NT	NT
677	429		NT	NT	NT	NT
678	445		NT	NT	NT	NT
679	459		NT	NT	NT	NT

10

20

30

40

680	429		B	B	B	A
681	413		C	B	B	A
682	413		A	A	NT	NT
683	412		A	A	A	A
684	412		A	A	NT	NT
685	426		A	A	NT	NT

10

20

30

40

686	416		A	A	A	B
687	412		B	B	NT	NT
688	429		B	A	B	B
689	429		C	B	NT	NT
690	436		C	B	NT	NT
691	544		A	A	NT	NT

10

20

30

40

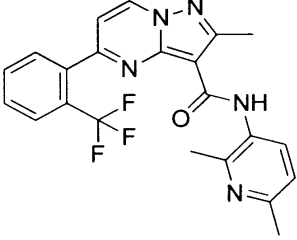
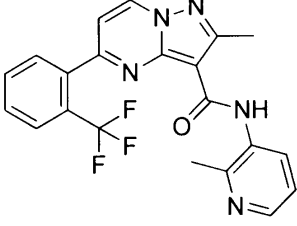
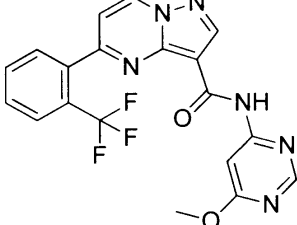
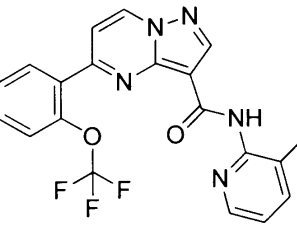
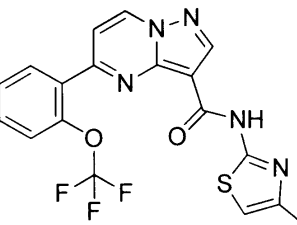
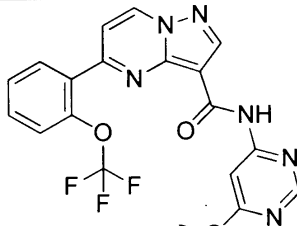
6 9 2	3 5 9		A	B	A	B
6 9 3	4 2 9		NT	NT	NT	NT
6 9 4	3 5 9		B	A	B	B
6 9 5	3 9 9		A	A	A	A
6 9 6	4 2 9		A	A	NT	NT
6 9 7	4 4 3		A	A	NT	NT

10

20

30

40

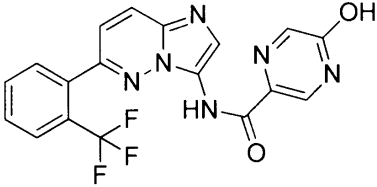
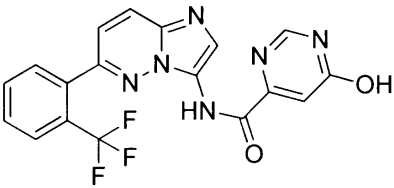
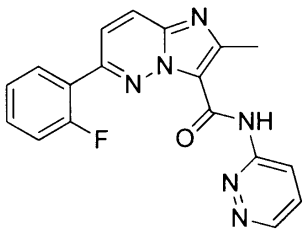
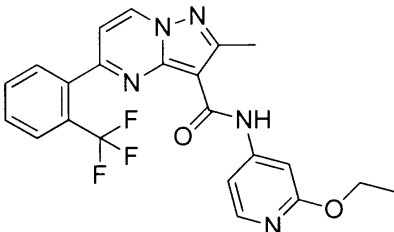
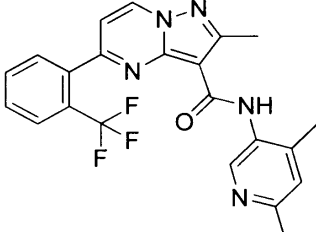
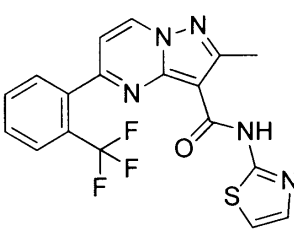
698	426		A	A	A	A
699	412		A	B	NT	NT
700	415		NT	NT	NT	NT
701	414		B	B	A	A
702	420		A	A	NT	NT
703	431		A	A	NT	NT

10

20

30

40

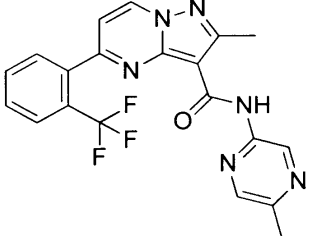
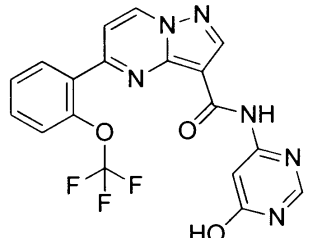
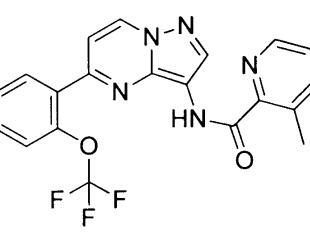
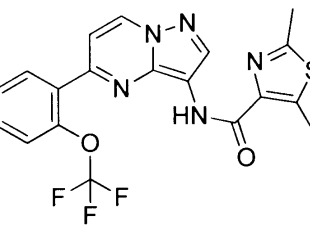
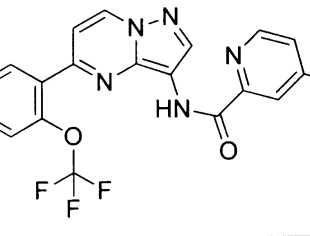
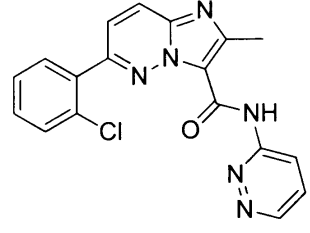
704	401		A	A	B	B
705	401		A	A	NT	NT
706	349		B	B	A	B
707	442		A	A	A	A
708	426		B	A	NT	NT
709	404		A	A	NT	NT

10

20

30

40

710	413		A	A	A	A
711	417		A	A	NT	NT
712	414		NT	NT	NT	NT
713	434		B	A	B	B
714	414		A	A	NT	NT
715	365		B	A	NT	NT

10

20

30

40

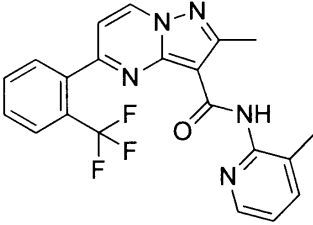
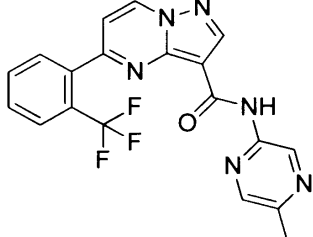
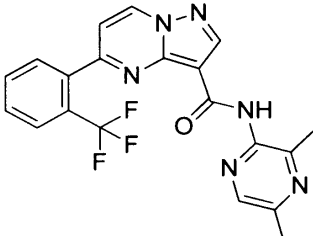
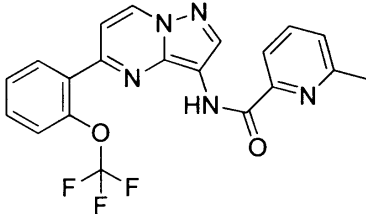
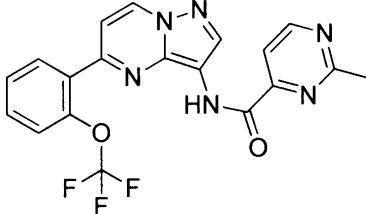
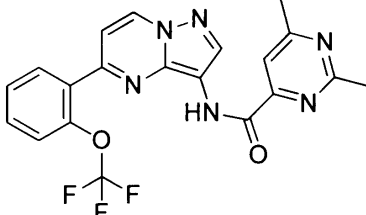
716	363		B	B	A	B
717	370		NT	NT	NT	NT
718	445		A	B	C	B
719	459		NT	NT	ND	ND
720	375		B	A	NT	NT
721	389		B	B	NT	NT

10

20

30

40

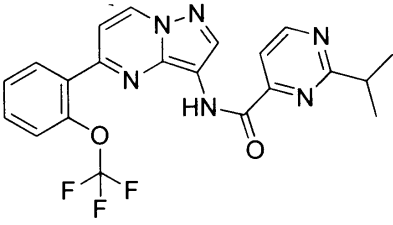
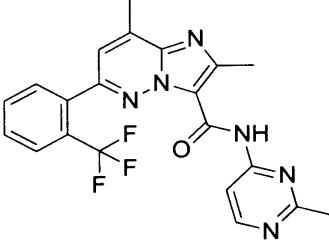
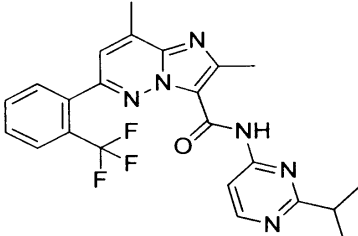
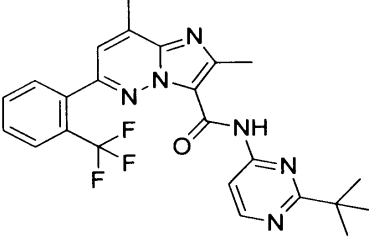
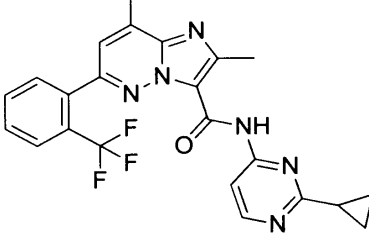
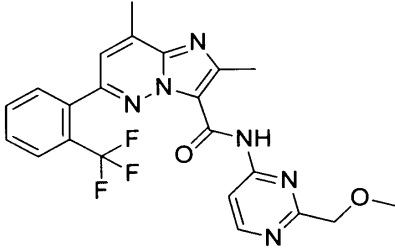
7 2 2	4 1 2		B	B	A	A
7 2 3	3 9 9		A	A	NT	NT
7 2 4	4 1 3		C	B	B	B
7 2 5	4 1 4		A	A	B	B
7 2 6	4 1 5		A	A	NT	NT
7 2 7	4 2 9		A	A	NT	NT

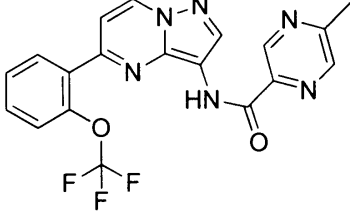
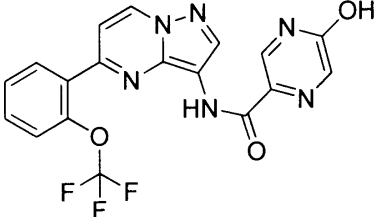
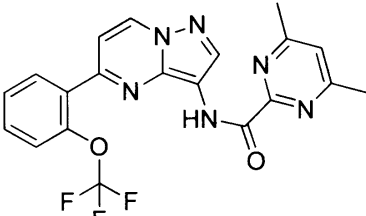
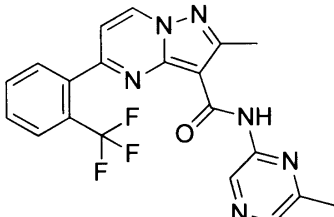
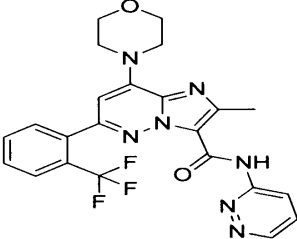
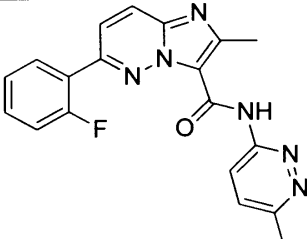
10

20

30

40

7 2 8	4 4 3		A	A	C	B	
7 2 9	4 2 7		A	A	NT	NT	10
7 3 0	4 5 5		A	A	A	A	20
7 3 1	4 6 9		A	A	A	B	
7 3 2	4 5 3		A	A	NT	NT	30
7 3 3	4 5 7		A	A	NT	NT	40

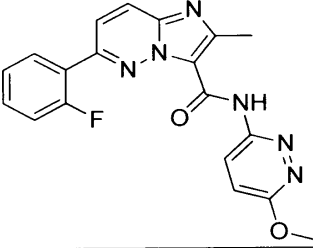
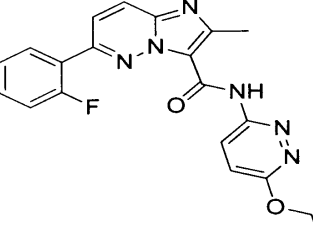
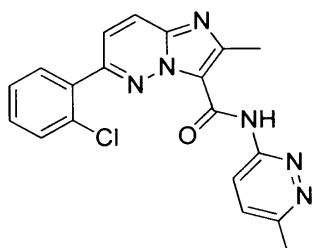
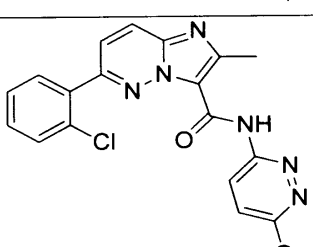
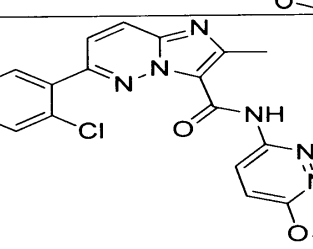
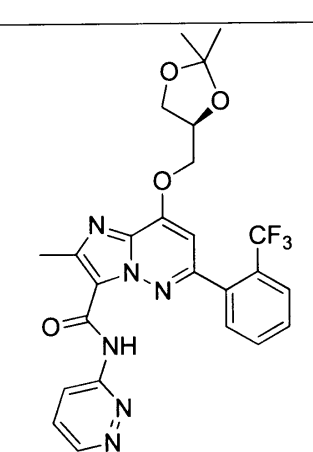
734	415		B	A	C	B
735	417		B	A	NT	NT
736	429		A	A	C	B
737	413		A	A	A	A
738	484		A	A	NT	NT
739	363		NT	NT	NT	NT

