

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7167069号
(P7167069)

(45)発行日 令和4年11月8日(2022.11.8)

(24)登録日 令和4年10月28日(2022.10.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 13 (全143頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-572355(P2019-572355)

(86)(22)出願日 平成30年6月28日(2018.6.28)

(65)公表番号 特表2020-526498(P2020-526498
A)

(43)公表日 令和2年8月31日(2020.8.31)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/040021

(87)国際公開番号 WO2019/006126

(87)国際公開日 平成31年1月3日(2019.1.3)

審査請求日 令和3年6月24日(2021.6.24)

(31)優先権主張番号 62/526,838

(32)優先日 平成29年6月29日(2017.6.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 504294145

ライジェル ファーマシューティカルズ,
インコーポレイテッドアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
8 0, サウス サン フランシスコ, ヴ
ェテランズ ブールバード 1 1 8 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

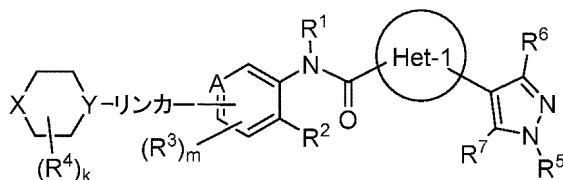
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キナーゼ阻害剤ならびに作製および使用のための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1:



1

(式中、

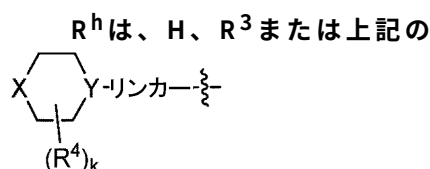
Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり；R¹は、Hまたはアルキルであり；R²は、-N(R^c)₂であり、該2つのR^c基は、それらに結合する窒素と一緒にあって、O、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子が挿入されていてもよいC₃~7ヘテロシクリルを形成し；mは0であるか、または、mは1または2であり、各R³が独立してFであり；各R⁴は、独立してC₁~6アルキルであり；

kは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり；

Aは、NまたはCR^hであり；

10

20



なる部分であり；

R^5 は、Hであり；

R^6 および R^7 の各々は、独立してHであり；

Xは、Oまたは NR^9 であり；

R^9 は、 R^a 、 $C(O)C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $C(O)N(R^c)_2$ 、または CO_2R^a であり；

Yは、Nであり；

リンカーは、結合、 $-(C(R^{10})_2)_n-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_n-O-$ 、 $-C(O)-(C(R^{10})_2)_p-$ 、または $-(C(R^{10})_2)_p-N(R^a)-$ であり；

各 R^{10} は、独立して R^a または R^b であり；

nは、1、2、3、4、5、または6であり；

pは、0、1、または2であり；

R^a は、それぞれの場合で独立してH、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_3\sim6$ シクロアルキルであり；

R^b は、それぞれの場合で独立して-OH、 $-OR^a$ 、またはハロであり；かつ
 R^9 において R^c は、それぞれの場合で独立して R^a であるか、または2つの R^c 基がそれらに結合する窒素と一緒にあって、O、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子が挿入されていてもよい $C_3\sim7$ ヘテロシクリルを形成する）を有する化合物であるか、または

I-39：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-40：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；もしくは

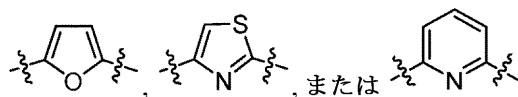
I-41：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

より選択される化合物、

またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

【請求項2】

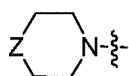
Het-1が、



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が、下記式



を有し；

Zが、結合、O、 $-NR^a$ 、 $-NC(O)R^a$ 、または $C(R^8)_2$ であり；かつ

各 R^8 が、独立してH、-OH、 $C_{1\sim3}$ アルキル、またはハロである、
 請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が、

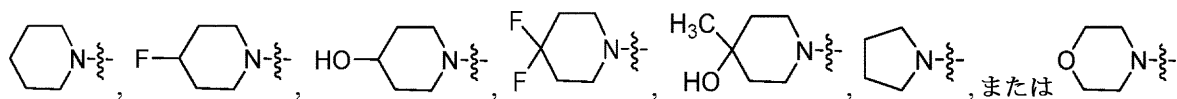
10

20

30

40

50



である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

mが、1である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

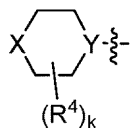
mが、0である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

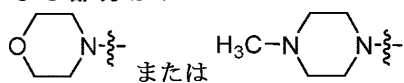
kが、0であるか；

R¹が、Hであるか；

R⁹が、HまたはC₁～6アルキルであるか；



なる部分が、



であるか；

リンカーが、結合、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂N(H)-、-CH₂CH₂O-、または-CH₂CF₂-であるか；

またはその組み合わせである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

下記式

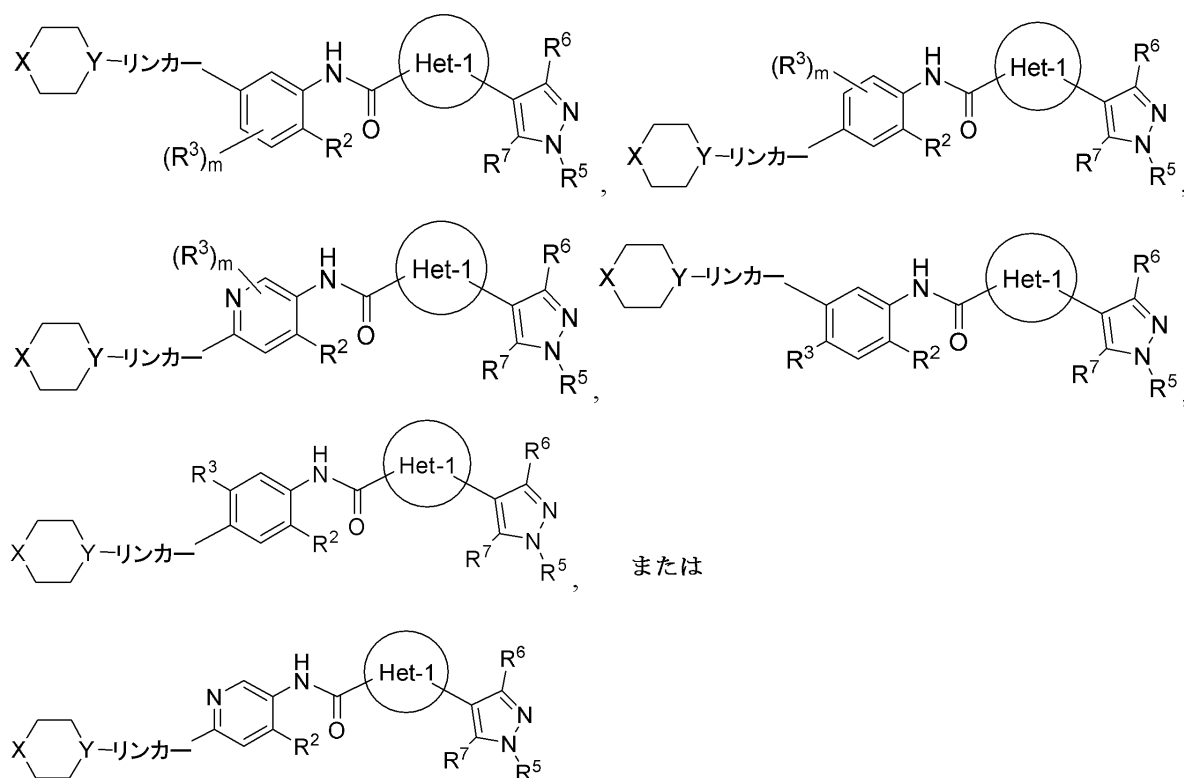
10

20

30

40

50



を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

【請求項9】

下記から選択される、請求項1に記載の化合物：

- I-1: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-2: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-3: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-4: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-5: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-6: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-7: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-8: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-9: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-10: N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-11: N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

30

40

50

I-12: N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-13: N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-14: N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-15: N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-16: N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-17: N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-18: N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-19: N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-20: N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-21: N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-22: N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-23: N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-24: N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-25: N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-26: N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-27: N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-28: N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-29: N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-30: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-31: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-32: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-33: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-34: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-35: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-36: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-37: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)

10

20

30

40

50

)フラン-2-カルボキサミド；

I-38：N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-39：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-40：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-41：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-42：N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-43：N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-44：N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-45：N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-46：N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-47：N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-48：N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-49：N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-50：N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-51：N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-52：N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-53：N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-54：N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-55：N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-56：N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-57：N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-58：N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-59：N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-60：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-61：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-62：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ル-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-63：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-64：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-65：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-66：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-67：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-68：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-69：N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-70：N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-71：N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-72：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-73：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-74：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；または

I-75：N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド。

【請求項 10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

【請求項 11】

治療のインビトロ方法またはインビボ方法における使用のための、請求項10に記載の組成物。

【請求項 12】

治療の前記方法が、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための方法である、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、請求項12に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年6月29日に出願された米国特許仮出願第62/526,838号の恩典を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

本開示は、化合物に関し、かつ、例えば、キナーゼを、特にインターロイキン受容体関

10

20

30

40

50

連キナーゼ（IRAK）を阻害するための、およびIRAKに関連する疾患および状態を治療するための、該化合物を作製および使用するための方法の態様に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）は、toll様受容体（TLR）およびインターロイキン-1受容体（IL-1R）シグナル伝達プロセス等の、シグナル伝達プロセスの重要なメディエーターである。IRAKは、炎症、アポトーシス、および細胞分化を制御するシグナル伝達ネットワークの調節に関係づけられている。ヒトゲノム中で4つのIRAK遺伝子（IRAK1、IRAK2、IRAK3およびIRAK4）が同定されており、別個の、重複しない生物学的役割が、試験によって明らかにされている。IRAK1およびIRAK4は、キナーゼ活性を示すことが判明している。

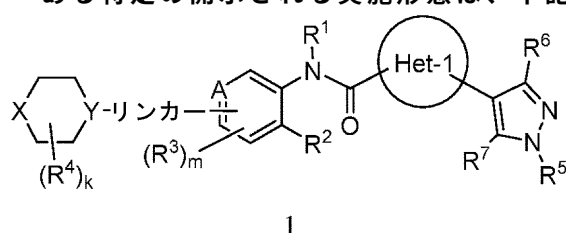
10

【発明の概要】

【0004】

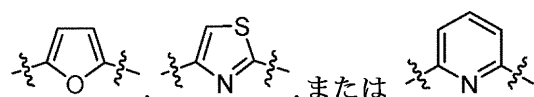
概要

ある特定の開示される実施形態は、下記式1



20

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。当業者であれば、式1の範囲内の化合物がその水和物、N-オキシド、プロドラッグ、または溶媒和物でもあり得ることを理解するであろう。式1に関して、Het-1は、ヘテロアリールである。Het-1は、フラニル、チアゾリル、またはピリジニル等の5員ヘテロアリールまたは6員ヘテロアリールであってもよく、ある特定の態様において、Het-1は、



30

である。

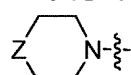
【0005】

R¹は、HまたはC₁~6アルキル等のアルキルであってもよく、ある特定の例において、R¹はHである。

【0006】

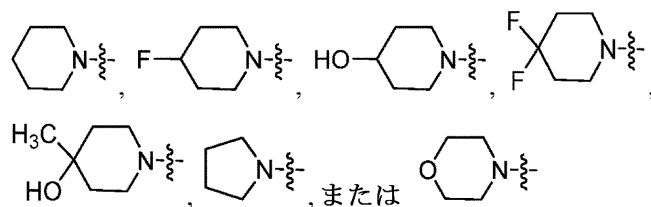
R²は、C₁~6アルコキシ等アルコキシ、または-N(R^c)₂であってもよい。いくつかの態様において、R²は、C₁~3アルコキシであり、典型的にはメトキシであるか、またはR²は、下記式を有する。

40



式中、Zは、結合、O、-NR^a、またはC(R⁸)₂であり；かつ各R⁸は、独立してR^aまたはR^bである。R⁸は、独立してH、-OH、C₁~3アルキル、またはハロゲンであってもよく、かつ/またはZは、結合、O、またはC(R⁸)₂であってもよい。特定の態様において、R²は、-OCH₃、

50



である。

【0007】

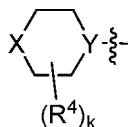
R^a は、それぞれの場合で独立してH、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、または $C_3\sim 6$ シクロアルキルである。 R^b は、それぞれの場合で独立して-OH、-OR^a、またはハ口である。さらに、 R^c は、それぞれの場合で独立して R^a であるか、または2つの R^c 基がそれらに結合する窒素と一緒に、O、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子が挿入されていてもよい $C_3\sim 7$ ヘテロシクリルを形成する。

【0008】

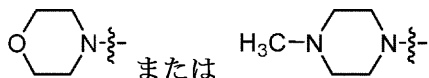
各 R^3 は、独立して $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハ口アルキル、またはF、Cl、Br、もしくはI等のハ口である。ある特定の例において、 R^3 はFである。さらに、mは、0、1または2であってもよい。いくつかの例において、mは0であり、かつ他の例において、mは1である。

【0009】

Xは、OまたはNR⁹であってもよく、ここで R^9 は、 R^a 、 $C(O)C_1\sim 6$ 脂肪族、 $C(O)N(R^c)_2$ 、または CO_2R^a である。さらに、Yは、NまたはCHであってもよく、典型的にはNであってもよい。さらに、ある特定の例において、



なる部位は、



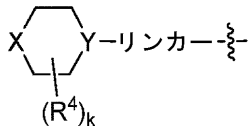
である。

【0010】

各 R^4 は、独立して $C_1\sim 6$ アルキルである。kは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であってもよく、典型的には0、1、2、3、または4であってもよく、かついくつかの態様において、kは0である。

【0011】

いくつかの態様において、リンカーは、結合、 $-(C(R^{10})_2)_n-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_n-O-$ 、 $-C(O)-(C(R^{10})_2)_p-$ 、または $-(C(R^{10})_2)_p-N(R^a)-$ であり、ここで各 R^{10} は、独立して R^a または R^b であってもよく、典型的にはHまたはF等のハ口であってもよく；nは、1、2、3、4、5、または6であってもよく、典型的には1または2であってもよく；かつpは、0、1、または2であってもよく、典型的には0または1であってもよい。ある特定の態様において、リンカーは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2N(H)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または $-CH_2CF_2-$ である。さらに、特定の例において、



10

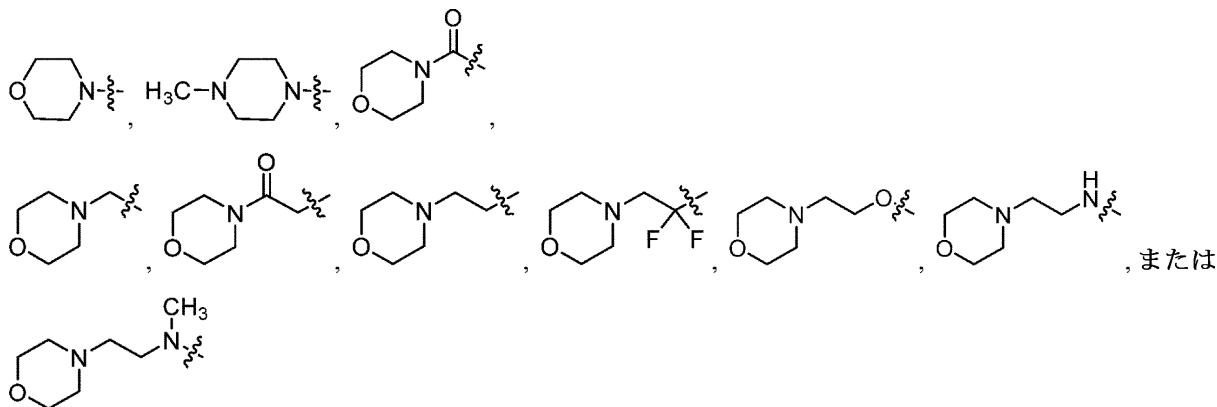
20

30

40

50

なる部位は、



である。

【 0 0 1 2 】

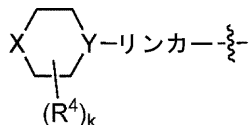
R⁵は、H、脂肪族、ホスホノオキシアルキル、ホスホノアルキル、またはアシルである。R⁵は、H、C₁~₆アルキル、-CH₂OP(O)(R^d)₂、-CH₂P(O)(R^d)₂、またはアシルであってもよく、ここで各R^dが、それぞれの場合で独立して、-OR^aであるか、各M⁺が独立して、K⁺、Na⁺、Li⁺等のアルカリ金属イオン、または⁺NH₄もしくは⁺N(R^a)₄等のアンモニウムイオンである-O⁻M⁺であるか、あるいはM²⁺がMg²⁺、Ca²⁺、もしくはBa²⁺等のアルカリ土類金属イオンである-O⁻[M²⁺]_{0.5}であり、いくつかの例において、R⁵は、H、C₁~₆アルキル、または-CH₂OP(O)(R^d)₂であり、好ましくはHである。

【 0 0 1 3 】

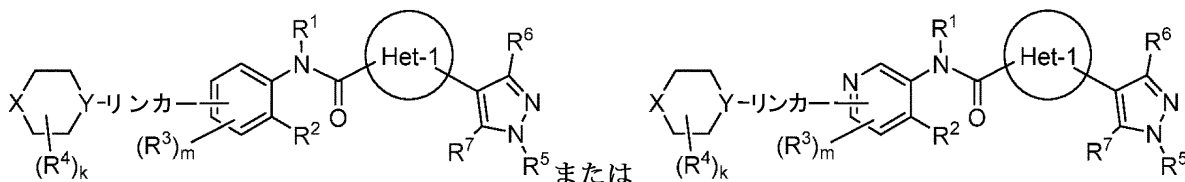
R⁶およびR⁷の各々は、独立してH、脂肪族、またはハロゲンであってもよく、例えば、H、ハロゲン、またはC₁~₆アルキルであってもよい。いくつかの例において、R⁶およびR⁷の各々はHである。ある特定の態様において、R⁵、R⁶およびR⁷の各々はHである。

【 0 0 1 4 】

Aは、Nまたは CR^h であり、ここで R^h は、H、 R^3 または上記の

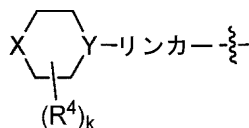


なる部分である。化合物は、下記式を有してもよい。

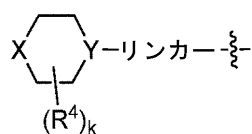


【 0 0 1 5 】

任意の開示された態様において、



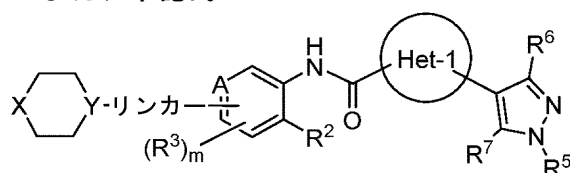
なる部分は、 R^2 に対してパラ位であってもよいが、または



なる部分は、アミドに対してパラ位であってもよい。いくつかの態様において、 m は1であり、かつ R^3 はアミドに対してパラ位であり、かつ他の態様において、 m は1であり、かつ R^3 は R^2 に対してパラ位である。

【0016】

また、下記式2

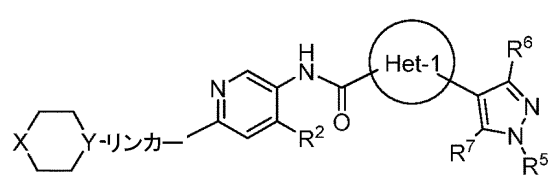
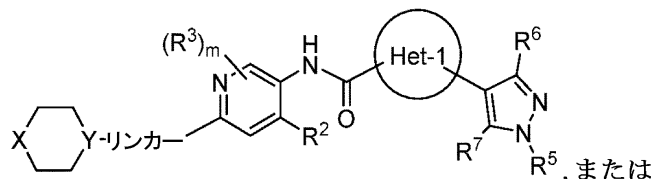
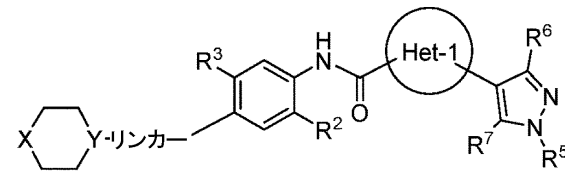
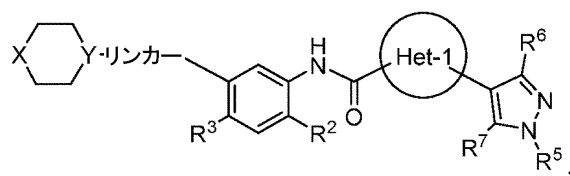
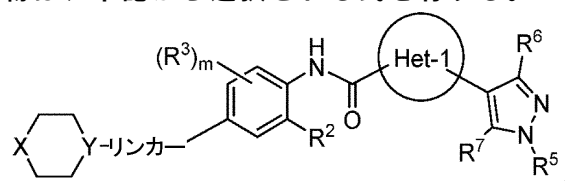
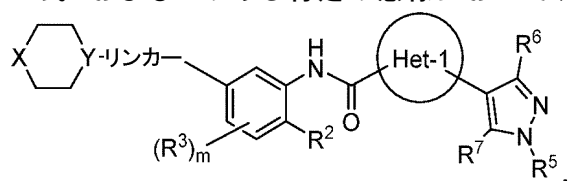