10

20

30

40

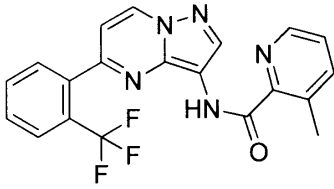
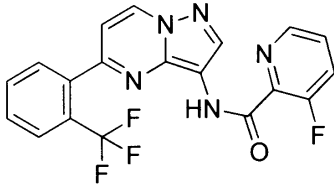
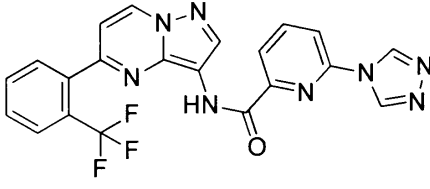
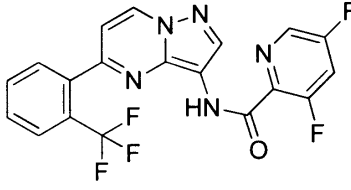
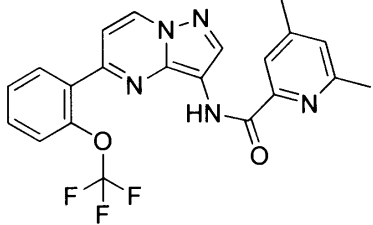
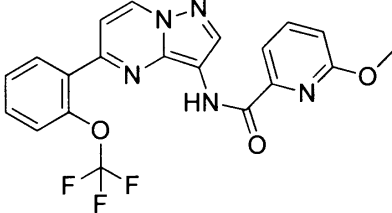
740	379		NT	NT	ND	ND
741	393		B	B	NT	NT
742	379		A	B	C	B
743	395		B	B	C	B
744	409		A	B	NT	NT
745	529		A	A	NT	NT

10

20

30

40

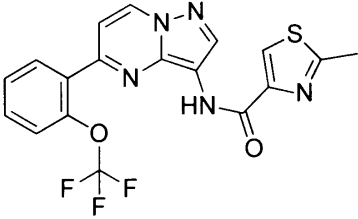
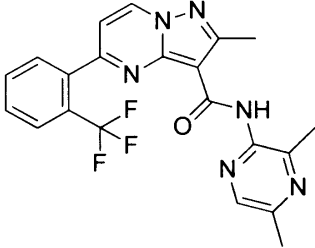
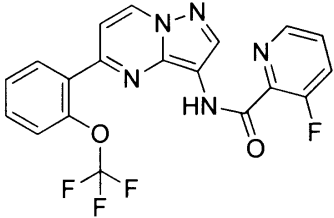
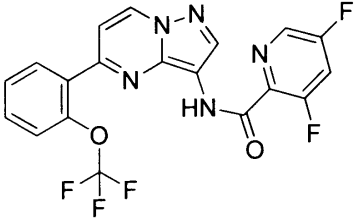
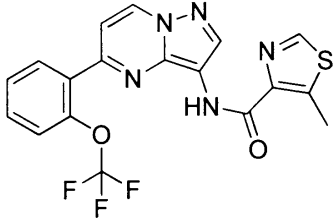
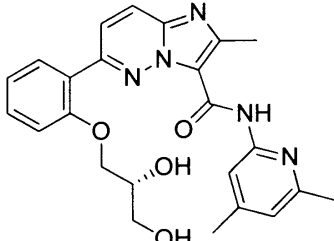
746	398		A	A	C	B
747	402		A	A	NT	NT
748	451		A	A	B	B
749	420		A	A	B	B
750	428		A	A	NT	NT
751	430		A	A	NT	NT

10

20

30

40

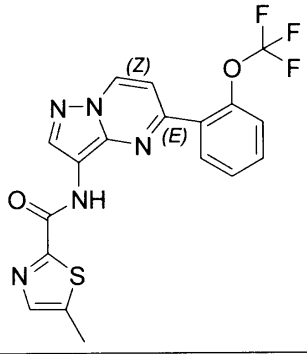
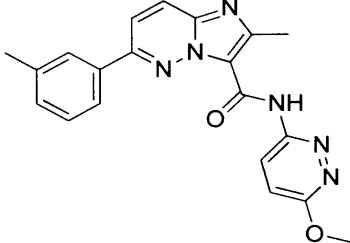
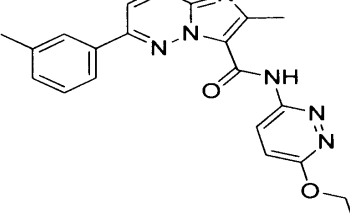
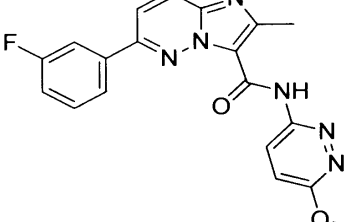
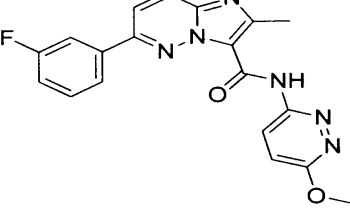
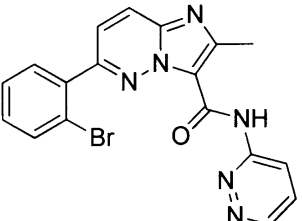
7 5 2	4 2 0		B	A	B	B
7 5 3	4 2 7		B	A	NT	NT
7 5 4	4 1 8		A	A	B	B
7 5 5	4 3 6		A	A	B	B
7 5 6	4 2 0		B	A	NT	NT
7 5 7	4 4 8		B	A	NT	NT

10

20

30

40

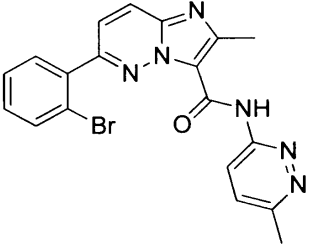
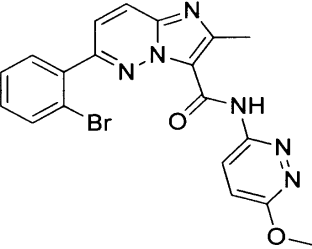
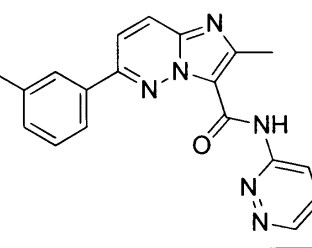
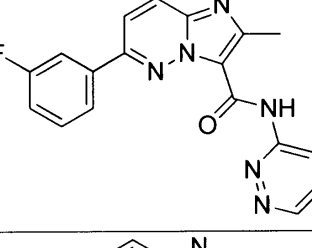
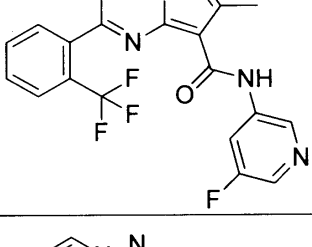
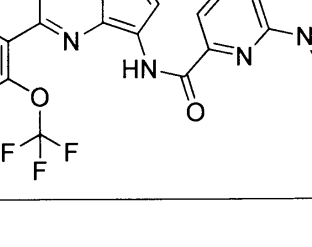
758	438		A	A	B	B
759	375		A	B	NT	NT
760	389		A	B	ND	ND
761	379		C	B	A	B
762	393		B	B	NT	NT
763	409		A	A	NT	NT

10

20

30

40

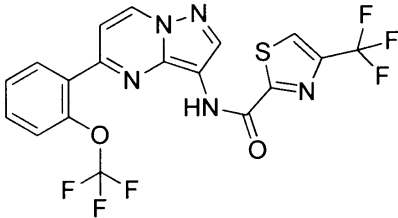
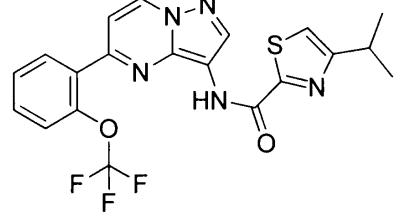
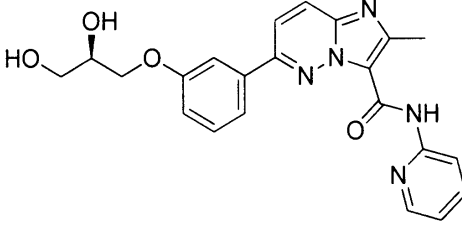
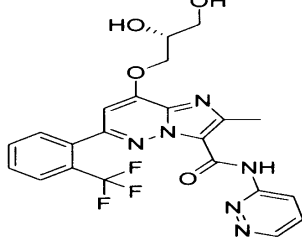
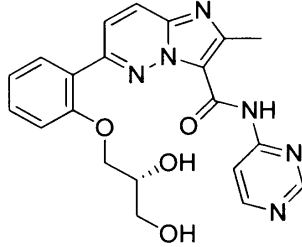
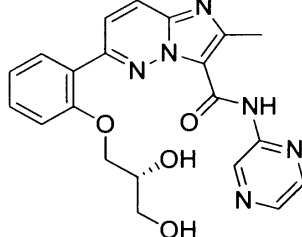
7 6 4	4 2 3		A	A	ND	ND
7 6 5	4 3 9		A	A	NT	NT
7 6 6	3 4 5		A	B	A	B
7 6 7	3 4 9		B	B	A	A
7 6 8	4 1 6		A	A	NT	NT
7 6 9	4 6 7		A	A	NT	NT

10

20

30

40

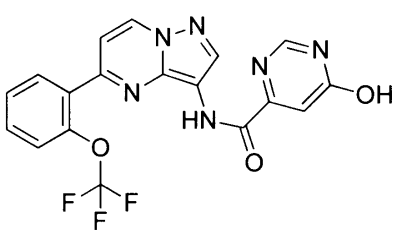
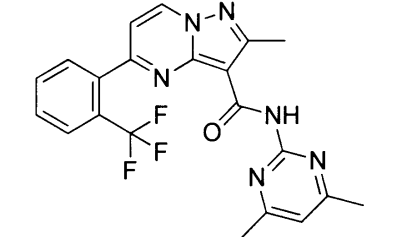
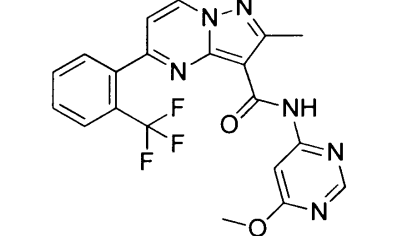
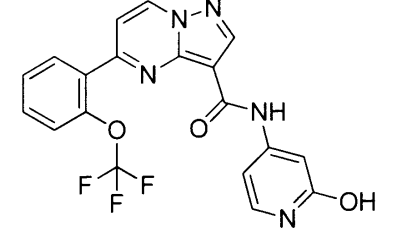
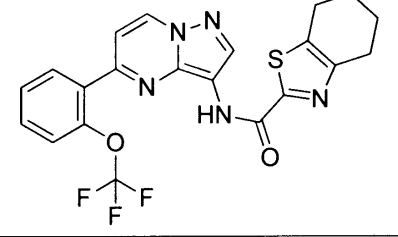
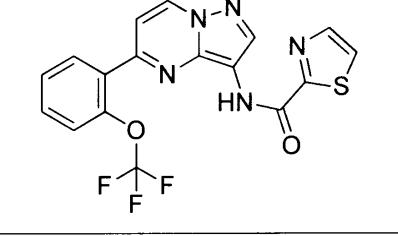
770	474		B	A	C	B
771	448		A	A	NT	NT
772	420		B	A	B	A
773	489		A	A	A	A
774	421		A	B	NT	NT
775	421		A	A	NT	NT

10

20

30

40

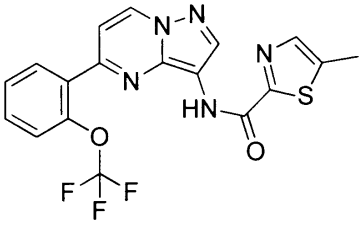
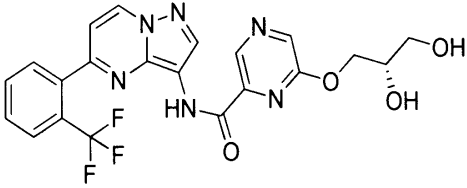
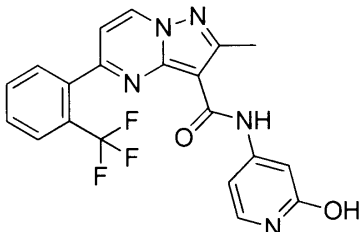
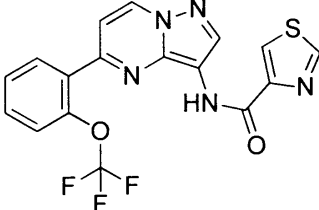
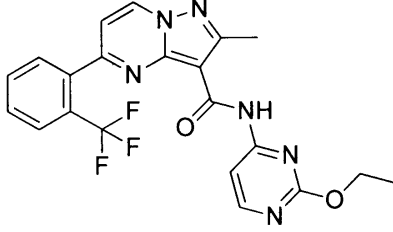
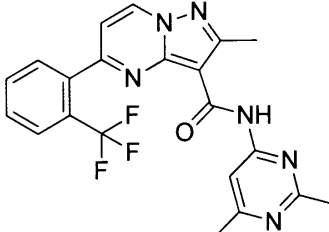
776	417		B	A	C	B
777	427		A	A	NT	NT
778	429		A	A	A	B
779	416		A	A	A	A
780	460		A	A	NT	NT
781	406		B	A	NT	NT

10

20

30

40

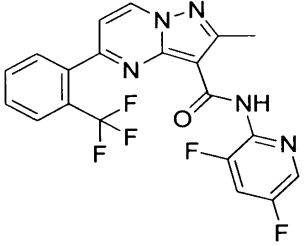
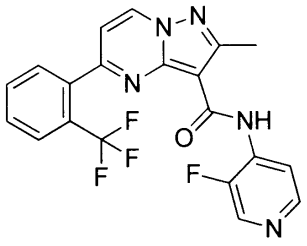
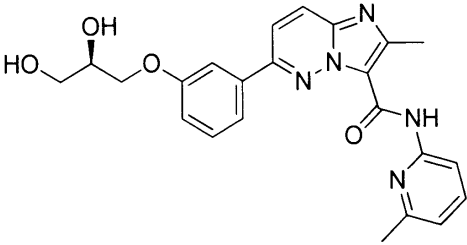
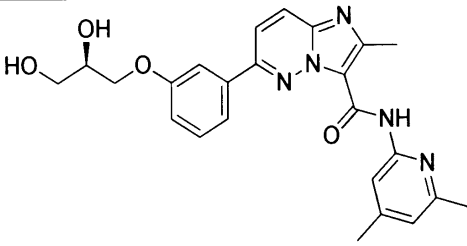
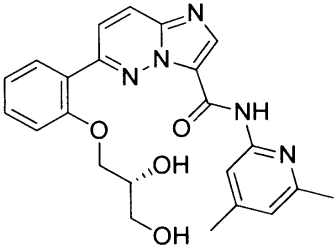
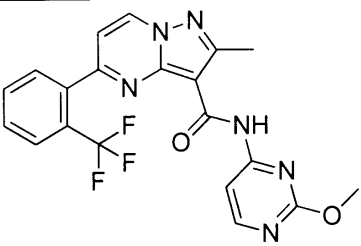
782	420		A	A	C	B
783	475		A	A	NT	NT
784	414		A	A	A	A
785	406		B	A	C	B
786	443		A	A	NT	NT
787	427		A	A	NT	NT

10

20

30

40

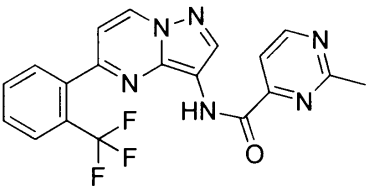
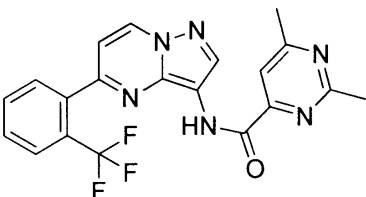
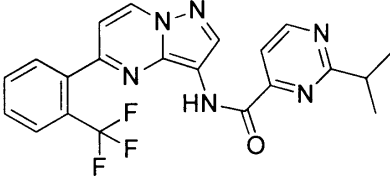
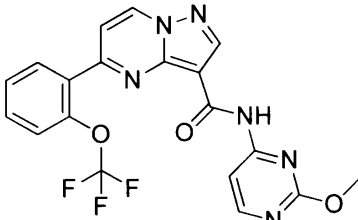
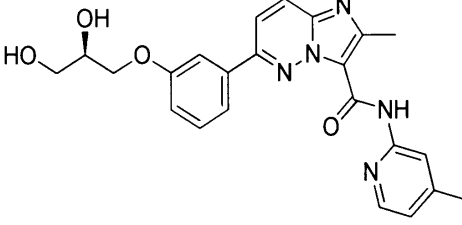
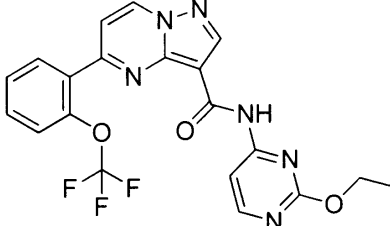
788	434		B	A	B	A
789	416		A	A	NT	NT
790	434		A	A	A	A
791	448		A	A	B	B
792	434		A	A	NT	NT
793	429		A	A	NT	NT

10

20

30

40

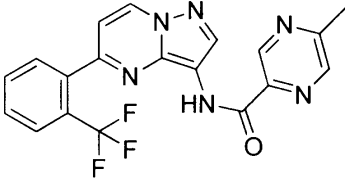
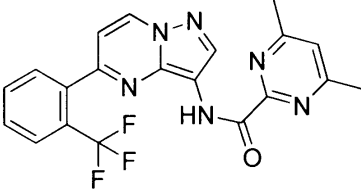
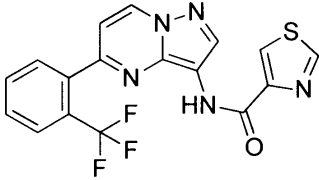
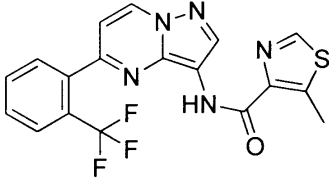
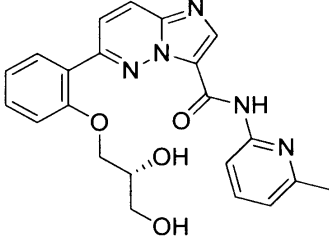
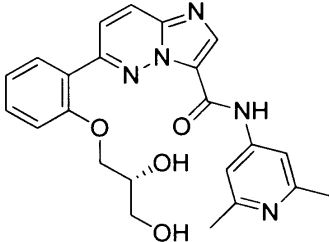
794	399		A	A	B	B
795	413		A	A	NT	NT
796	427		A	A	B	B
797	431		A	A	A	A
798	434		A	A	NT	NT
799	445		NT	NT	NT	NT

10

20

30

40

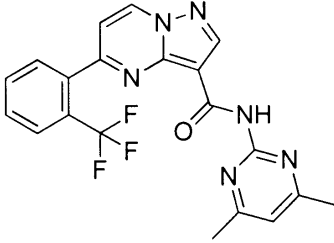
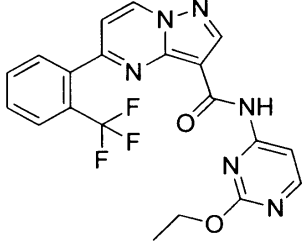
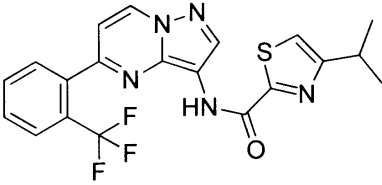
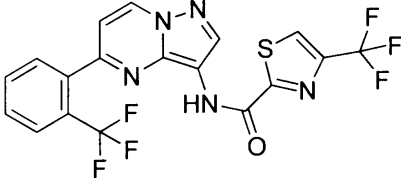
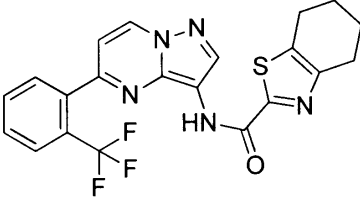
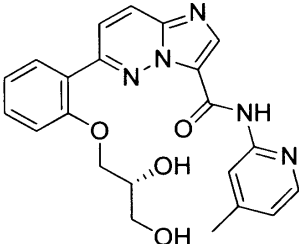
800	399		B	A	C	B
801	413		A	A	NT	NT
802	390		B	A	C	B
803	404		B	A	C	B
804	420		A	A	NT	NT
805	434		A	A	NT	NT

10

20

30

40

806	413		A	A	B	A
807	429		A	A	NT	NT
808	432		A	A	B	B
809	458		A	A	C	B
810	444		A	A	NT	NT
811	420		A	A	NT	NT

10

20

30

40

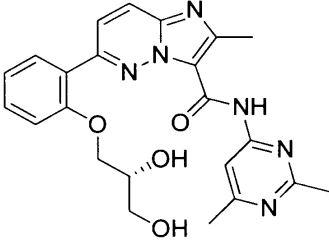
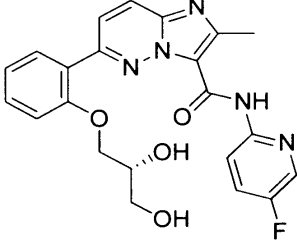
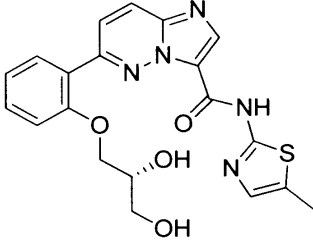
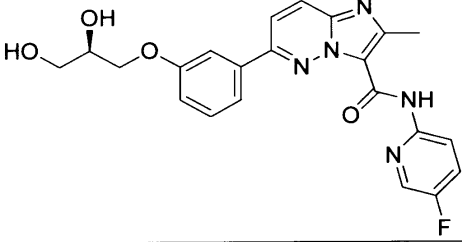
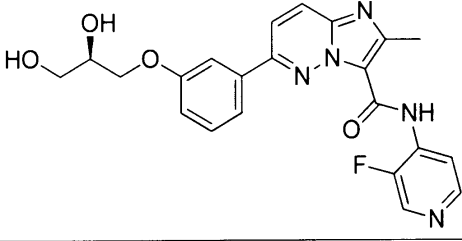
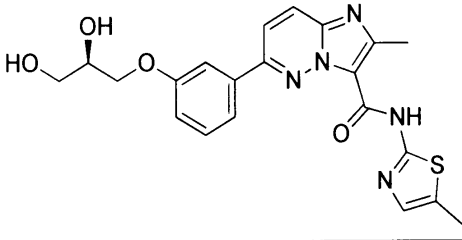
812	406		A	A	A	A
813	401		A	A	NT	NT
814	424		B	A	B	B
815	420		A	A	A	A
816	434		A	A	A	A
817	434		A	A	NT	NT

10

20

30

40

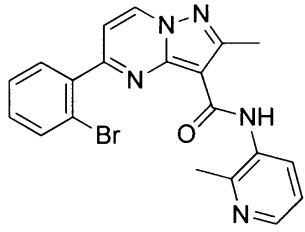
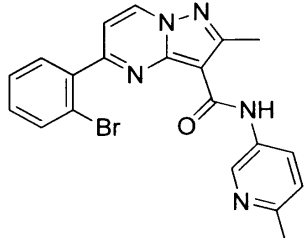
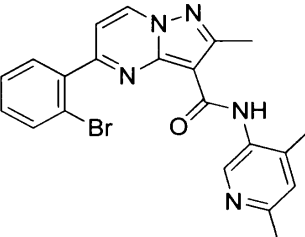
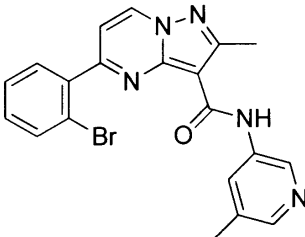
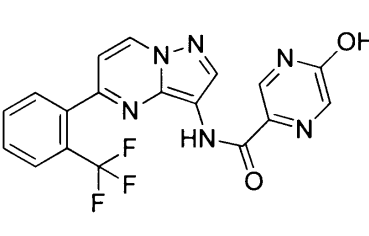
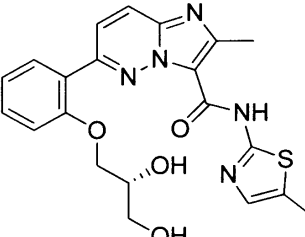
818	449		A	A	B	B
819	438		A	A	NT	NT
820	426		B	A	B	B
821	438		B	B	A	B
822	438		A	B	NT	NT
823	440		A	B	A	B

10

20

30

40

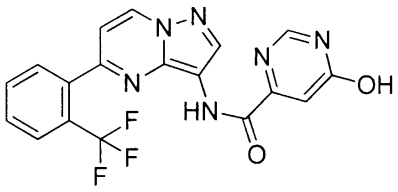
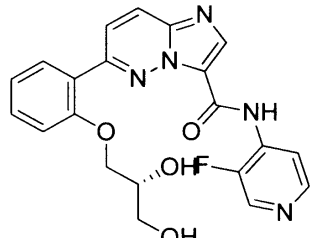
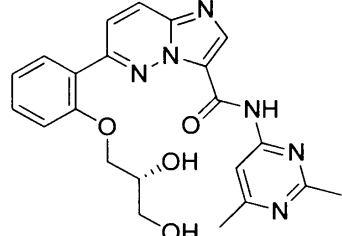
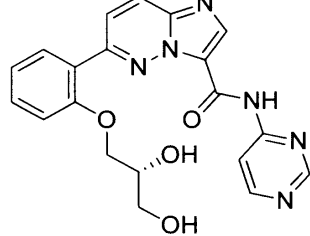
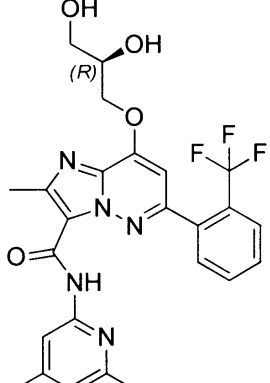
8 2 4	4 2 2		B	A	A	A
8 2 5	4 2 2		NT	NT	ND	ND
8 2 6	4 3 6		B	A	A	B
8 2 7	4 2 2		A	A	A	B
8 2 8	4 0 1		A	A	C	B
8 2 9	4 4 0		A	A	A	B

10

20

30

40

830	401		A	A	C	B
831	424		B	A	B	B
832	435		A	A	B	B
833	407		B	A	B	B
834	516		NT	NT	A	A

10

20

30

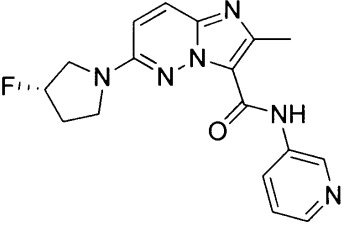
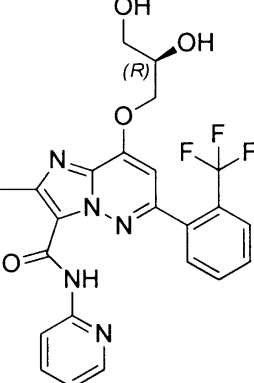
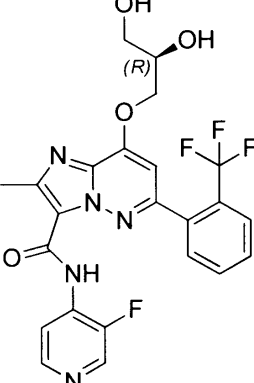
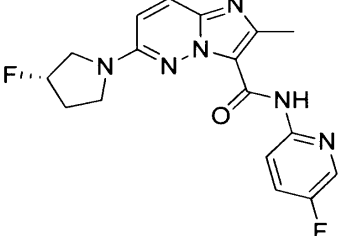
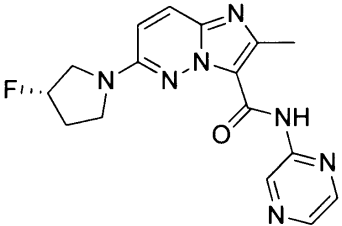
835	506		NT	NT	A	A
836	327		NT	NT	B	A
837	327		NT	NT	B	B
838	345		NT	NT	B	B
839	345		NT	NT	B	B
840	341		NT	NT	B	A