2

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、プロドラッグもしくは溶媒和物も開示される。式2に関して、Het-1、A、X、Y、リンカー、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および m は、前述の態様に関して先に定義した通りであってもよい。ある特定の態様において、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり； R^2 は、アルコキシまたは $-N(R^c)_2$ であり；各 R^3 は、独立してハロであり； m は、0または1であり； R^5 、 R^6 および R^7 の各々は、Hであり；Aは、Nまたは CR^h であり；Xは、Oまたは NR^9 であり； R^9 は、 R^a であり；Yは、NまたはCHであり；リンカーは、結合、 $-(C(R^{10})_2)_n-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_n-O-$ 、 $-C(O)-(C(R^{10})_2)_p-$ 、または $-(C(R^{10})_2)_p-N(R^a)-$ であり；各 R^{10} は、独立して R^a または R^b であり； n は、1または2であり；かつ p は、0または1である。

【0017】

式1および2のある特定の態様において、化合物は、下記から選択される式を有する。



【0018】

本開示に従う化合物は、本明細書において開示される式に従う1つまたは複数の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物としても製剤化されてもよい。このような組成物は、追加の治療剤も含んでもよい。

【0019】

このような化合物および組成物を作製または使用するための方法も開示される。例えば

10

20

30

40

50

、本開示に従う化合物を使用するための方法の開示される一態様は、本開示の式に従う1つの化合物、2つもしくはそれ以上の化合物、または少なくとも1つの化合物を含む組成物の有効量を、その必要がある対象に投与する段階を含む。方法は、キナーゼ阻害剤を必要とする疾患または状態の治療に特に適し得る。例えば、方法は、IRAK1、IRAK2、IRAK3および/またはIRAK4阻害剤を含む、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態の治療のために対象に化合物を投与する段階を含み得る。疾患は、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせであり得る。

【0020】

10

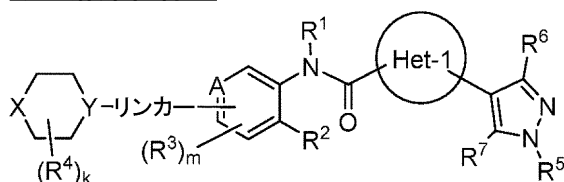
加えて、または代わりに、本開示に従う化合物を用いるための方法の開示される態様は、キナーゼに対して0より大きく5 μ MまでのEC₅₀、典型的には0より大きく1 μ MまでのEC₅₀を有する、開示された式のいずれか、または全てに従う1つの化合物もしくは複数の化合物の有効量、または1つの化合物もしくは複数の化合物を含む組成物の有効量と、ならびに実質的に1 μ Mより低いEC₅₀を有する多くの開示された化合物と、IRAKタンパク質を接触させること等により、キナーゼを阻害する段階も含む。IRAKタンパク質等のキナーゼは対象内にあってもよく、または方法はインビトロでキナーゼと接触させる段階を含んでもよい。

【0021】

20

[本発明1001]

下記式1を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



1

式中、

30

Het-1は、ヘテロアリールであり；

R¹は、Hまたはアルキルであり；

R²は、アルコキシまたは-N(R^c)₂であり；

各R³は、独立してC₁~6アルキル、C₁~3ハロアルキル、またはハロであり；

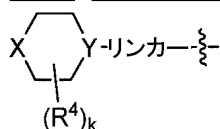
mは、0、1または2であり；

各R⁴は、独立してC₁~6アルキルであり；

kは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり；

Aは、NまたはCR^hであり；

R^hは、H、R³または上記の



40

なる部分であり；

R⁵は、H、脂肪族、ホスホノオキシアルキル、ホスホノアルキル、またはアシルであり；

R⁶およびR⁷の各々は、独立してH、脂肪族、またはハロであり；

Xは、OまたはNR⁹であり；

R⁹は、R^a、C(O)C₁~6脂肪族、C(O)N(R^c)₂、またはCO₂R^aであり；

Yは、NまたはCHであり；

50

リンカーは、結合、 $-(C(R^{10})_2)_n-$ 、 $-(C(R^{10})_2)_n-O-$ 、 $-C(O)-(C(R^{10})_2)_p-$ 、または $-(C(R^{10})_2)_p-N(R^a)-$ であり；

各 R^{10} は、独立して R^a または R^b であり；

n は、1、2、3、4、5、または6であり；

p は、0、1、または2であり；

R^a は、それぞれの場合で独立してH、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、または $C_3\sim 6$ シクロアルキルであり；

R^b は、それぞれの場合で独立して $-OH$ 、 $-OR^a$ 、またはハロであり；かつ

R^c は、それぞれの場合で独立して R^a であるか、または2つの R^c 基がそれらに結合する窒素と一緒に、O、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子が挿入されていてもよい $C_3\sim 7$ ヘテロシクリルを形成する。

10

[本発明1002]

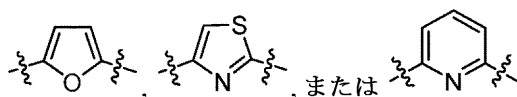
Het-1が、5員ヘテロアリールまたは6員ヘテロアリールである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

Het-1が、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルである、本発明1001または本発明1002の化合物。

[本発明1004]

Het-1が、



20

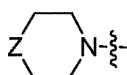
である、本発明1001～1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

R^1 が、Hである、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

R^2 が、下記式



30

を有し；

Z が、結合、O、 $-NR^a$ 、 $-NC(O)R^a$ 、または $C(R^8)_2$ であり；かつ

各 R^8 が、独立して R^a または R^b である、

本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

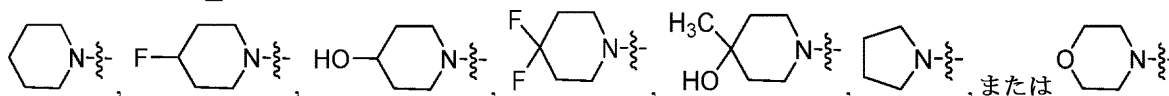
各 R^8 が、独立してH、 $-OH$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、またはハロである、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

Z が、結合、O、または $C(R^8)_2$ である、本発明1006または本発明1007の化合物。

[本発明1009]

R^2 が、 $-OCH_3$ 、



40

である、本発明1006～1008のいずれかの化合物。

[本発明1010]

各 R^3 が、独立してF、Cl、Br、またはIである、本発明1001～1009のいずれかの化合物

。

[本発明1011]

各 R^3 が、独立してFである、本発明1001～1010のいずれかの化合物。

50

[本発明1012]

mが、1である、本発明1001～1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

mが、0である、本発明1001～1009のいずれかの化合物。

[本発明1014]

kが、0である、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

R⁶およびR⁷の各々が、独立してH、ハロ、またはC₁～6アルキルである、本発明1001～1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

R⁵が、H、C₁～6アルキル、-CH₂OP(O)(R^d)₂、-CH₂P(O)(R^d)₂、またはアシルであり、各R^dが、それぞれの場合で独立して、-OR^aであるか、各M⁺が独立して、K⁺、Na⁺、Li⁺等のアルカリ金属イオン、または⁺NH₄もしくは⁺N(R^a)₄等のアンモニウムイオンである-O-M⁺であるか、あるいはM²⁺がMg²⁺、Ca²⁺、もしくはBa²⁺等のアルカリ土類金属イオンである-O-[M²⁺]_{0.5}である、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R⁵が、H、C₁～6アルキル、または-CH₂OP(O)(R^d)₂である、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

R⁵が、Hである、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

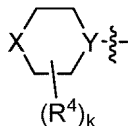
[本発明1019]

R⁶がHである、R⁷がHである、またはR⁶およびR⁷の両方がHである、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

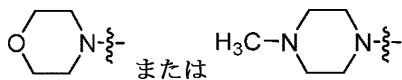
[本発明1020]

R⁹が、HまたはC₁～6アルキルである、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]



なる部分が、

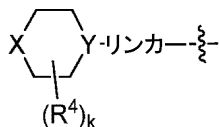


である、本発明1001～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

リンカーが、結合、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂N(H)-、-CH₂CH₂O-、または-CH₂CF₂-である、本発明1001～1021のいずれかの化合物。

[本発明1023]



なる部分が、

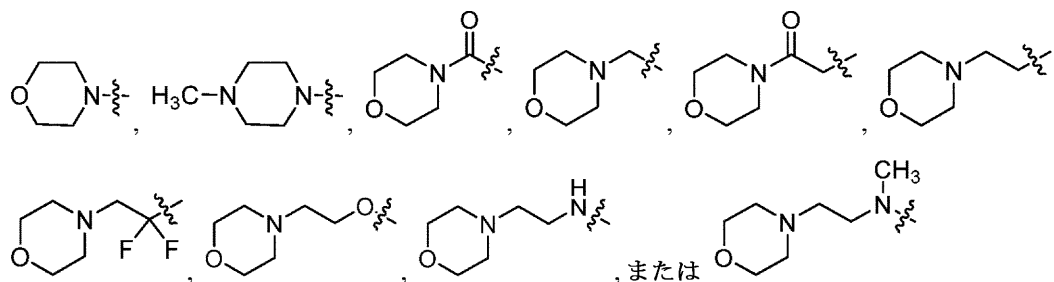
10

20

30

40

50

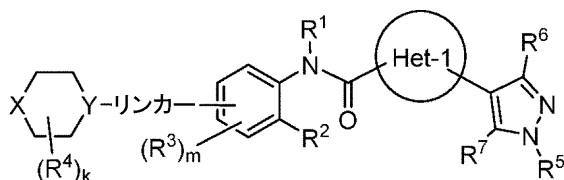


である、本発明1001～1022のいずれかの化合物。

10

[本発明1024]

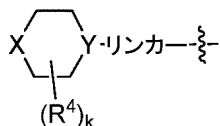
下記式



を有する、本発明1001～1023のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

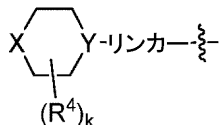
20

[本発明1025]



なる部分が、 R^2 に対してパラ位である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

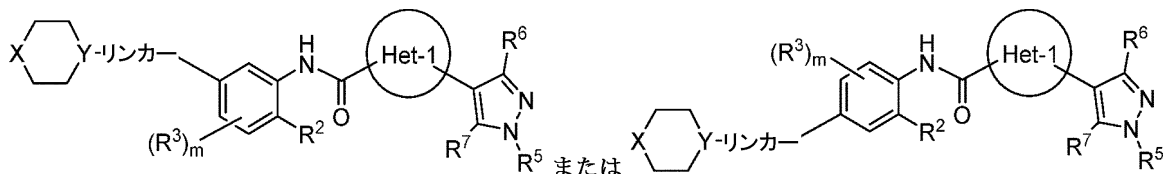


30

なる部分が、アミドに対してパラ位である、本発明1001～1024のいずれかの化合物。

[本発明1027]

下記式



40

を有する、本発明1001～1026のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

[本発明1028]

m が1であり、かつ R^3 が、アミドに対してパラ位である、本発明1001～1025および1027のいずれかの化合物。

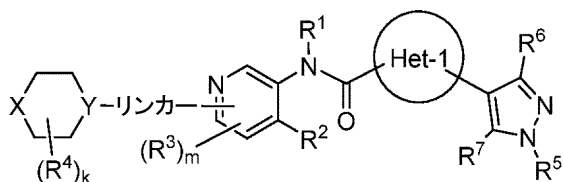
[本発明1029]

m が1であり、かつ R^3 が R^2 に対してパラ位である、本発明1001～1024および1026～1027のいずれかの化合物。

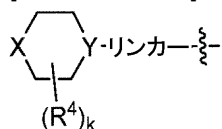
50

[本発明1030]