10

20

30

40

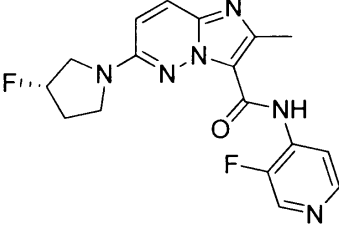
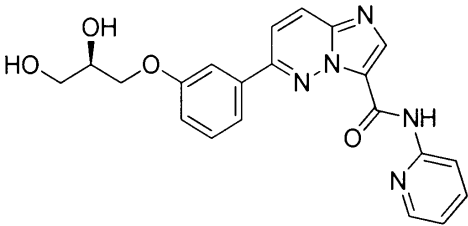
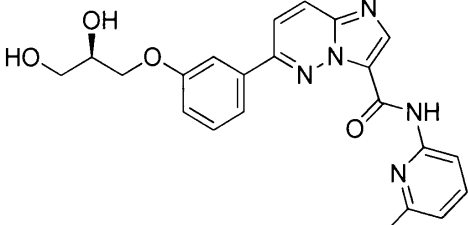
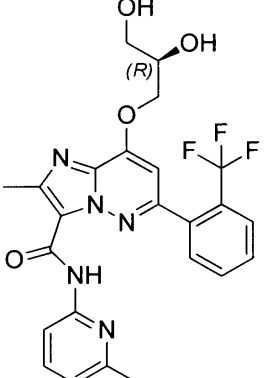
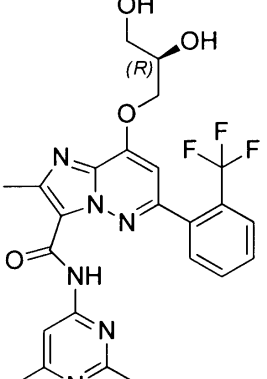
8 4 1	3 4 1		NT	NT	A	A
8 4 2	4 8 8		NT	NT	A	A
8 4 3	5 0 6		NT	NT	A	A
8 4 4	3 5 9		NT	NT	B	B
8 4 5	3 4 2		NT	NT	B	B

10

20

30

40

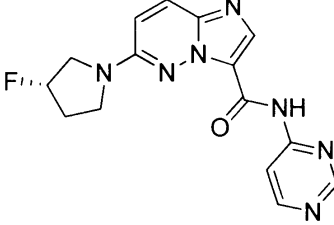
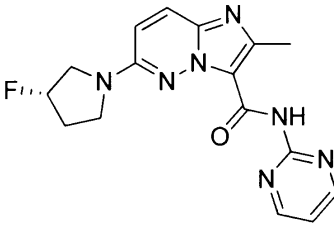
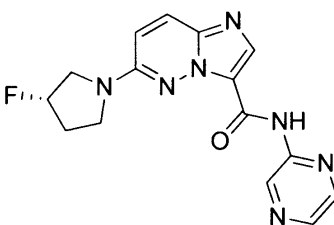
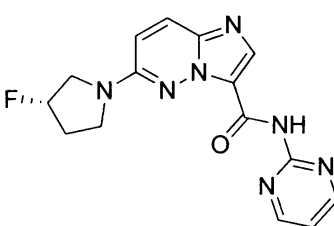
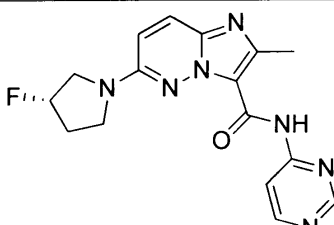
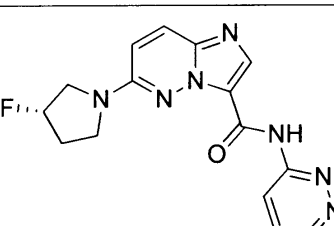
846	359		NT	NT	A	B
847	406		NT	NT	A	A
848	420		NT	NT	A	A
849	502		NT	NT	A	A
850	517		NT	NT	A	A

10

20

30

40

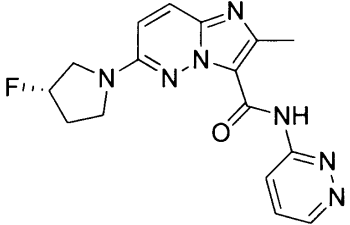
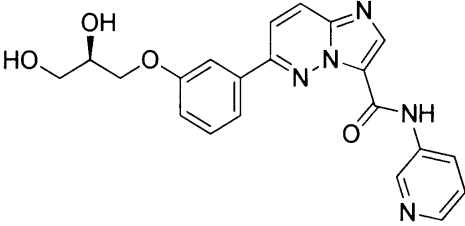
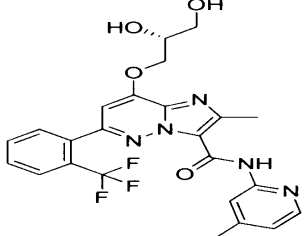
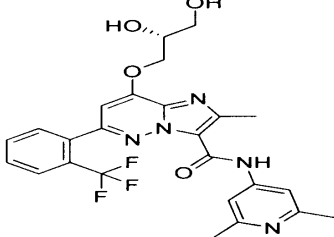
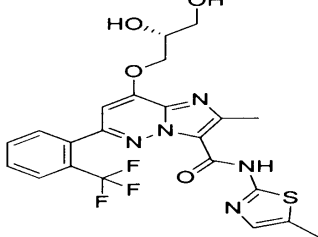
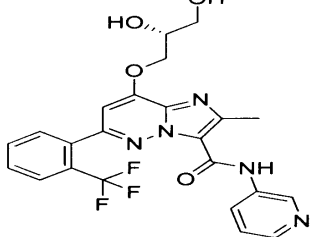
851	328		NT	NT	B	B
852	342		NT	NT	B	A
853	328		NT	NT	C	B
854	328		NT	NT	B	B
855	342		NT	NT	B	A
856	328		NT	NT	B	B

10

20

30

40

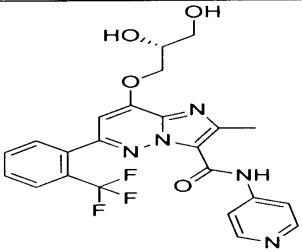
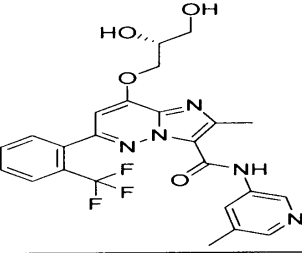
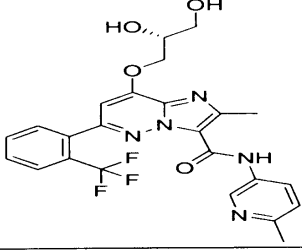
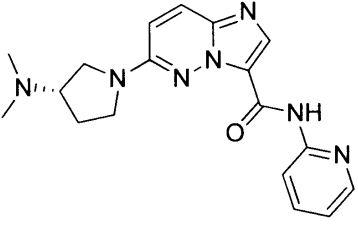
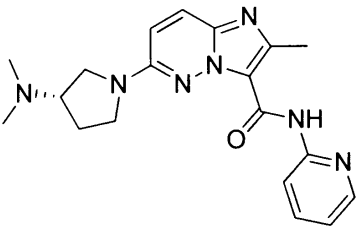
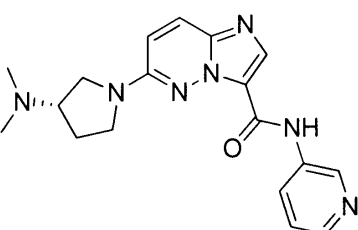
857	342		NT	NT	A	A
858	406		NT	NT	B	B
859	502		NT	NT	A	A
860	516		NT	NT	A	A
861	508		NT	NT	A	A
862	488		NT	NT	A	A

10

20

30

40

863	488		NT	NT	A	A
864	502		NT	NT	A	A
865	502		NT	NT	A	A
866	352		NT	NT	B	A
867	366		NT	NT	B	A
868	352		NT	NT	B	B

10

20

30

40

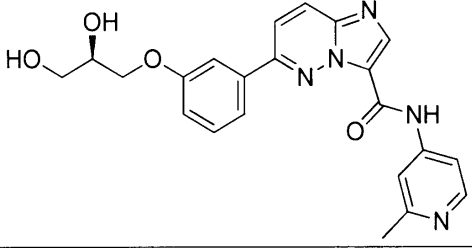
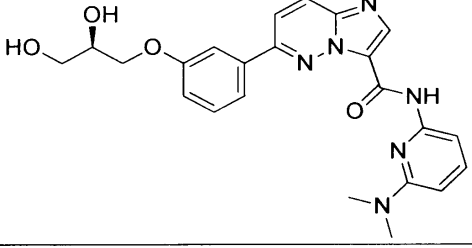
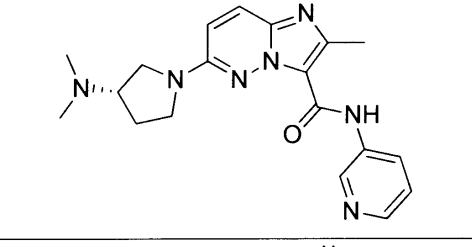
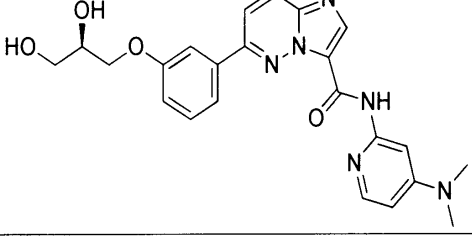
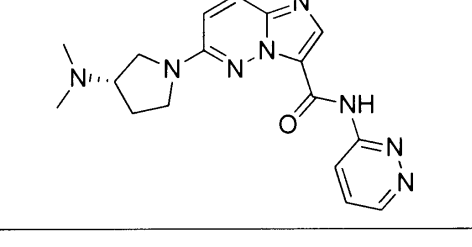
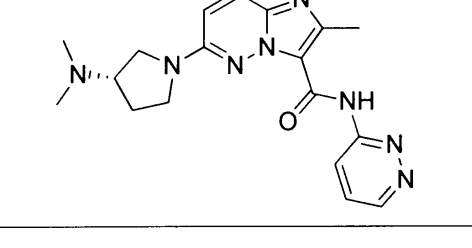
869	370		NT	NT	B	B
870	384		NT	NT	C	B
871	367		NT	NT	B	B
872	384		NT	NT	C	B
873	353		NT	NT	B	A
874	370		NT	NT	A	B

10

20

30

40

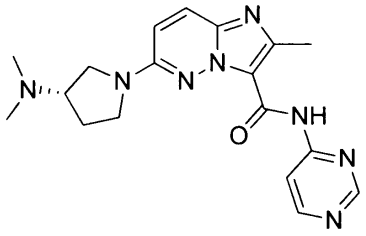
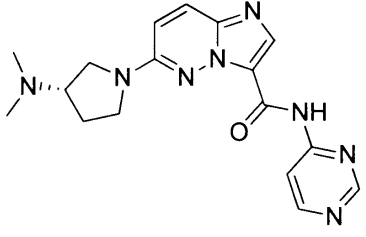
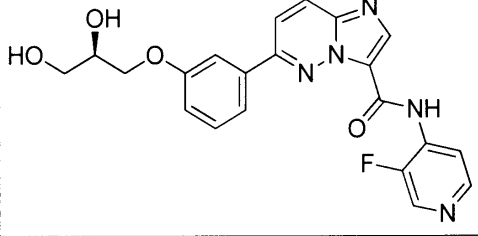
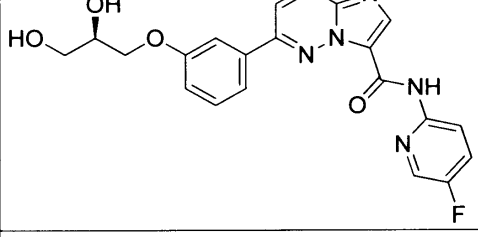
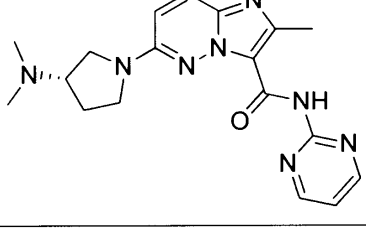
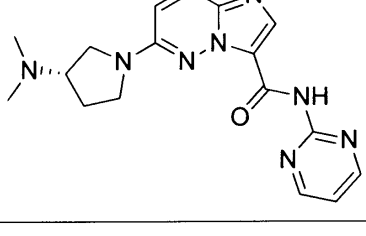
875	420		NT	NT	C	B
876	449		NT	NT	A	A
877	366		NT	NT	B	B
878	449		NT	NT	B	B
879	353		NT	NT	B	B
880	367		NT	NT	B	B

10

20

30

40

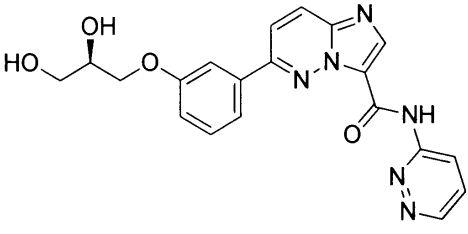
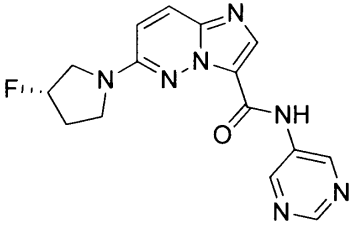
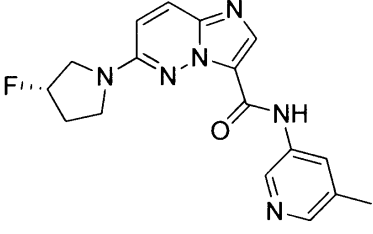
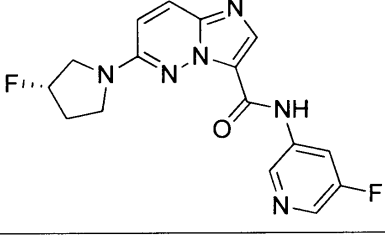
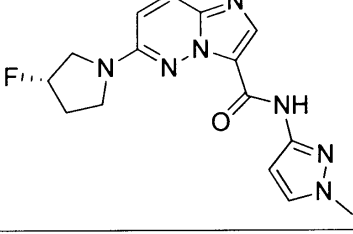
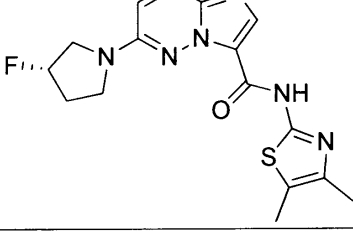
881	367		NT	NT	C	B
882	353		NT	NT	B	B
883	424		NT	NT	A	B
884	424		NT	NT	B	B
885	367		NT	NT	B	B
886	353		NT	NT	B	B