下記式



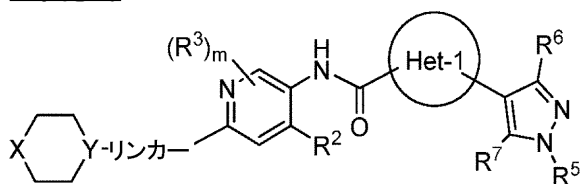
を有する、本発明1001～1023のいずれかの化合物。

[本発明1031]

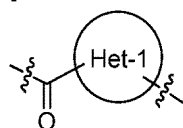
なる部分が、アミドに対してパラ位である、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

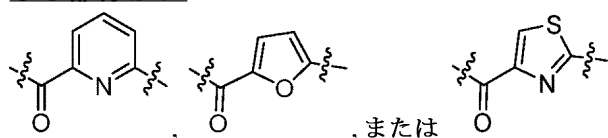
下記式



を有する、本発明1030の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物。

[本発明1033]

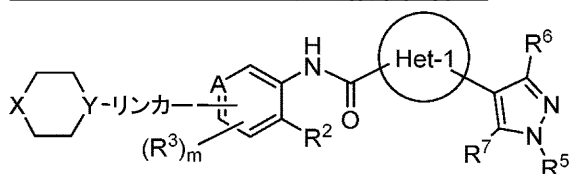
なる部分が、



である、本発明1001～1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

下記式2に従う構造を有する、式1の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



式中、

Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり；

R²は、アルコキシまたは-N(R^c)₂であり；

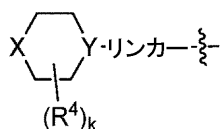
各R³は、独立してハロであり；

mは、0または1であり；

R⁵、R⁶および R⁷の各々は、Hであり；

Aは、NまたはCR^hであり；

R^hは、H、R³または上記の



10

なる部分であり；

Xは、OまたはNR⁹であり；

R⁹は、R^aであり；

Yは、NまたはCHであり；

リンカーは、結合、-(C(R¹⁰)₂)_n-、-(C(R¹⁰)₂)_n-O-、-C(O)-(C(R¹⁰)₂)_p-、または-(C(R¹⁰)₂)_p-N(R^a)-であり；

各R¹⁰は、独立してR^aまたはR^bであり；

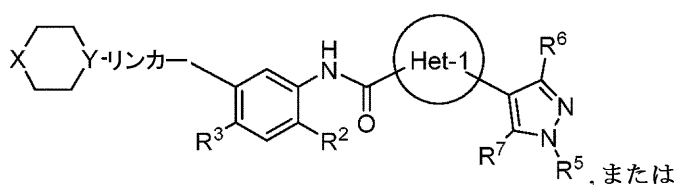
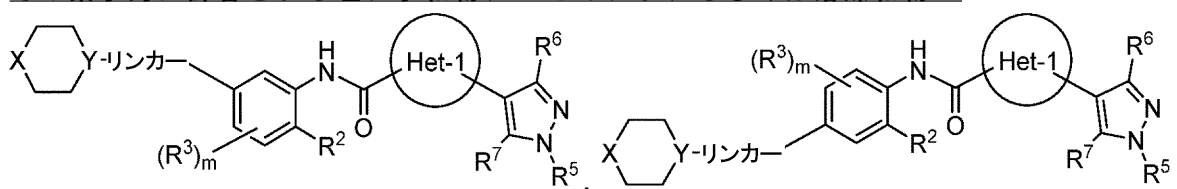
nは、1または2であり；かつ

pは、0または1である。

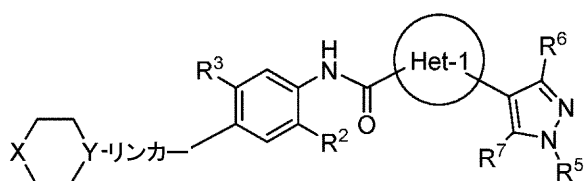
20

[本発明1035]

下記から選択される一般式を有する、本発明1001～1034のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



30

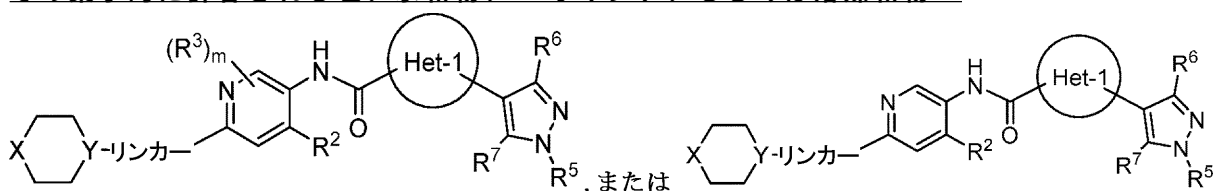


40

o

[本発明1036]

下記から選択される一般式を有する、本発明1001～1034のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、N-オキシド、もしくは溶媒和物：



50

o—

[本発明1037]

下記から選択される、本発明1001の化合物：

- I-1：N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-2：N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-3：N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-4：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-5：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-6：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-7：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-8：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-9：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-10：N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-11：N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-12：N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-13：N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-14：N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-15：N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-16：N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-17：N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-18：N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-19：N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-20：N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-21：N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- I-22：N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；
- I-23：N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；
- I-24：N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

I-25: N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-26: N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-27: N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-28: N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-29: N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

10

I-30: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-31: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-32: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-33: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-34: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

20

I-35: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-36: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-37: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-38: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-39: N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

30

I-40: N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-41: N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-42: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-43: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-44: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

40

I-45: N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-46: N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-47: N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-48: N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-49: N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

50

I-50: N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-51: N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-52: N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-53: N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-54: N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-55: N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-56: N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-57: N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-58: N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-59: N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-60: N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-61: N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-62: N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-63: N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-64: N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-65: N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-66: N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-67: N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-68: N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-69: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-70: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-71: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-72: N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-73: N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-74: N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド; または

10

20

30

40

50

I-75：N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド。

[本発明1038]

本発明1001～1037のいずれかの化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、組成物。

[本発明1039]

各化合物が独立して本発明1001～1037のいずれかの化合物である2つまたはそれ以上の化合物を含む、本発明1038の組成物。

[本発明1040]

追加の治療剤をさらに含む、本発明1038または本発明1039の組成物。

[本発明1041]

その必要がある対象に、本発明1001～1037のいずれかの化合物または本発明1038～1040のいずれかの組成物の有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1042]

キナーゼ阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための、本発明1041の方法。

[本発明1043]

キナーゼが、IRAKである、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、本発明1043の方法。

[本発明1045]

前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、腓炎、カポジ肉腫、骨髄異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、本発明1043の方法。

[本発明1046]

前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎（polyneuritis）、多発神経炎（multiple neuritis）、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、

10

20

30

40

50

ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリイ症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体瘢痕 (vitreal scarring)、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎 (cement dermatitis)、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘰癧、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A / 非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性増悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症である、本発明1044の方法。

[本発明1047]

IRAKタンパク質と、本発明1001~1037のいずれかの化合物または本発明1038~1040のいずれかの組成物の有効量とを接触させる段階を含む、方法。

[本発明1048]

前記化合物が、IRAKタンパク質に対して0より大きく5 μ MまでのEC₅₀を有する、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記化合物が、IRAKタンパク質に対して0より大きく1 μ MまでのEC₅₀を有する、本発明1047の方法。

[本発明1050]

IRAKタンパク質が対象内に存在している、本発明1047~1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

IRAKタンパク質と接触させる段階が、IRAKタンパク質とインビトロで接触させることを含む、本発明1047~1049のいずれかの方法。

[本発明1052]

治療のインビトロ方法またはインビボ方法における使用のための、本発明1001~1037のいずれかの組成物、または本発明1038~1040のいずれかの組成物。

[本発明1053]

治療の前記方法が、IRAK阻害剤を必要とする疾患または状態を治療するための方法である、本発明1052の化合物または組成物。

[本発明1054]

前記疾患が、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経変性障害、アレルギー性疾患、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、細菌感染症、ウイルス感染症、免疫調節障害、またはそれらの組み合わせである、本発明1053の使用のための化合物または組成物。

[本発明1055]

前記疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、瘰癧、カポジ肉腫、骨髄異形成症候群、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、または喘息である、本発明1053の使用のための化合物または組成物。

[本発明1056]

前記免疫調節障害が、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー

10

20

30

40

50

ギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォクト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎 (polyneuritis)、多発神経炎 (multiple neuritis)、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリイ症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体癍痕、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘧疾、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A / 非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性増悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症である、本発明1054の使用のための化合物または組成物。

本発明の上記のおよび他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明からより明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

I. 定義

用語および方法の以下の説明は、本開示をより良く記載するため、および本開示の実施において当業者を導くために提供する。単数形「1つの (a)」、「1つの (an)」、および「その (the)」は、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、1つまたは複数を意味する。「または」なる用語は、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、述べられた択一的要素の1つの要素または複数の要素の組み合わせを意味する。本明細書において用いられる「含む (comprises)」は「含む (includes)」を意味する。したがって、「AまたはBを含むこと」は、追加の要素を除外することなく、「A、B、またはAおよびBを含むこと」を意味する。特に記載がないかぎり、本明細書において引用する特許および特許出願を含むすべての参考文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れら

10

20

30

40

50

れる。

【0023】

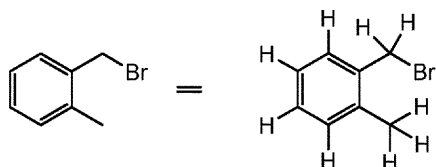
特に記載がないかぎり、本明細書または特許請求の範囲において用いられる、構成成分の量、分子量、パーセンテージ、温度、時間などを表すすべての数は、「約」なる用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、特に記載がないかぎり、暗に、または明白に、示された数値パラメータは、標準の試験条件/方法の下での所望の特性および/または検出限界に依存し得る近似値である。論じられた先行技術から態様を直接的かつ明白に区別する場合、態様の数は「約」なる語が特に示されないかぎり近似値ではない。

【0024】

そうではないと説明されないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または等価の方法および材料を、本開示の実施または試験において用いることができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定を意図するものではない。

【0025】

化学構造が示されるか、または記載される場合、そうではないと明らかに示されないかぎり、すべての炭素は、各炭素が4の原子価に一致するように、潜在的な水素を含むと想定される。例えば、以下の図の左側の構造において、9つの水素原子があると暗示される。9つの水素原子は右側の構造に示す。

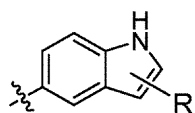


【0026】

時に、構造中の特定の原子が水素または水素原子を有するとして、文字式、例えば、 $-CH_2CH_2-$ で記載される。当業者であれば、前述の記述技術は、有機構造の記載に簡潔さおよび単純さを提供するために、化学の分野において一般的であることを理解するであろう。

【0027】

基Rが、環系上で「浮遊のもの (floating)」として、例えば下記の基

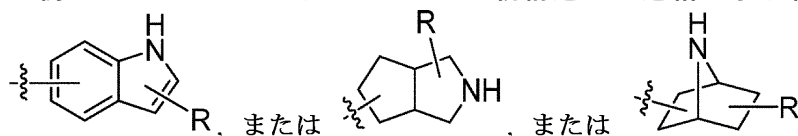


におけるように描かれている場合、特に定義されないかぎり、当業者に認識される標準的な原子価条件に準拠するように安定構造が形成されるかぎり、置換基Rは縮合二環式環系のいずれかの原子上に存在し得る。描かれる例において、
「」

なる記号をとまなう結合をもっている原子および架橋炭素原子を除いて、R基は、明確に記載される水素を置き換えることによりヘテロ原子を含むインドリル環系の5員環または6員環のどちらかにおける原子上に存在し得る。

【0028】

例えば、2つの基、すなわちRと、親構造への連結を示す結合とが存在する下記の式



10

20

30

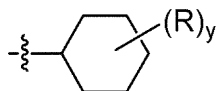
40

50

のように、このように描かれる「浮遊」基が複数存在するとき、特に定義されないかぎり、各「浮遊」基は、それぞれが、環系上に描かれるか、暗示されるか、または明確に定義される水素を置き換え、化学的に安定な化合物がこのような配置により形成されるであろうことがさらに仮定される、環系のいずれかの原子上に存在し得る。

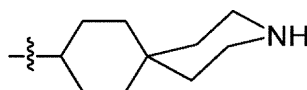
【0029】

例えば、下記の式



10

のように、基Rが飽和炭素を含有する環系上に存在するように描かれ、この例において、yが1超であり得、各Rが、環系上に現在描かれるか、暗示されるか、または明確に定義される環系上の水素を置き換えることが仮定される時、特に定義されないかぎり、2つのRは同じ炭素上に存在し得る。簡単な例は、Rがメチル基である場合である。描かれる構造は、描かれた環の炭素（「環状」炭素）上のジェミナルのジメチルとして存在し得る。別の例において、同じ炭素上の2つのRが、スピロ環状の環（「スピロシクリル」基）構造を与えるように該同じ炭素を含んで環を形成し得る。例えば、2つのRは、下記に示されるように、シクロヘキサンとのスピロ環状配置でピペリジン環を形成し得る。



20

【0030】

本明細書において用いられる「置換（された）」なる用語は、用語内のすべての後続の修飾語句に関連し、例えば、「置換アリールC₁~₈アルキル」なる用語において、置換はアリールC₁~₈アルキル基の「C₁~₈アルキル」部分、「アリール」部分または両方の部分で起こってもよい。

【0031】

「置換（された）」は、特定の基または部分を修飾するために用いる場合、特定の基または部分の少なくとも1つ、おそらくは複数の水素原子が以下に定義する同じまたは異なる置換基で独立に置き換えられる。特定の態様において、「無置換」もしくは「置換」のいずれかであると明らかに定義されないかぎり、基、部分または置換基は置換されていても、または無置換でもよい。したがって、本明細書において規定する任意の基は無置換でも、または置換されていてもよい。特定の態様において、置換基は置換されていると明白に定義されてもよく、またはされなくてもよいが、置換されていてもよいことがなお企図される。例えば、「アルキル」または「ピラゾリル」部分は無置換でも、または置換されていてもよいが、「無置換アルキル」または「無置換ピラゾリル」は置換されていない。

30

【0032】

指定の基または部分における飽和炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わるための「置換成分」または「置換基」は、特に記載がないかぎり、-R⁶⁰、ハロ、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-N(R⁸⁰)₂、ハロアルキル、ペルハロアルキル、-CN、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(O⁻)₂M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂⁻M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)N(R⁸⁰)₂、-C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂⁻M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰または-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂であり、ここでR⁶⁰はC₁~₁₀脂肪族、ヘテロ脂肪族、またはシクロ脂肪族、典型的にはC₁~₆脂肪族、より典型的にはC₁~₆アルキルであり、R⁶⁰は置換されていてもよく；各R⁷⁰はそれぞれの場合で独立に水素またはR⁶⁰であり；各R⁸⁰はそれぞれの場合で独立にR⁷⁰であるか、または2つのR⁸⁰基はそれらが結合

40

50

する窒素原子と一緒にあって3～7員ヘテロシクロ脂肪族を形成し、これはO、NおよびSから選択される1～4つの同じまたは異なる追加のヘテロ原子を任意に含み、そのうちNは任意にHまたはC₁～C₃アルキル置換などのR⁷⁰置換を有し；かつ各M⁺は正味1の正電荷を有する対イオンである。各M⁺はそれぞれの場合で独立に、例えば、K⁺、Na⁺、Li⁺などのアルカリ金属イオン；⁺N(R⁷⁰)₄などのアンモニウムイオン；リジンイオンもしくはアルギニンイオンなどのプロトン化アミノ酸イオン；または[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}、もしくは[Ba²⁺]_{0.5}（下付き文字「0.5」は、例えば、そのような二価アルカリ土類イオンに対する対イオンの一方は本発明の化合物のイオン化形態であり、他方は塩化物などの典型的対イオンであり得、または2つのイオン化化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとしてはたらき得るか、もしくは二重イオン化化合物がそのような二価アルカリ土類イオンの対イオンとしてはたらき得ることを意味する）などのアルカリ土類金属イオンである。特定の例として、-N(R⁸⁰)₂は-NH₂、-NH-アルキル、-NH-ピロリジン-3-イル、N-ピロリジニル、N-ピペラジニル、4N-メチル-ピペラジン-1-イル、N-モルホリニルなどを含む。単一の炭素上の任意の2つの水素原子はまた、例えば=O、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、=N₂または=Sで置き換えることができる。

【0033】

不飽和炭素を含む基における不飽和炭素原子上の水素原子に置き換わるための置換基は、特に記載がないかぎり、-R⁶⁰、ハロ、-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、-N(R⁸⁰)₂、ペルハロアルキル、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-PO₃⁻²(M⁺)₂、-PO₃⁻²M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂⁻M⁺、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂⁻M⁺、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂⁻M⁺、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰または-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂であり、ここでR⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰およびM⁺は前述の定義の通りであり、ただし置換アルケンまたはアルキンの場合、置換基は-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、または-S⁻M⁺ではない。

【0034】

窒素原子を含む基におけるそのような窒素原子上の水素原子に置き換わるための置換基は、特に記載がないかぎり、-R⁶⁰、-O⁻M⁺、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、-N(R⁸⁰)₂、ペルハロアルキル、-CN、-NO、-NO₂、-S(O)₂R⁷⁰、-SO₃⁻M⁺、-SO₃R⁷⁰、-OS(O)₂R⁷⁰、-OSO₃⁻M⁺、-OSO₃R⁷⁰、-PO₃⁻²(M⁺)₂、-PO₃⁻²M²⁺、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰)、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-CO₂R⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OCO₂R⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)R⁷⁰、-NR⁷⁰CO₂R⁷⁰、-NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰、-NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂、-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰または-NR⁷⁰C(NR⁷⁰)N(R⁸⁰)₂であり、ここでR⁶⁰、R⁷⁰、R⁸⁰およびM⁺は前述の定義の通りである。

【0035】

1つの態様において、置換されている基は少なくとも1つの置換基から最大で特定の部分に対して可能な数の置換基、例えば1つの置換基、2つの置換基、3つの置換基、または4つの置換基を有する。

【0036】

加えて、基または部分が置換された置換基で置換されている態様において、そのような置換された置換基の入れ子状態は3に限られ、それによりポリマーの形成を防止する。したがって、親構造に連結されている、第三の基上のそれ自体が置換基である第二の基上の置換基である第一の基を含む基または部分において、第一（最も外側）の基は無置換置換基でのみ置換され得る。例えば、-(アリール-1)-(アリール-2)-(アリール-3)を含む基において、アリール-3はそれら自体が置換されていない置換基でのみ置換され得る。

【0037】

文脈によって基または部分の構造の他の部分への連結性が明白に示されるか、または暗

示されないかぎり、原子価の規則を考慮すること、例示的な種との比較、および/または官能基を考慮することなどにより、当業者には理解される通り、本明細書において定義する任意の基または部分は、親または中核構造などの、開示する構造の任意の他の部分に連結され得る。

【0038】

「アシル」とは、基-C(O)Rであって、RがH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、複素環式または芳香族である基を意味する。例示的なアシル部分には、-C(O)H、-C(O)アルキル、-C(O)C₁~C₆アルキル、-C(O)C₁~C₆ハロアルキル-C(O)シクロアルキル、-C(O)アルケニル、-C(O)シクロアルケニル、-C(O)アリール、-C(O)ヘテロアリール、または-C(O)ヘテロシクリルが含まれるが、それらに限定されない。特定の例には、-C(O)H、-C(O)Me、-C(O)Et、または-C(O)シクロプロピルが含まれる。

10

【0039】

「脂肪族」とは、実質的に炭化水素の基または部分を意味する。脂肪族の基または部分は、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を含む非環式、その環式型、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキニルを含むシクロ脂肪族基または部分、さらには直鎖および分枝鎖配列、ならびにすべての立体および位置異性体も含むものであり得る。そうではないと明らかに示されないかぎり、脂肪族基は、非環式脂肪族基または部分について1~25の炭素原子(C₁~25)；例えば、1~15(C₁~15)、1~10(C₁~10)、1~6(C₁~6)、または1~4(C₁~4)の炭素原子、あるいはシクロ脂肪族基または部分について3~15(C₃~15)、3~10(C₃~10)、3~6(C₃~6)、または3~4(C₃~4)の炭素原子を含む。脂肪族基は、「無置換脂肪族」または「置換脂肪族」と明らかに示されないかぎり、置換されていても、または無置換でもよい。脂肪族基は1つまたは複数の置換基(脂肪族鎖の各メチレン炭素については最大2つの置換基、または脂肪族鎖の-C=C-二重結合の各炭素については最大1つの置換基、または末端メチン基の炭素については最大1つの置換基)で置換され得る。

20

【0040】

「低級脂肪族」とは、1~10個(C₁~10)の炭素原子；例えば1~6個(C₁~6)もしくは1~4個(C₁~4)の炭素原子を含有する脂肪族を意味し、または環式低級脂肪族基に関しては3~10個(C₃~10)の炭素原子；例えば3~6個(C₃~6)の炭素原子を含有する脂肪族基を意味する。

30

【0041】

「アルコキシ」とは、-ORなる基を意味し、ここでRは、置換もしくは非置換のアルキル基、または置換もしくは非置換のシクロアルキル基である。特定の例において、RはC₁~6アルキル基またはC₃~6シクロアルキル基である。メトキシ(-OCH₃)およびエトキシ(-OCH₂CH₃)は、例示的なアルコキシ基である。置換アルコキシにおいて、Rは置換アルキルまたは置換シクロアルキルであり、その例としては、-OCF₂Hまたは-OCF₃等のハロアルコキシ基が挙げられる。