10

20

30

40

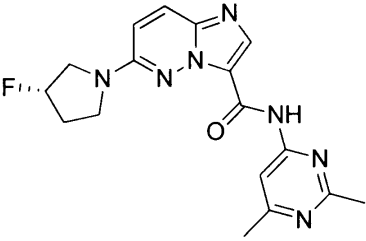
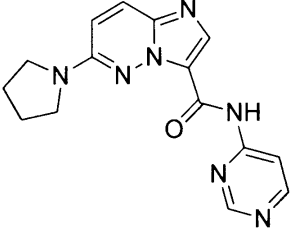
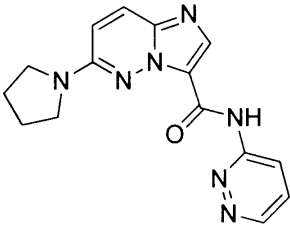
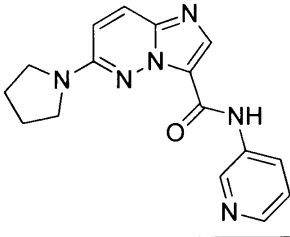
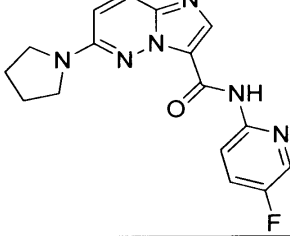
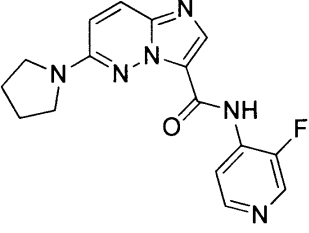
887	407		NT	NT	A	B
888	328		NT	NT	C	B
889	341		NT	NT	B	B
890	345		NT	NT	B	B
891	330		NT	NT	B	A
892	361		NT	NT	A	B

10

20

30

40

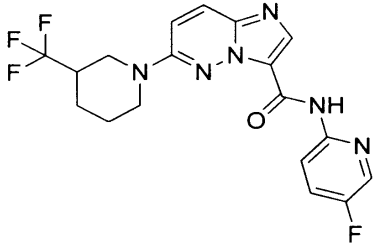
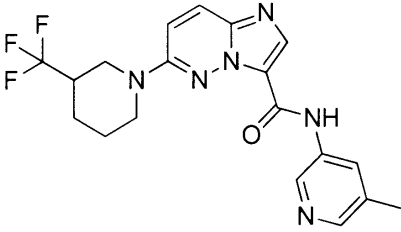
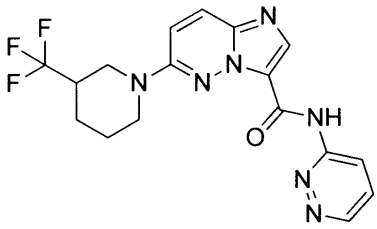
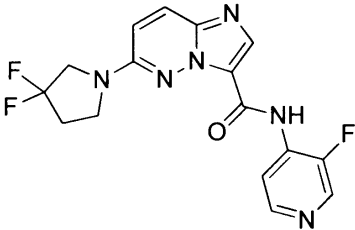
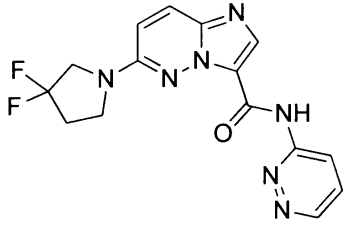
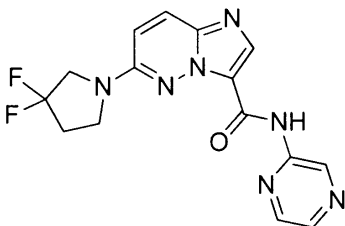
893	356		NT	NT	C	B
894	310		NT	NT	B	B
895	310		NT	NT	C	B
896	309		NT	NT	B	B
897	327		NT	NT	C	B
898	327		NT	NT	C	B

10

20

30

40

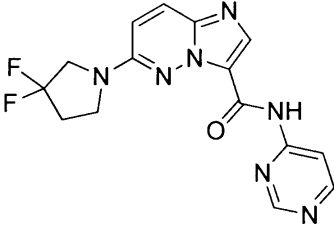
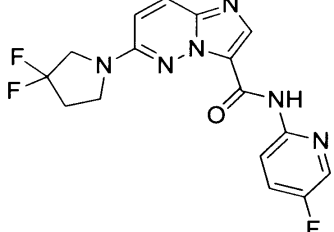
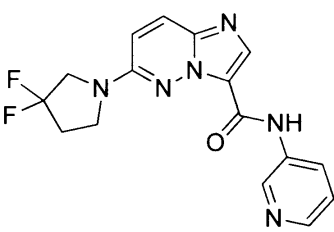
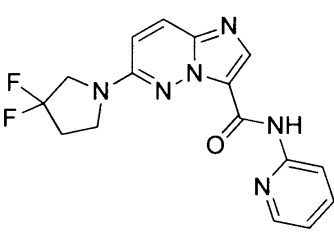
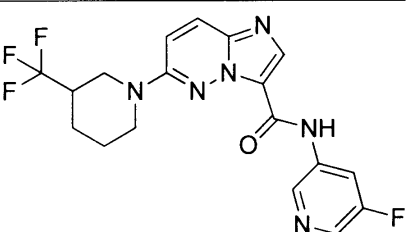
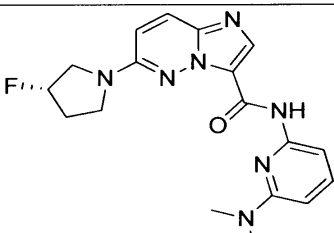
900	409		NT	NT	A	B
901	405		NT	NT	A	A
902	392		NT	NT	A	A
903	363		NT	NT	C	B
904	346		NT	NT	B	A
905	346		NT	NT	B	B

10

20

30

40

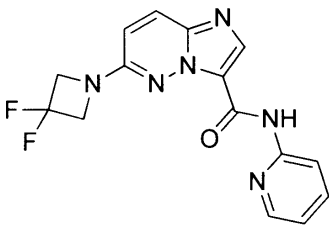
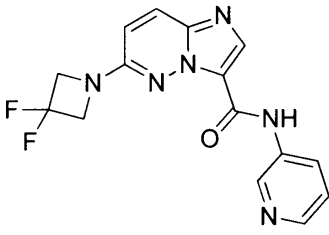
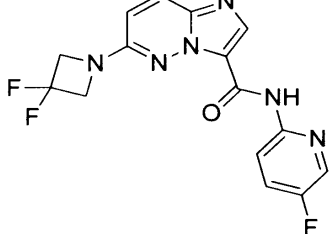
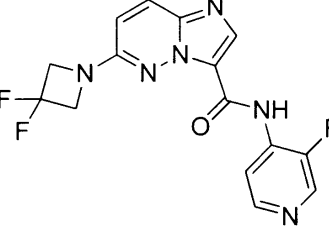
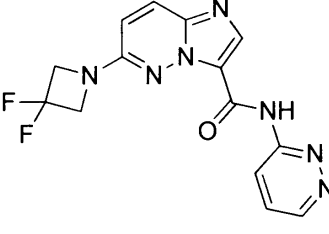
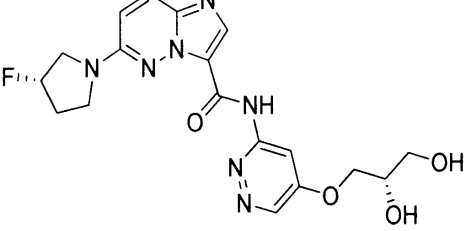
906	346		NT	NT	B	B
907	363		NT	NT	B	B
908	345		NT	NT	B	B
909	345		NT	NT	B	A
910	409		NT	NT	A	A
911	370		NT	NT	A	A

10

20

30

40

912	331		NT	NT	B	B
913	331		NT	NT	B	B
914	349		NT	NT	C	B
915	349		NT	NT	C	B
916	332		NT	NT	C	B
917	418		NT	NT	B	B

10

20

30

40

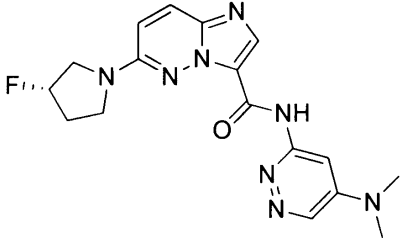
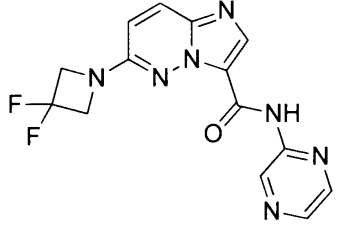
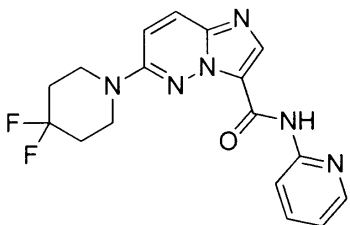
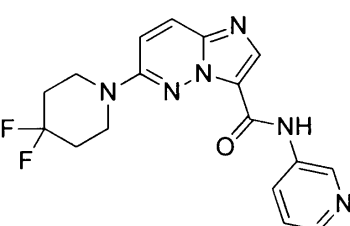
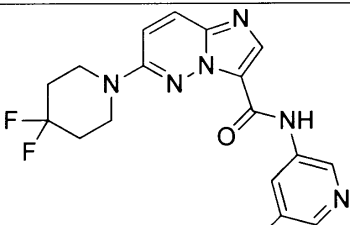
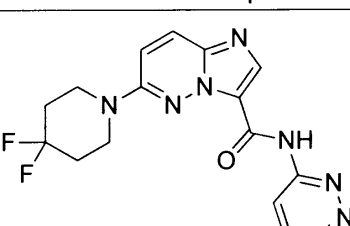
918	358		NT	NT	B	B
919	395		NT	NT	C	B
920	341		NT	NT	B	B
921	332		NT	NT	C	B
922	358		NT	NT	C	B
923	371		NT	NT	A	A

10

20

30

40

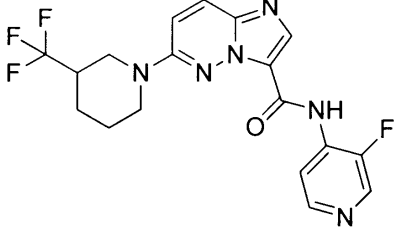
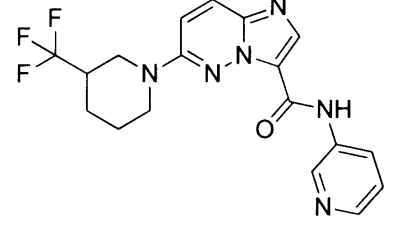
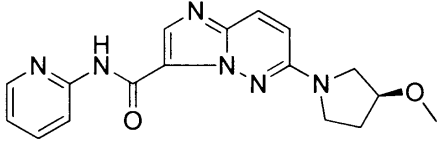
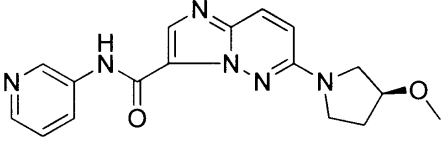
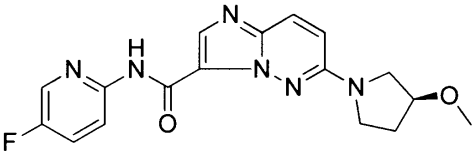
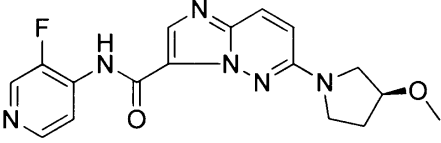
9 2 4	3 7 1		NT	NT	B	B
9 2 6	3 3 2		NT	NT	C	B
9 2 7	3 5 9		NT	NT	B	A
9 2 8	3 5 9		NT	NT	B	B
9 2 9	3 7 7		NT	NT	B	A
9 3 0	3 6 0		NT	NT	B	A

10

20

30

40

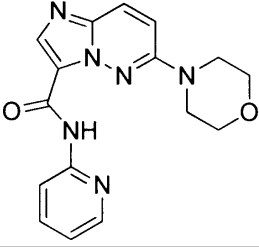
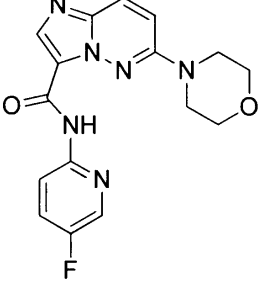
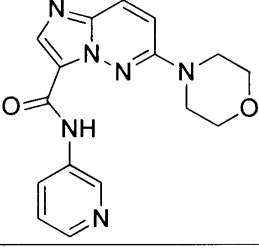
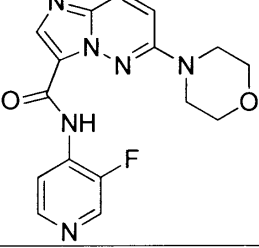
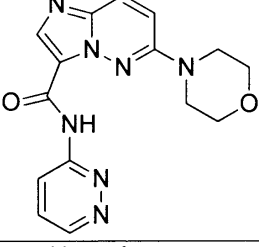
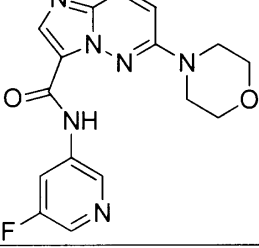
931	409		NT	NT	A	A
932	391		NT	NT	A	A
933	339		NT	NT	B	B
934	339		NT	NT	B	B
935	357		NT	NT	B	B
936	357		NT	NT	B	B