【0042】

「アルコキシアルキル」とは、-アルキル-ORなる基を意味し、ここでRは置換もしくは非置換のアルキル基または置換もしくは非置換のシクロアルキル基であり、-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃は例示的なアルコキシアルキル基である。

40

【0043】

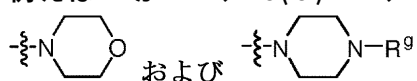
「アルキル」とは、1~25個(C₁~25)またはそれ以上の炭素原子、より典型的には1~10個(C₁~10)の炭素原子、例えば、1~6個(C₁~6)の炭素原子または1~4個(C₁~4)の炭素原子を有する飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。アルキル部分は置換されていても、または非置換であってもよい。この用語には、例として、直鎖および分枝のヒドロカルビル基、例えば、メチル(CH₃)、エチル(-CH₂CH₃)、n-プロピル(-CH₂CH₂CH₃)、イソプロピル(-CH(CH₃)₂)、n-ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH₃)、イソブチル(-CH₂CH₂(CH₃)₂)、sec-ブチル(-CH(CH₃)(CH₂CH₃))、t-ブチル(-C(CH₃)₃)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、およびネオペンチル(-CH₂C(CH₃)₃)が含まれ

50

る。

【0044】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、または $-NRR$ なる基を意味し、ここで各Rは独立して脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリールおよびヘテロアリールの両方を含む芳香族、またはヘテロシクロ脂肪族から選択されるか、または2つのR基はそれらに結合した窒素と一緒に複素環を形成する。そのような複素環の例には、2つのR基が、それらが結合する窒素と一緒に、例えば R^8 が R^{70} 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ または $-C(O)N(R^{80})_2$ である下記の基



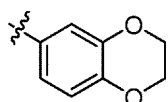
におけるような、 $-O-$ または $-N(R^8)$ 等の1個または2個の追加のヘテロ原子基が任意に挿入された $-(CH_2)_2 \sim 5$ -環を形成するものが含まれる。

【0045】

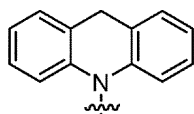
「アミド」または「カルボキサミド」とは、 $-N(R)$ アシル、または $-C(O)$ アミノなる基を意味し、ここでRは水素、ヘテロ脂肪族または脂肪族、例えばアルキル、特に $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0046】

「芳香族」とは、単環（例えば、フェニル、ピリジニル、またはピラゾリル）、または少なくとも1つの環が芳香族である多環式縮合環（multiple condensed rings）（例えば、ナフチル、インドリル、またはピラゾロピリジニル）を有する、特に指定がないかぎり5～15個の環原子の環状の共役系基または共役系部分、すなわち、連続した非局在化 π 電子系を有する少なくとも1つの環および任意の多環式縮合環を意味する。典型的には、面外 π 電子の数はヒュッケル則（ $4n+2$ ）に対応する。親構造への結合点は、典型的には縮合環系の芳香部分を介してである。例えば、



である。しかしながら、特定の例において、文脈または明白な開示は、結合点が縮合環系の非芳香部分を介してであることを示し得る。例えば、



である。芳香族基または芳香族部分は、環内に、例えばアリール基またはアリール部分内に炭素原子のみを含んでもよく、あるいは、例えばヘテロアリール基またはヘテロアリール部分内に、1個または複数の環原子および孤立電子対（例えば、S、O、N、P、またはSi）を含む1個または複数の環ヘテロ原子を含んでもよい。特に言及がないかぎり、芳香族基は置換されていても、または非置換であってもよい。

【0047】

「アリール」とは、特に指定がないかぎり、単環（例えば、フェニル）または少なくとも1つの環が芳香族である多環式縮合環（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、ベンゾジオキシドール等）を有する、6～15個の環原子の芳香族炭素環式基を意味する。芳香環部分がヘテロ原子を含有する場合、基はヘテロアリールであって、アリールではない。アリール基は、例えば、単環式、二環式、三環式または四環式であってもよい。特に言及がないかぎり、アリール基は置換されていても、または非置換であってもよい。

【0048】

「芳香脂肪族」とは、脂肪族部分を介して親に結合したアリール基を意味する。芳香脂肪族には、ベンジルおよびフェニルエチル等の、アラルキル基またはアリールアルキル基が含まれる。

【0049】

「カルボキシル」または「カルボキシレート」とは、 $\text{-CO}_2\text{H}$ 、 -C(O)O^- またはその塩を意味する。

【0050】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は、 -C(O)OR なる基を意味し、ここでRは、脂肪族、ヘテロ脂肪族、環式脂肪族、複素環式、ならびにアリールおよびヘテロアリのルの両方を含む芳香族である。

【0051】

「シアノ」とは、 -CN なる基を意味する。

【0052】

「シクロ脂肪族」とは、単環（例えば、シクロヘキシル）、または環の少なくとも1つは脂肪族である、縮合、架橋もしくはスピロ環系等の複数の環を有する環式脂肪族基を意味する。典型的には、親化合物への結合点は多環系の脂肪族部分を介している。シクロ脂肪族には、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む、飽和および不飽和系が含まれる。シクロ脂肪族基には、3～25個の炭素原子、例えば3～15個、3～10個、または3～6個の炭素原子を含有してもよい。特に言及がないかぎり、シクロ脂肪族基は置換されていても、または非置換であってもよい。例示的なシクロ脂肪族基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0053】

「ハロ」、「ハロゲン化物」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0054】

「ハロアルキル」とは、1個または複数のハロゲンで置換されたアルキル部分を意味する。例示的なハロアルキル部分としては、 $\text{-CH}_2\text{F}$ 、 -CHF_2 および -CF_3 が挙げられる。

【0055】

「ヘテロ脂肪族」とは、少なくとも1個のヘテロ原子および少なくとも1個の炭素原子を有する脂肪族化合物または基を意味し、すなわち少なくとも2個の炭素原子を含む脂肪族化合物または基由来の1個または複数の炭素原子が、少なくとも1個の孤立電子対を有する原子、典型的には窒素、酸素、リン、ケイ素、または硫黄で置き換えられている脂肪族化合物または基を意味する。ヘテロ脂肪族化合物または基は、ヘテロシクロ脂肪族基等の、置換もしくは非置換、分枝もしくは非分枝、キラルもしくはアキラル、および/または非環式もしくは環式であってもよい。

【0056】

「ヘテロアリール」とは、特に言及がないかぎり、少なくとも1個の炭素原子、およびN、S、O、P、もしくはSi等の少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～15環原子の、芳香族基または芳香族部分を意味する。ヘテロアリール基またはヘテロアリール部分は、単環（例えば、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラゾリル）または多環式縮合環（例えば、インドリル、ベンゾピラゾリル、またはピラゾロピリジニル）を含んでもよい。ヘテロアリール基またはヘテロアリール部分は、例えば、単環式、二環式、三環式または四環式であってもよい。特に言及がないかぎり、ヘテロアリール基またはヘテロアリール部分は、置換されていても、または非置換であってもよい。

【0057】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ」および「複素環」とは、芳香環または非芳香環系の両方を意味し、特に、少なくとも1つの炭素原子、典型的には複数の炭素原子と、少なくとも1つ、例えば1～5つのヘテロ原子とを含む、安定な3～15員環部分を意味する。ヘテロ原子は、窒素、リン、酸素、ケイ素、または硫黄原子であり得る。特に記載がないかぎり、ヘテロシクリル基は置換されていても、または無置換でもよい。ヘテロシクリル部分は単環式部分であってもよく、または環の少なくとも1つがヘテロ原子を含むことを条件に、二環式もしくは三環式環系におけるような、複数の環を含んでもよい。そのよう

10

20

30

40

50

な多環部分には、縮合または架橋環系ならびにスピロ環系が含まれ得；かつヘテロシクリル部分における任意の窒素、リン、炭素、ケイ素または硫黄原子は、様々な酸化状態に任意に酸化され得る。便宜上、窒素、特にそれだけではないが環芳香族窒素と定義されるものは、特定の例においてそのように明らかに定義されなくても、それらの対応するN-オキシド形態を含むことになる。したがって、例えば、ピリジニル環を有する化合物について；文脈によって除外されないまたは明らかに除外されないかぎり、対応するピリジニル-N-オキシドは本発明の別の化合物として含まれる。加えて、環窒素原子は任意に四級化され得る。複素環にはヘテロアリール部分、およびヘテロアリシクリルまたはヘテロシクロ脂肪族部分が含まれ、これらは部分または完全飽和のヘテロシクリル環である。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、オキセタニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、フリル、ジアザビシクロヘプタン、ジアザパン、ジアゼピン、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエリル (benzothienyl)、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、およびオキサジアゾリルが含まれるが、それらに限定されない。

【0058】

「ヒドロキシル」とは、基-OHを意味する。

【0059】

「ニトロ」とは、基-NO₂を意味する。

【0060】

「ホスフェート」とは、基-O-P(O)(OR')₂であって、各-OR'が独立に-OH；-O-脂肪族、例えば-O-アルキルもしくは-O-シクロアルキル；-O-アリールおよび-O-ヘテロアリールの両方を含む-O-芳香族；-O-アラルキルであるか、または-OR'が、M⁺が単一の正電荷を有する対イオンである-O-M⁺である基を意味する。各M⁺はアルカリイオン、例えばK⁺、Na⁺、Li⁺；アンモニウムイオン、例えば各R'が独立してH、脂肪族、ヘテロシクリルもしくはアリールである⁺N(R'')₄；またはアルカリ土類イオン、例えば[Ca²⁺]_{0.5}、[Mg²⁺]_{0.5}、もしくは[Ba²⁺]_{0.5}であってもよい。ホスホノオキシアルキルとは、基-アルキル-ホスフェート、例えば、-CH₂OP(O)(OH)₂、またはその塩、例えば-CH₂OP(O)(O⁻Na⁺)₂を意味し、(((ジアルコキシホスホリル)オキシ)アルキル)とは、ホスホノオキシアルキル基のジアルキルエステル、例えば-CH₂OP(O)(O-tert-ブチル)₂を意味する。

【0061】

「ホスホネート」とは、基-P(O)(OR')₂であって、各-OR'が独立に-OH；-O-脂肪族、例えば-O-アルキルもしくは-O-シクロアルキル；-O-アリールおよび-O-ヘテロアリールの両方を含む-O-芳香族；または-O-アラルキルであるか、または-OR'が、-O-M⁺であり、かつM⁺が単一の正電荷を有する対イオンである基を意味する。各M⁺は、正電荷を有する対イオンであり、例として、アルカリ金属イオン、例えばK⁺、Na⁺、Li⁺；アンモニウムイオン、例えば各R'が独立してH、脂肪族、ヘテロシクリルもしくはアリールである⁺N(R'')₄；