10

20

30

40

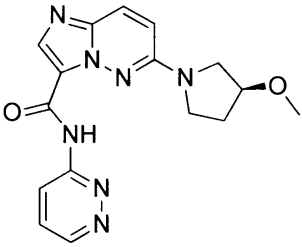
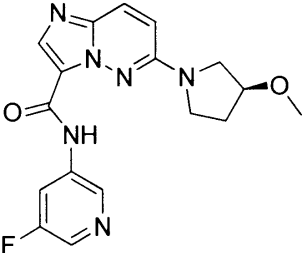
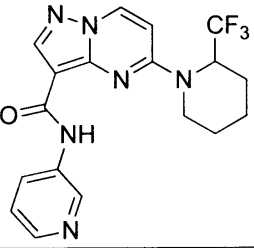
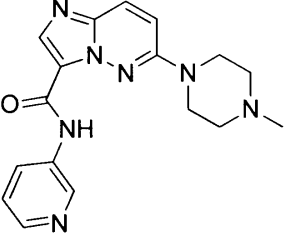
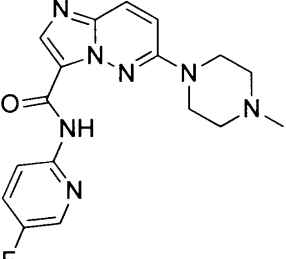
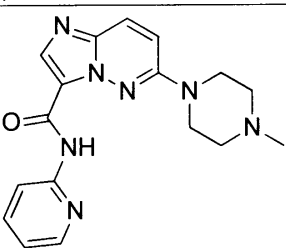
937	357		NT	NT	B	A
938	325		NT	NT	B	B
939	343		NT	NT	B	B
940	325		NT	NT	C	B
941	343		NT	NT	B	B
942	326		NT	NT	B	B

10

20

30

40

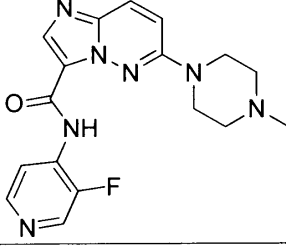
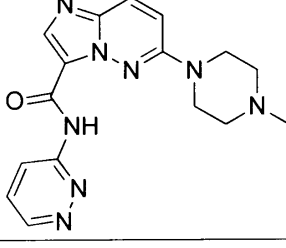
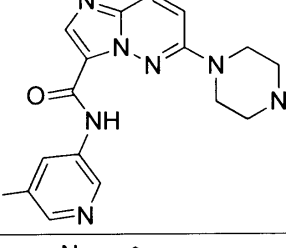
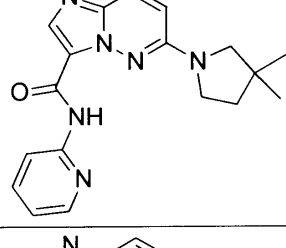
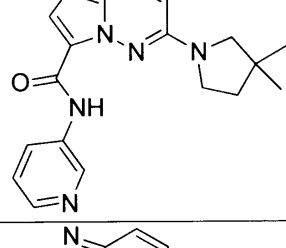
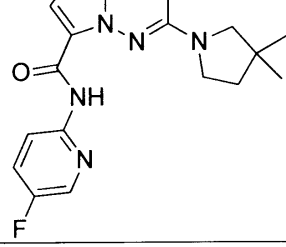
943	343		NT	NT	B	B
944	340		NT	NT	B	B
945	391		NT	NT	A	A
946	338		NT	NT	C	B
947	355		NT	NT	B	B
948	337		NT	NT	B	B

10

20

30

40

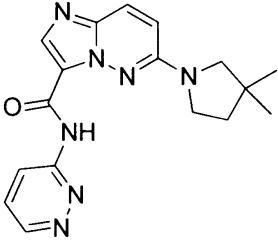
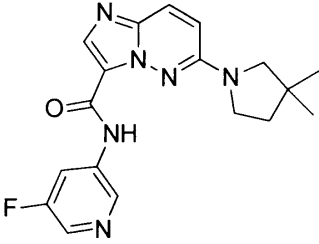
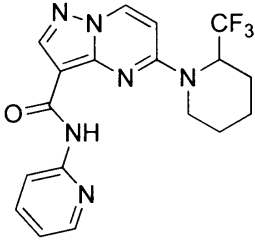
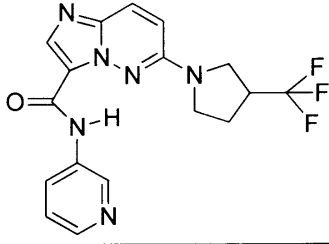
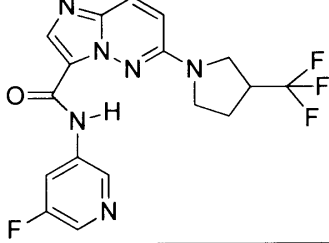
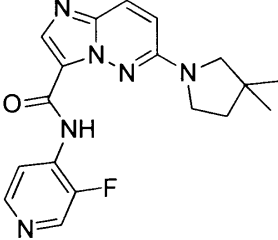
949	355		NT	NT	C	B
950	338		NT	NT	C	B
951	355		NT	NT	C	B
952	336		NT	NT	B	A
953	336		NT	NT	A	A
954	354		NT	NT	B	B

10

20

30

40

955	337		NT	NT	B	A
956	354		NT	NT	B	B
957	390		NT	NT	A	A
958	376		NT	NT	A	A
959	394		NT	NT	A	A
960	354		NT	NT	A	B

10

20

30

40

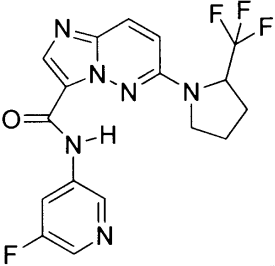
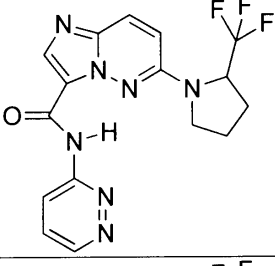
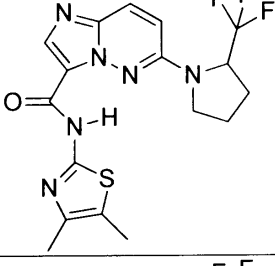
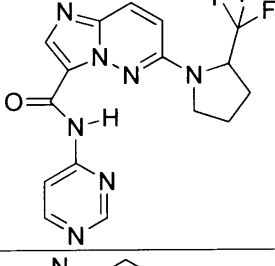
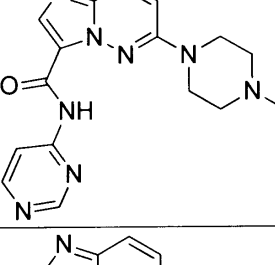
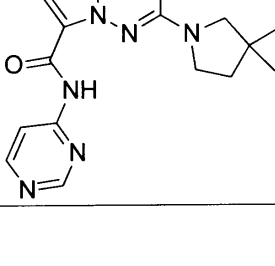
961	325		NT	NT	C	B
962	376		NT	NT	B	B
963	376		NT	NT	B	B
964	359		NT	NT	B	B
965	424		NT	NT	B	A
966	376		NT	NT	A	A

10

20

30

40

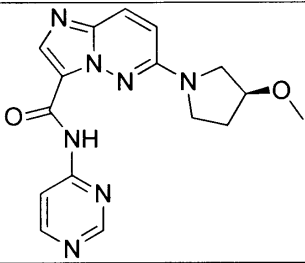
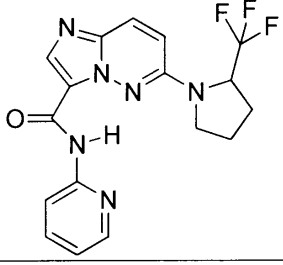
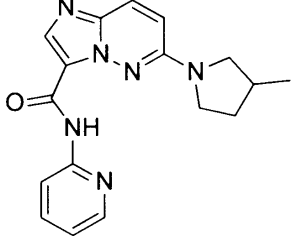
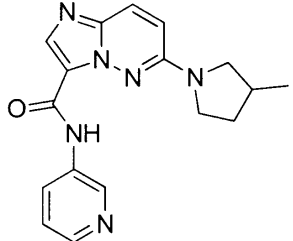
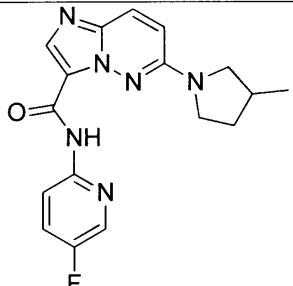
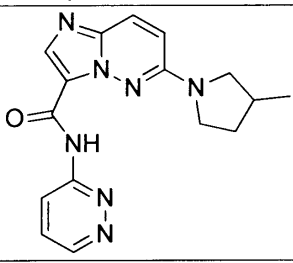
967	394		NT	NT	B	A
968	377		NT	NT	A	A
969	410		NT	NT	A	A
970	377		NT	NT	A	A
971	338		NT	NT	C	B
972	337		NT	NT	B	B

10

20

30

40

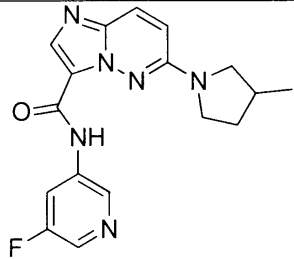
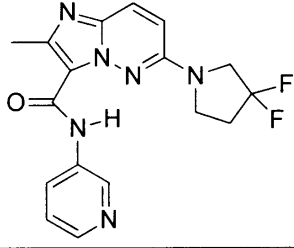
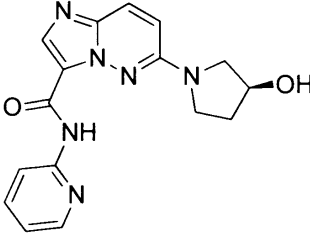
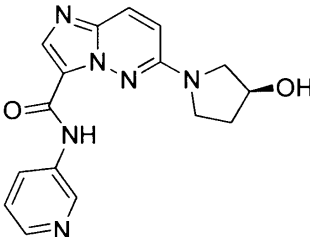
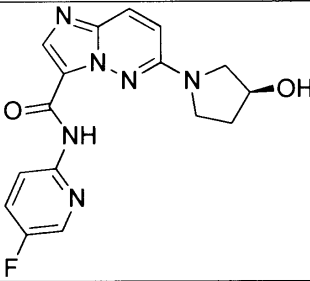
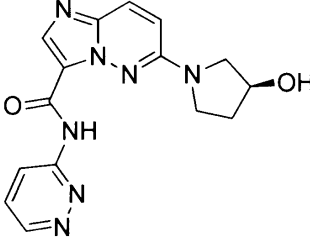
973	339		NT	NT	C	B
974	376		NT	NT	A	A
975	322		NT	NT	B	B
976	322		NT	NT	B	A
977	340		NT	NT	B	B
978	323		NT	NT	A	A

10

20

30

40

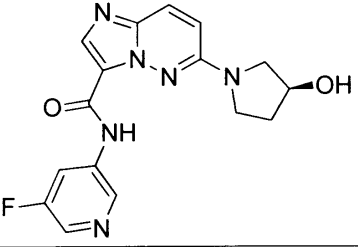
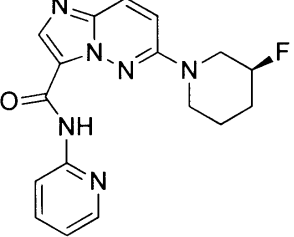
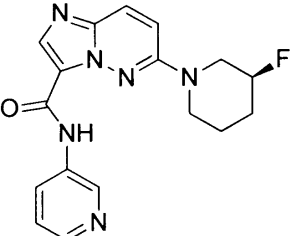
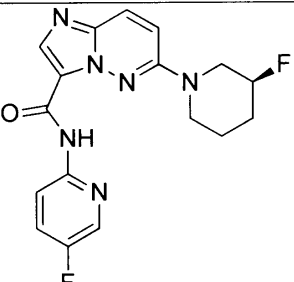
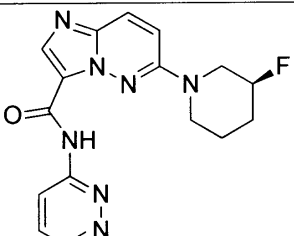
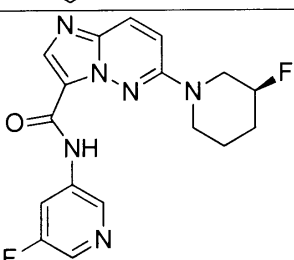
979	340		NT	NT	A	A
980	358		NT	NT	B	A
981	324		NT	NT	B	B
982	324		NT	NT	B	B
983	342		NT	NT	B	B
984	325		NT	NT	B	B

10

20

30

40

985	342		NT	NT	B	B
986	340		NT	NT	A	A
987	340		NT	NT	B	A
988	358		NT	NT	B	A
989	341		NT	NT	B	A
990	358		NT	NT	A	A

10

20

30

40

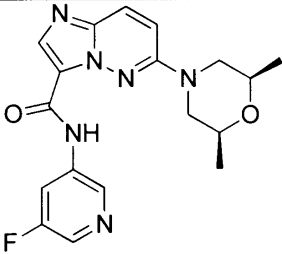
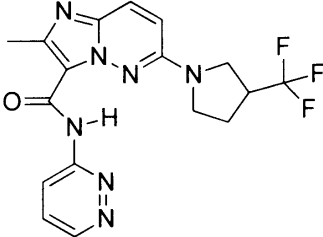
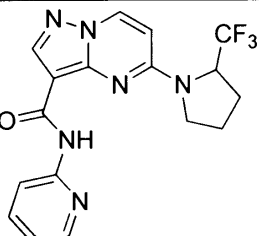
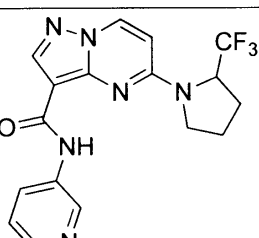
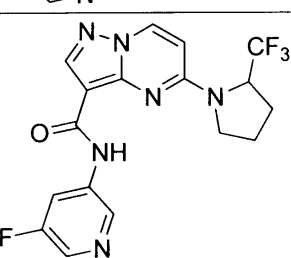
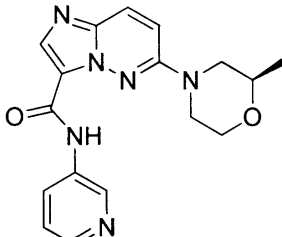
991	376		NT	NT	B	B
992	323		NT	NT	C	B
993	341		NT	NT	B	A
994	373		NT	NT	A	A
995	352		NT	NT	B	A
996	353		NT	NT	B	A

10

20

30

40

997	370		NT	NT	B	A
998	391		NT	NT	A	A
999	376		NT	NT	A	A
1000	376		NT	NT	A	A
1001	394		NT	NT	A	A
1002	338		NT	NT	B	A

10

20

30

40

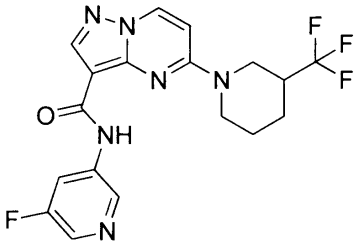
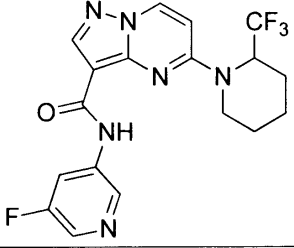
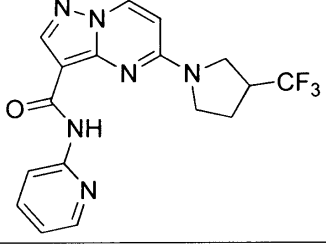
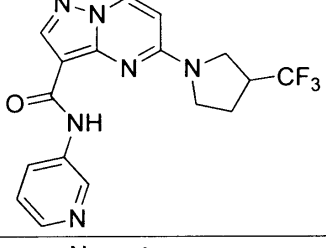
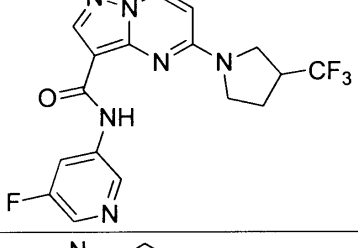
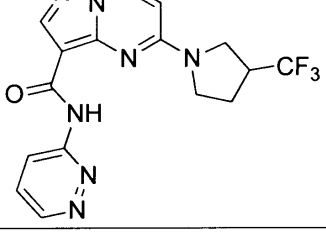
1003	339		NT	NT	B	A
1004	356		NT	NT	B	A
1005	359		NT	NT	A	A
1006	391		NT	NT	B	A
1007	390		NT	NT	A	A
1008	390		NT	NT	B	A

10

20

30

40

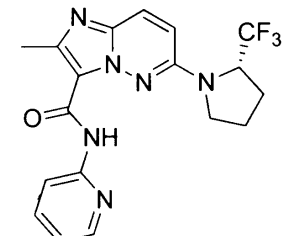
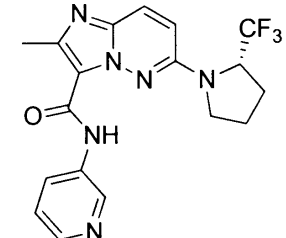
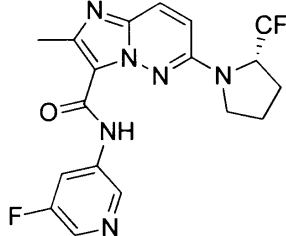
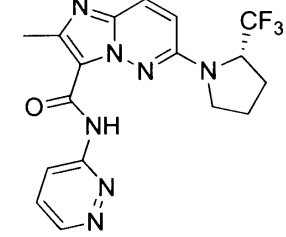
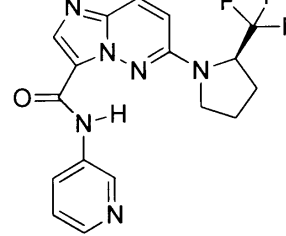
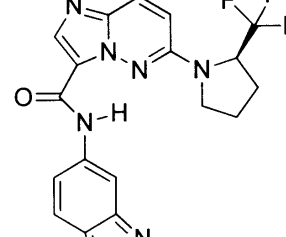
1009	408		NT	NT	A	A
1010	408		NT	NT	A	A
1011	376		NT	NT	A	A
1012	376		NT	NT	A	A
1013	394		NT	NT	A	A
1014	377		NT	NT	A	A

10

20

30

40

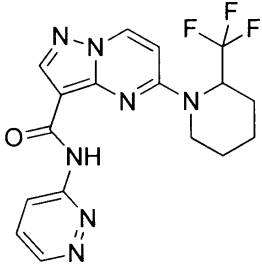
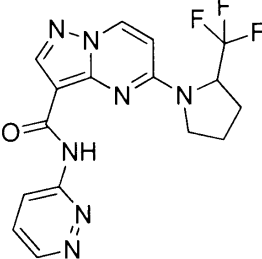
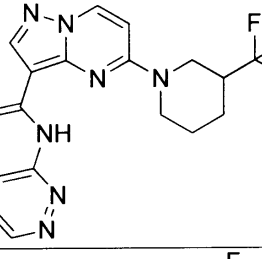
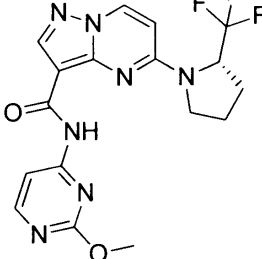
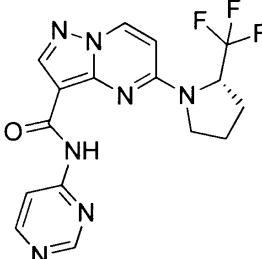
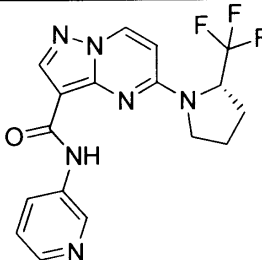
1015	390		NT	NT	A	A
1016	390		NT	NT	A	A
1017	408		NT	NT	A	A
1018	391		NT	NT	A	A
1019	376		NT	NT	B	A
1020	429		NT	NT	A	A

10

20

30

40

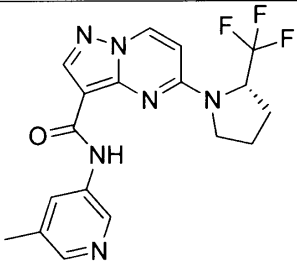
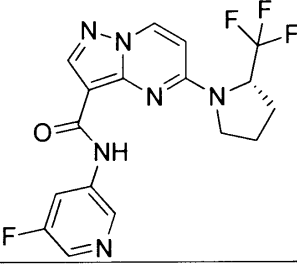
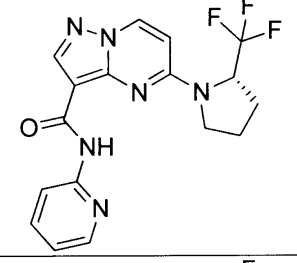
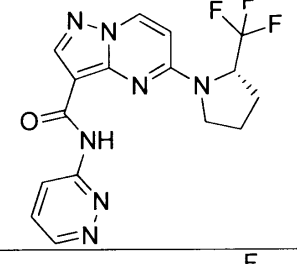
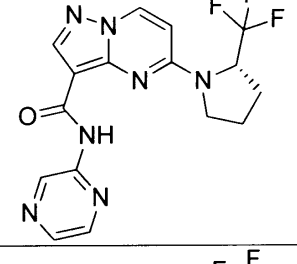
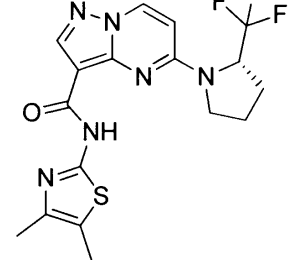
1021	391		NT	NT	B	A
1022	377		NT	NT	B	A
1023	391		NT	NT	B	A
1024	407		NT	NT	A	A
1025	377		NT	NT	A	A
1026	376		NT	NT	A	A

10

20

30

40

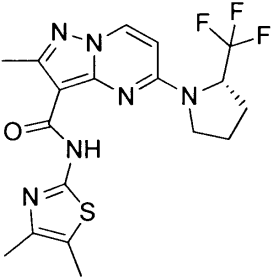
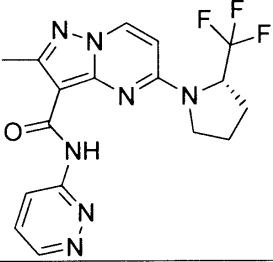
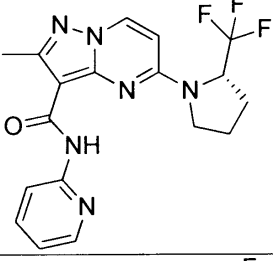
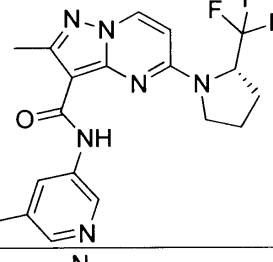
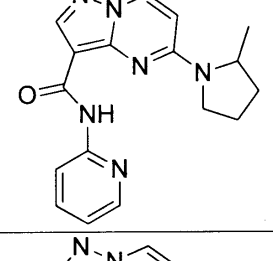
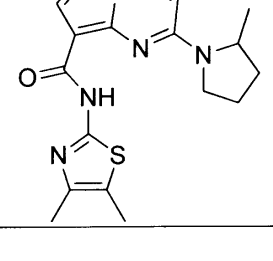
1027	390		NT	NT	A	A
1028	394		NT	NT	A	A
1029	376		NT	NT	A	A
1030	377		NT	NT	A	A
1031	377		NT	NT	A	A
1032	410		NT	NT	A	A

10

20

30

40

1033	424		NT	NT	A	A
1034	391		NT	NT	A	A
1035	390		NT	NT	A	A
1036	404		NT	NT	A	A
1037	322		NT	NT	B	A
1038	356		NT	NT	B	B

10

20

30

40

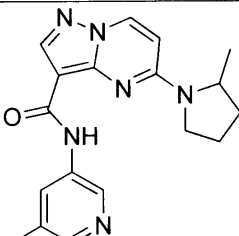
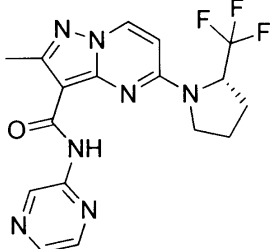
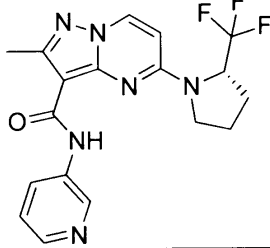
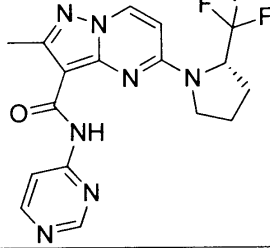
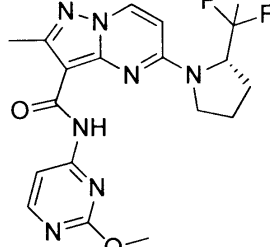
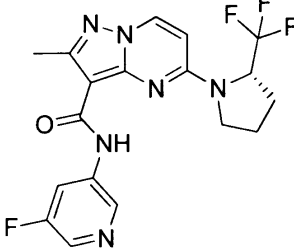
1039	340		NT	NT	B	A
1040	323		NT	NT	B	A
1041	323		NT	NT	B	B
1042	323		NT	NT	B	B
1043	353		NT	NT	B	B
1044	322		NT	NT	B	A

10

20

30

40

1045	336		NT	NT	B	B
1046	391		NT	NT	A	A
1047	390		NT	NT	A	A
1048	391		NT	NT	A	A
1049	421		NT	NT	A	A
1050	408		NT	NT	A	A

10

20

30

40

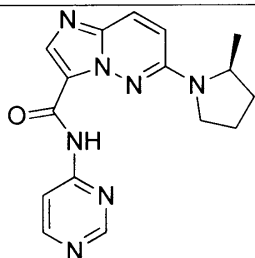
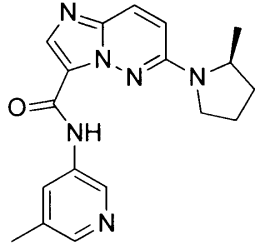
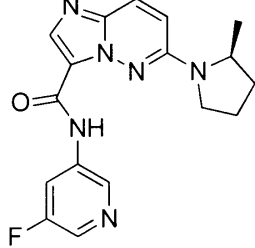
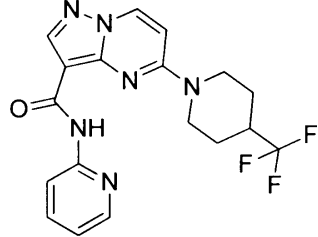
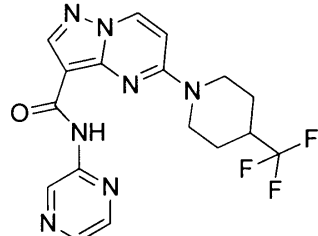
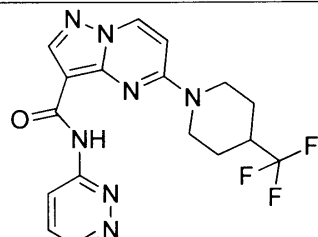
1051	353		NT	NT	C	B
1052	340		NT	NT	B	B
1053	322		NT	NT	B	A
1054	323		NT	NT	C	B
1055	323		NT	NT	B	A
1056	322		NT	NT	B	B