またはアルカリ土類金属イオン、例えば $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$ 、 $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ であってもよい。ホスホノアルキルとは、基-アルキル-ホスホネート、例えば、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$ を意味し、((ジアルコキシホスホリル)アルキル)とは、ホスホノアルキル基のジアルキルエステル、例えば $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{tert}-\text{ブチル})_2$ を意味する。
【0062】

「患者」または「対象」とは、哺乳動物および他の動物、特にヒトを意味する。したがって、開示される方法は、ヒトの治療および獣医学的適用の両方に適用可能である。

【0063】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、活性成分の製剤中に含まれる、活性成分以外の物質を意味する。本明細書において用いられる賦形剤は、薬学的組成物の粒子内に組み込んでもよく、または薬学的組成物の粒子と物理的に混合してもよい。賦形剤を、例えば、活性作用物質を希釈するため、および/または薬学的組成物の性質を改変するために用いることができる。賦形剤には、抗粘着剤、結合剤、コーティング、腸溶コーティング、崩壊剤、着香剤、甘味料、着色料、滑沢剤、すべり剤、吸着剤、保存料、アジュバント、担体または媒体が含まれ得るが、それらに限定されない。賦形剤はデンプンおよび加工デンプン、セルロースおよびセルロース誘導体、糖類およびそれらの誘導体、例えば二糖類、多糖類および糖アルコール、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、抗酸化剤、アミノ酸または保存料であってもよい。例示的賦形剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリエチレングリコール (PEG)、トコフェリルポリエチレングリコール1000コハク酸塩 (ビタミンE TPGS、またはTPGSとしても公知)、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、糖、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ならない、タートラジン、アスパルテーム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはラノリンが含まれるが、それらに限定されない。

【0064】

「アジュバント」は、他の作用物質、典型的には活性成分の効果を改変する賦形剤である。アジュバントは多くの場合薬理学的および/または免疫学的物質である。アジュバントは、免疫応答を増大させることにより、活性成分の効果を改変し得る。アジュバントは製剤の安定化剤としても作用し得る。例示的アジュバントには、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、死菌、スクアレン、洗浄剤、サイトカイン、パラフィン油、およびフロイント完全アジュバントまたはフロイント不完全アジュバントなどの、組み合わせアジュバントが含まれるが、それらに限定されない。

【0065】

「薬学的に許容される担体」とは、懸濁助剤、溶解助剤、またはエアロゾル化助剤などの、担体または媒体である賦形剤を意味する。本明細書に参照として組み入れられる Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005)は、1つまたは複数の治療組成物および追加の薬剤の薬学的送達に適した例示的な組成物および製剤を記載している。

【0066】

一般に、担体の性質は用いている投与の特定の様式に依存することになる。例えば、非経口製剤は通常は、媒体として水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの、薬学的および生理的に許容される液体を含む、注射用の液体を含む。いくつかの例において、薬学的に許容される担体は、対象への投与（例えば、非経口、筋肉内、または皮下注射による）に適するように無菌であり得る。生物学的に中性の担体に加えて、投与する薬学的組成物は、湿潤または乳化剤、保存料、およびpH緩衝剤など、例

例えば酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートなどの、少量の非毒性補助物質を含むこともできる。

【0067】

「薬学的に許容される塩」とは、当業者には公知の様々な有機および無機対イオンから誘導される、化合物の薬学的に許容される塩を意味し、例示にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および分子が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩、臭化水素塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機または無機酸の塩が含まれる。「薬学的に許容される酸付加塩」は、酸の相手によって形成されるが、遊離塩基の生物学的有効性を保持する「薬学的に許容される塩」のサブセットである。特に、開示される化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、キシナホ酸などの有機酸を含むが、それらに限定されない、様々な薬学的に許容される酸と塩を形成する。「薬学的に許容される塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導される「薬学的に許容される塩」のサブセットである。例示的な塩はアンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの、一級、二級、および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環式アミンならびに塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれるが、それらに限定されない。例示的な有機塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(トリス)、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。(例えば、S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19を参照されたく、これは参照により本明細書に組み入れられる)。特定の開示される態様において、化合物はギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、またはナトリウム塩であってもよい。

【0068】

化合物または組成物についての「有効量」とは、タンパク質または酵素、特にインターロイキン-1受容体関連キナーゼを阻害するため；組織、系、対象もしくは患者において所望の生物学的もしくは医学的反応を誘発するため；指定の障害もしくは疾患を処置するため；その症状の1つもしくは複数を改善もしくは根絶するため；および/または疾患もしくは障害の発生を防止するためなどの、特定の所望の結果を達成するのに十分な化合物または組成物の量を意味する。「有効量」を構成する化合物の量は、化合物、所望の結果、疾患状態およびその重症度、処置する対象の年齢などに依存して変動し得る。

【0069】

「プロドラッグ」とは、例えば、消化管内での加水分解または酵素的変換により、インビボで変換されて生物活性化合物、特に親化合物を生じる化合物を意味する。プロドラッグ部分の一般的な例には、カルボン酸部分を有する活性型を有する化合物のエステルおよびアミド形態が含まれるが、それらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステルの例には、脂肪族エステル、特にアルキルエステル(例えば、C₁~₆アルキルエステル)などの、リン酸基およびカルボン酸のエステルが含まれるが、それらに限定されない。他のプロドラッグ部分には、R'がHまたはC₁~₆アルキルである、-CH₂-O-P(O)(OR')₂またはその塩などのリン酸エステルが含まれる。許容されるエステルには、シクロ

アルキルエステルおよびベンジルなどであるが、それに限定されない、アリールアルキルエステルも含まれる。本発明の化合物の薬学的に許容されるアミドの例には、一級アミド、ならびに二級および三級アルキルアミド（例えば、約1～約6つの間の炭素の）が含まれるが、それらに限定されない。本発明の化合物の開示される例示的態様のアミドおよびエステルは、通常の方法に従って調製することができる。プロドラッグの詳細な議論はT. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供され、そのいずれもあらゆる目的のために参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0070】

「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせにより形成される複合体を意味する。溶媒は有機溶媒、無機溶媒、または両方の混合物であり得る。例示的な溶媒には、アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール；アミド、例えばN,N-二脂肪族アミド、例えばN,N-ジメチルホルムアミド；テトラヒドロフラン；アルキルスルホキシド、例えばジメチルスルホキシド；水；およびそれらの組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。本明細書に記載の化合物は、溶媒和されていない形態、ならびに水、エタノールなどの、薬学的に許容される、または許容されない溶媒と組み合わされた場合、溶媒和された形態で存在し得る。本開示の化合物の溶媒和形態は本明細書において開示される態様の範囲内である。

20

【0071】

「スルホンアミド」とは、基または部分-SO₂アミノ、または-N(R)スルホニルを意味し、ここでRはH、脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族であるアリールおよびヘテロアリールの両方を含む環式、複素環式である。

【0072】

「スルファニル」とは、基または-SH、-S-脂肪族、-S-ヘテロ脂肪族、-S-芳香族である-S-アリールおよび-S-ヘテロアリールの両方を含む-S-環式、-S-ヘテロシクリルを意味する。

【0073】

「スルフィニル」とは、基または部分-S(O)H、-S(O)脂肪族、-S(O)ヘテロ脂肪族、芳香族である-S(O)アリールおよび-S(O)ヘテロアリールの両方を含む-S(O)環式、-S(O)ヘテロシクリルを意味する。

30

【0074】

「スルホニル」とは、基：-SO₂H、-SO₂脂肪族、-SO₂ヘテロ脂肪族、-SO₂アリールおよび-SO₂ヘテロアリールの両方を含む芳香族スルホニルを含む-SO₂環式、-SO₂ヘテロシクリルを意味する。

【0075】

本明細書において用いられる「処置すること」または「処置」は、関心対象の疾患または状態を有する患者または対象、特にヒトにおける、関心対象の疾患または状態の処置に関し、例として下記が含まれるが、それらに限定されない：

40

(i) 患者または対象において、特に、そのような患者または対象が状態に罹りやすいが、まだそれを有すると診断されていない場合に、疾患または状態が発生するのを防止すること；

(ii) 疾患または状態を阻害すること、例えば、その発生を停止または遅延させること；

(iii) 疾患または状態を軽減すること、例えば、疾患もしくは状態またはその症状の退行を引き起こすこと；あるいは

(iv) 疾患または状態を安定化すること。

【0076】

本明細書において用いられる「疾患」および「状態」なる用語は、交換可能に使用することができるか、または特定の病気もしくは状態は公知の原因因子を有しない（したがっ

50

て病因がまだ解明されていない) こともあり、したがってまだ疾患として認められていないが、多かれ少なかれ特定の症状群が臨床医によって特定されている、望ましくない状態または症候群としてのみ認められているため、異なる可能性もある。

【0077】

前述の定義および以下の一般式は許容されない置換パターン（例えば、5つのフルオロ基によるメチル置換）を含むことは意図されない。そのような許容されない置換パターンは、当業者には容易に認識される。

【0078】

本明細書において言及する任意の基は、本明細書において定義する少なくとも1つ、おそらくは複数の置換基で置換されていてもよい。すなわち、文脈がそうではないと示さないか、または特定の構造式が置換を排除しないかぎり、置換された基は、本明細書において定義する置換基で置き換えられた、少なくとも1つ、おそらくは複数の置換可能な水素を有する。

【0079】

当業者であれば、化合物は互変異性、立体構造異性、幾何異性、および/または光学異性の現象を示し得ることを理解するであろう。例えば、一定の開示される化合物は、1つまたは複数のキラル中心および/または二重結合を含むことができ、その結果、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物などのその混合物などの、立体異性体として存在することができる。別の例として、一定の開示される化合物は、エノール型、ケト型、およびその混合物を含む、いくつかの互変異性体で存在することもできる。本明細書および特許請求の範囲内の様々な化合物名、式および化合物の図は可能な互変異性、立体構造異性、光学異性、または幾何異性型の1つだけを示し得るため、開示される化合物は本明細書に記載の化合物の任意の互変異性、立体構造異性、光学異性、および/または幾何異性型、ならびにこれらの様々な異なる異性型の混合物を含むことが当業者に理解されるであろう。例えば、アミド結合の周り、またはピラゾリルおよびピリジニル環などの、2つの直接結合された環の間の回転が制限される場合、アトロプ異性体も可能で、本発明の化合物に特に含まれる。

【0080】

任意の態様において、化合物、または化合物内の特定の基もしくは部分に存在する任意またはすべての水素は、重水素またはトリチウムで置き換えられていてもよい。したがって、アルキルの列挙には、存在する水素の1つから最大数までが重水素で置き換えられていてもよい、重水素化アルキルが含まれる。例えば、エチルは C_2H_5 または1~5つの水素が重水素で置き換えられている C_2D_5 、例えば $C_2D_xH_{5-x}$ であり得る。