10

20

30

40

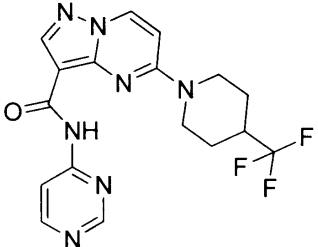
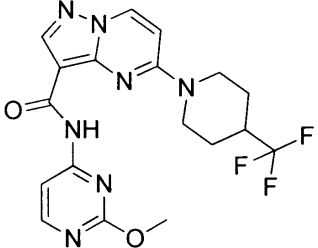
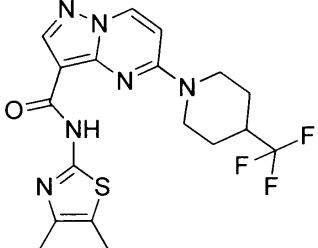
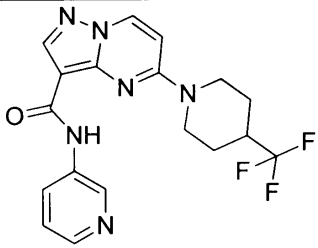
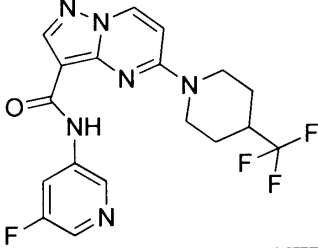
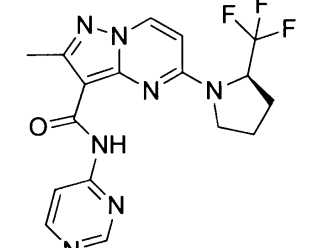
1057	323		NT	NT	C	B
1058	336		NT	NT	B	B
1059	340		NT	NT	B	B
1060	390		NT	NT	A	A
1061	391		NT	NT	B	A
1062	391		NT	NT	A	A

10

20

30

40

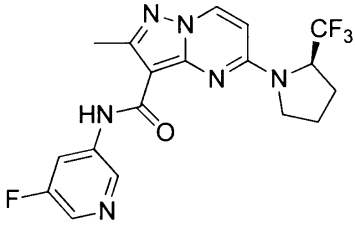
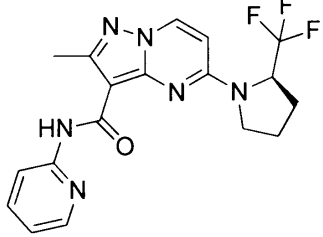
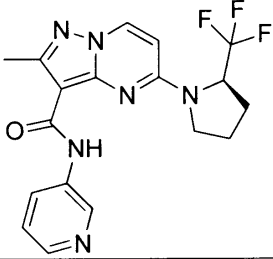
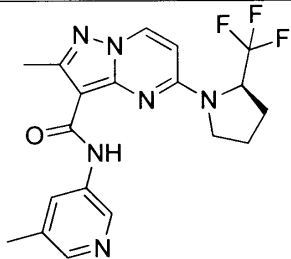
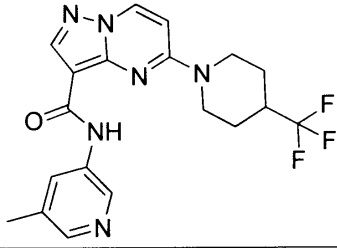
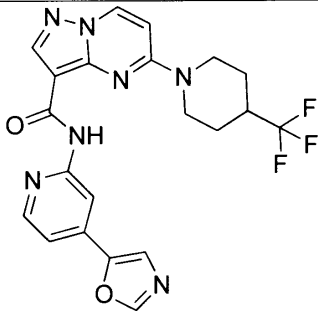
1063	391		NT	NT	A	A
1064	421		NT	NT	A	A
1065	424		NT	NT	B	A
1066	390		NT	NT	A	A
1067	408		NT	NT	B	A
1068	391		NT	NT	B	A

10

20

30

40

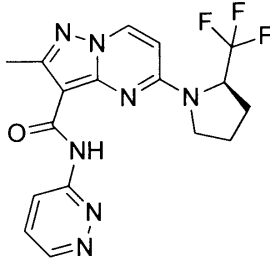
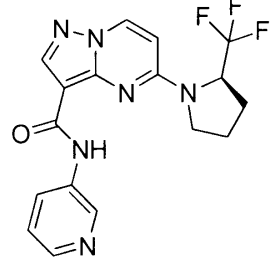
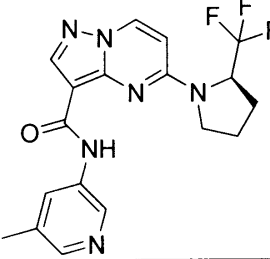
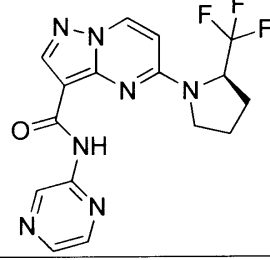
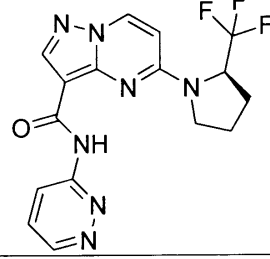
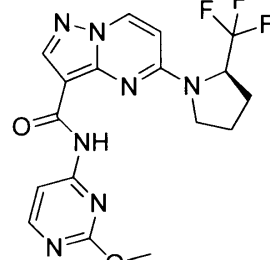
1069	408		NT	NT	A	A
1070	390		NT	NT	B	A
1071	390		NT	NT	A	A
1072	404		NT	NT	A	A
1073	404		NT	NT	A	A
1074	457		NT	NT	A	A

10

20

30

40

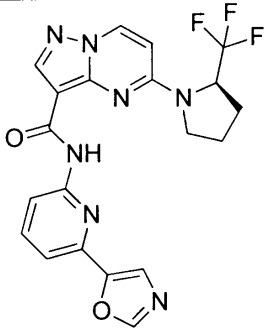
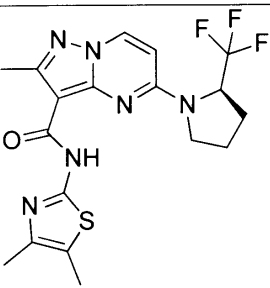
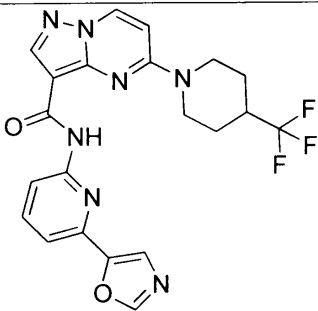
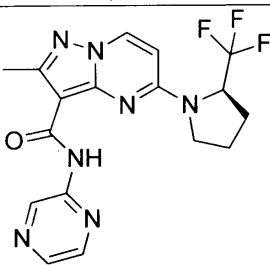
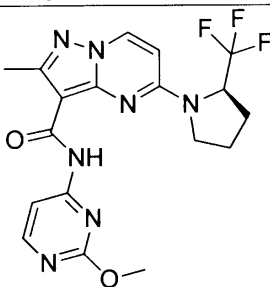
1075	391		NT	NT	B	A
1076	376		NT	NT	B	A
1077	390		NT	NT	A	A
1078	377		NT	NT	B	A
1079	377		NT	NT	B	A
1080	407		NT	NT	A	B

10

20

30

40

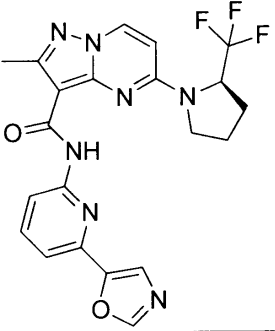
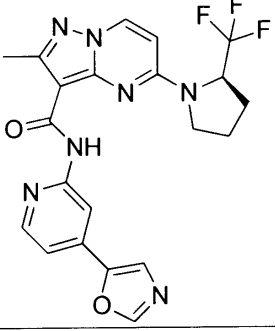
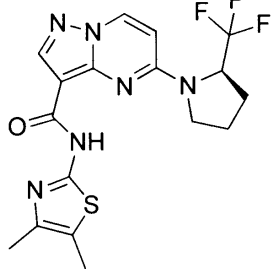
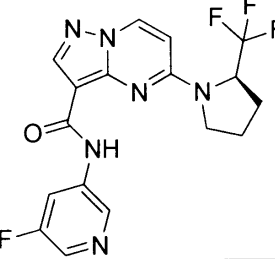
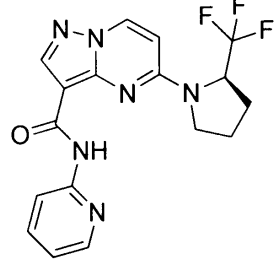
1081	443		NT	NT	A	A
1082	424		NT	NT	A	A
1083	457		NT	NT	A	A
1084	391		NT	NT	B	A
1085	421		NT	NT	A	A

10

20

30

40

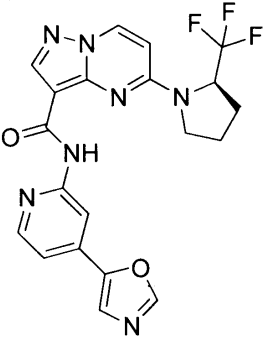
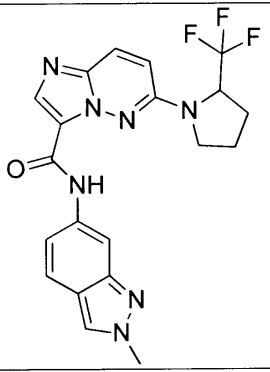
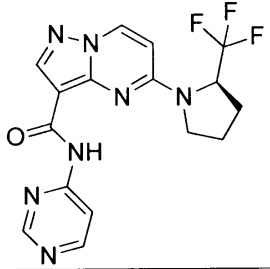
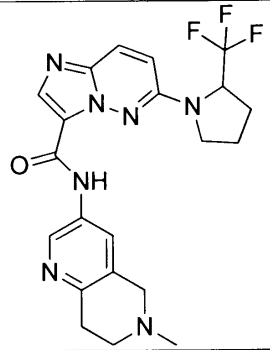
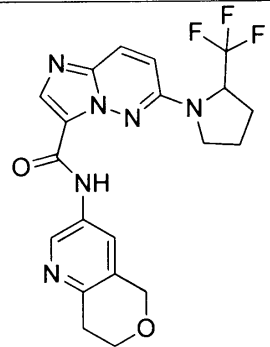
1086	457		NT	NT	A	A
1087	457		NT	NT	A	A
1088	410		NT	NT	B	A
1089	394		NT	NT	B	B
1090	376		NT	NT	C	B

10

20

30

40

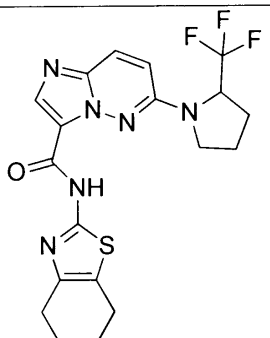
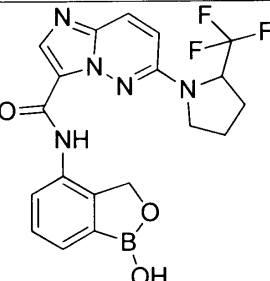
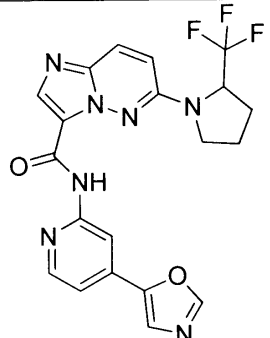
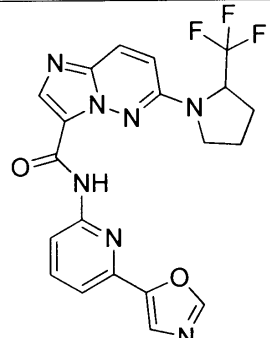
1091	443		NT	NT	B	A
1092	429		NT	NT	A	A
1093	377		NT	NT	B	B
1094	445		NT	NT	B	A
1095	432		NT	NT	B	A

10

20

30

40

1096	436		NT	NT	A	A
1097	431		NT	NT	B	A
1098	443		NT	NT	A	A
1099	443		NT	NT	A	A

10

20

30

【1282】

特定の実施形態において、前記化合物は、化合物番号14、94、97、98、99、
 100、105、119、143、159、164、165、224、225、226、
 230、233、301、308、318、342、344、355、370、379、
 424、474、479、537、577、581、586、601、638、661、
 665、668、684、703、761、801、806、811、812、870、
 880、890、918、924、925、928、945、953、957、958、
 959、966、968、969、970、974、978、979、986、990、
 994、998、999、1000、1001、1005、1007、1009、101
 0、1011、1012、1013、1014、1015、1016、1017、101
 8、1020、1024、1025、1026、1027、1028、1029、103
 0、1031、1032、1033、1034、1035、1036、1046、104
 7、1048、1049、1050、1060、1062、1063、1064、106
 6、1069、1071、1072、1073、1074、1077、1080、108

40

50

1、1082、1083、1085、1086、1087、1092、1096、および1098のいずれか一つである。

【1283】

等価物

本発明は、特に、サーチイン調節化合物およびその使用方法を提供する。主題発明の特定の実施形態を議論してきたが、上記明細書は説明的なものであり、限定的なものではない。本発明の多くの変形が、この明細書を精査すると当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、請求項およびそれらの等価物の全範囲、ならびに明細書およびそのような変形によって決定するべきである。

【1284】

参照による組込み

以下に列記されるものも含み、本明細書に記載された全ての刊行物および特許は、それらの個々の刊行物または特許が具体的かつ個別に示されるように引用することにより本明細書の開示の範囲とされる。矛盾する場合、本明細書のいかなる定義も含めて、本願が優先する。

【1285】

また、公共のデータベースのエントリーに相関する受託番号を記載するいかなるポリヌクレオチド配列およびポリペプチド配列も、例えば、ゲノム科学研究所(The Institute for Genomic Research)(TIGR)(www.tigr.org)および/または国立生物工学情報センター(NCBI)(www.ncbi.nlm.nih.gov)により維持されるものも、その全体が引用することにより本明細書の開示の範囲とされる。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/53
C 0 7 F 5/02	(2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 0 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 1 1
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	C 0 7 F	5/02 F
A 6 1 P 5/50	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
		A 6 1 P	5/50
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100117787

弁理士 勝沼 宏仁

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 レベッカ、エル・カソーボン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ケンブリッジ、オークランド、ストリート、8

(72)発明者 ラダー、ナラヤン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ベルモント、トーマス、ストリート、22

(72)発明者 クリストファー、オールマン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ウォータータウン、スプリング、ストリート、146

(72)発明者 チ、ビー・ブ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州、アーリントン、ベイ、ステート、ロード、79

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2010/139483(WO,A1)

国際公開第2012/078855(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2

C 0 7 D 4 9 8 / 0 0 - 4 9 8 / 2 2

C 0 7 D 5 1 3 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C 0 7 F 1 / 0 0 - 5 / 0 6

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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