【0081】

II. IRAK-活性化合物およびIRAK-活性化合物を含む組成物

A. 化合物

本明細書には、化合物、該化合物を作製する方法、および該化合物を用いる方法が開示される。一態様において、開示される化合物は、キナーゼ阻害剤、特にチロシンキナーゼ阻害剤である。特定の態様において、化合物はIL-17シグナル伝達経路等の1つまたは複数のサイトカインシグナル伝達経路を阻止するのに有用である。ある特定の態様について、開示される化合物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）経路の阻害が治療的に有用である状態を処置するために有用である。いくつかの態様において、化合物はIRAK1、IRAK2、IRAK3および/またはIRAK4等の、IRAKタンパク質を直接阻害する。

【0082】

本発明の範囲内の例示的な化合物は、下記一般式1、またはその塩を有する。

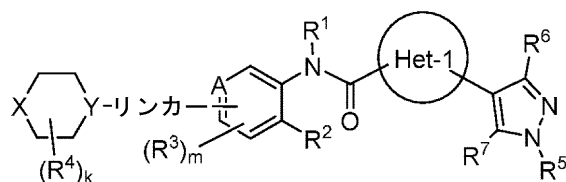
10

20

30

40

50

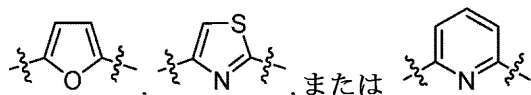


1

当業者であれば、このような化合物のN-オキシド、水和物、プロドラッグおよび/または溶媒和物も形成され得、それゆえにN-オキシド、水和物、プロドラッグおよび/または溶媒和物は開示される一般式の範囲内に含まれると認識されることを理解するであろう。

【0083】

式1に関して、Het-1は、ヘテロアリールであり、5員または6員ヘテロアリールであってもよい。いくつかの態様において、Het-1は、



等のフラニル、チアゾリル、またはピリジニルである。

【0084】

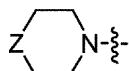
R¹は、HまたはC₁~6アルキル等のアルキルである。特定の態様において、R¹はHである。

【0085】

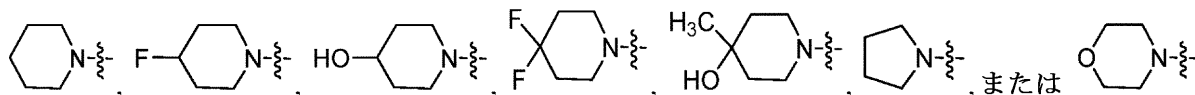
特定の態様において、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり；かつR¹はHである。

【0086】

R²は、C₁~6アルコキシおよび好ましくはC₁~3アルコキシ等のアルコキシ、または-N(R^c)₂である。いくつかの態様において、またはR²は、下記式を有する。



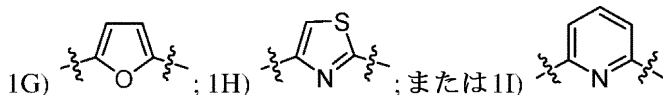
式中、Zは、結合、O、-NR^a、-NC(O)C₁~6アルキル等の-NC(O)R^a、または各R⁸が独立してR^aまたはR^bであるC(R⁸)₂である。例えば、各R⁸は独立してH、-OH、メチル等のC₁~3アルキル、またはF等のハロゲンであってもよい。いくつかの態様において、Zは、結合、O、またはC(R⁸)₂である。ある特定の態様において、R²は、-OCH₃、



である。これらの態様のいずれかにおいて、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり；かつR¹はHである。

【0087】

式1に関して、Het-1は、1A) ヘテロアリール；1B) 5員ヘテロアリール；1C) 6員ヘテロアリール；1D) フラニル；1E) チアゾリル；1F) ピリジニル；

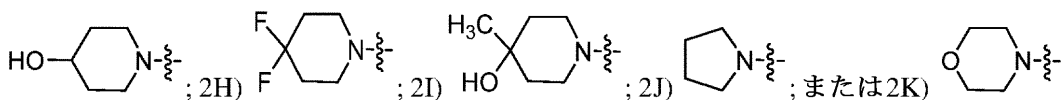
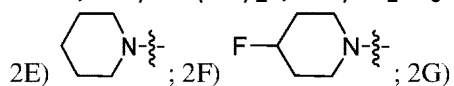


である。

【0088】

Het-1の態様1A~1Iに関して、1A~1Iのいずれかと組み合わせて、R²は：2A) アルコ

キシ；2B) $-N(R^C)_2$ ；2C) $C_1\sim 6$ アルコキシ；2D) メトキシ；



であってもよい。

【0089】

当業者であれば、2A~2Kのいずれかが、1A~1Iのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0090】

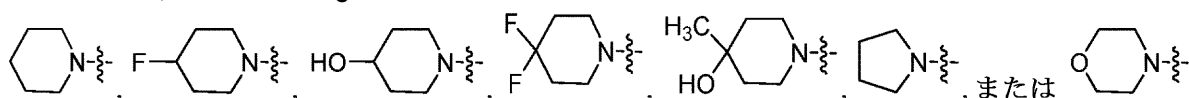
各 R^3 は、独立して $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、またはF、Cl、Br、もしくはI、好ましくはF、Cl、Br、および最も好ましくはF等のハロである。

【0091】

mは、0、1または2である。ある特定の態様において、mは0であり、かつ他の特定の態様において、mは1である。

【0092】

特定の態様において、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり； R^1 はHであり； R^2 は $-OCH_3$ 、



であり；かつmは0であるか、またはmは1でありかつ R^3 はFである。

【0093】

Het-1の態様1A~1Iおよび R^2 の態様2A~2Kに関して、1A~1Iおよび2A~2Kのいずれかと組み合わせ、 R^3 およびmは以下であってもよい：3A) $m=0$ ；3B) $m=1$ もしくは2で、かつ各 R^3 が独立して $C_1\sim 6$ アルキルもしくはハロである；3C) $m=1$ もしくは2で、かつ各 R^3 が独立してハロである；3D) $m=1$ で、かつ R^3 がハロである；または3E) $m=1$ で、かつ R^3 がFである。

【0094】

当業者であれば、3A~3Eのいずれかが、1A~1Iおよび2A~2Kとの任意の組み合わせにおいて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0095】

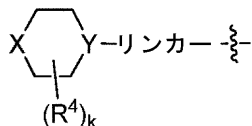
各 R^4 は、独立してハロおよび $C_1\sim 6$ アルキル、より典型的には、 R^4 がメチルであることを有する特定の態様をとともう $C_1\sim 3$ アルキルから選択される。

【0096】

kは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、または9であり、例えば0、1、2、3、または4であり、好ましくは0、1、または2であり、かつある特定の態様において、kは0である。

【0097】

Aは、Nまたは CR^h であり、ここで R^h は、H、 R^3 または上記の



なる部分である。

【0098】

R^5 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキルもしくは $C_3\sim 6$ シクロアルキルを含むアルキル等の脂肪族；ホスホオキシアルキル；ホスホアルキル；またはアシルである。いくつかの態様において、 R^5 は、H； $C_1\sim 6$ アルキル； $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{R}^d)_2$ ； $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^d)_2$ ；または $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim 6$ アルキル等のアシルであり、ここで各 R^d は、それぞれの場合で独立して、 $-\text{OR}^a$ であるか、各 M^+ が独立して、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ 等のアルカリ金属イオン、または $^+\text{NH}_4$ もしくは $^+\text{N}(\text{R}^a)_4$ 等のアンモニウムイオンである $-\text{O}^-\text{M}^+$ であるか、あるいは M^{2+} が Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、もしくは Ba^{2+} 等のアルカリ土類金属イオンである $-\text{O}^-\text{[M}^{2+}]_{0.5}$ である。ある特定の態様において、 R^5 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、または $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ もしくはその塩等の $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{R}^d)_2$ である。いくつかの態様において、 R^5 はHである。

【0099】

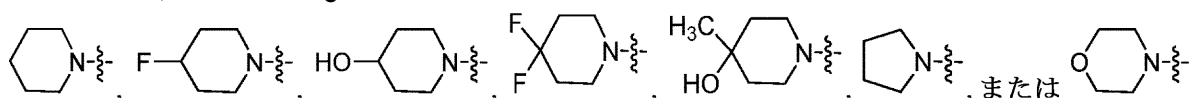
R^6 および R^7 の各々は、独立してH、 $C_1\sim 6$ アルキルもしくは $C_3\sim 6$ シクロアルキルを含むアルキル等の脂肪族；またはF、Cl、Br、もしくはI等のハロゲンである。いくつかの態様において、 R^6 および R^7 の各々は、独立してH、ハロゲン、または $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの態様において、 R^6 はHである。いくつかの態様において、 R^7 はHである。ある特定の態様において、 R^6 および R^7 はHである。

【0100】

特定の態様において、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHである。

【0101】

特定の態様において、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり； R^1 はHであり； R^2 は $-\text{OCH}_3$ 、



であり； m は0であるか、または m は1でありかつ R^3 はFであり； R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHであり； k は0であり；かつAは、Nまたは CR^h である。

【0102】

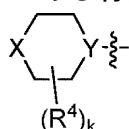
Xは、Oまたは NR^9 であり、ここで R^9 は、 R^a 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、または CO_2R^a であり、いくつかの態様において、 R^9 は、Hまたは $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0103】

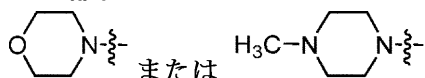
Yは、NまたはCHである。

【0104】

ある特定の態様において、



なる部位は、



である。

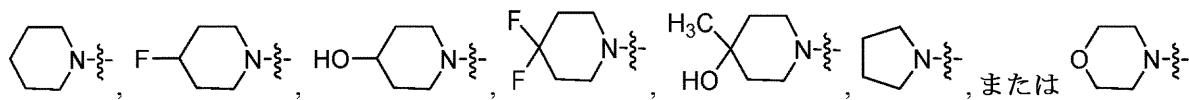
【0105】

リンカーは、結合、 $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_n-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_n\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-$ 、または $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p\text{N}(\text{R}^a)-$ であり、ここで各 R^{10} は、独立して R^a または R^b であり； n は、1、2、または3等の1、2、3、4、5、または6であり；かつ p は、0、1、または2である。いくつかの態様において、 n は1であり、かつ他の態様において、 n は2である。いくつかの態様において、 p は0であり、かつ他の態様において、 p は1である。いくつかの態様において、各 R^{10} は、独立してH、またはF等のハロゲンである。ある特定の態様において、リンカーは、結合

、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ である。特定の態様において、リンカーは結合である。他の特定の態様において、リンカーは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ 等の $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_n-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_n-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-$ 、または $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-\text{N}(\text{R}^a)-$ である。

【0106】

特定の態様において、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり； R^1 はHであり； R^2 は $-\text{OCH}_3$ 、

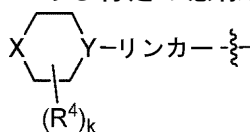


10

であり； m は0であるか、または m は1でありかつ R^3 はFであり； R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHであり； k は0であり； A は、Nまたは CR^h であり； X は、Oまたは NR^{10} であり、ここで R^{10} は、Hまたは $\text{C}_1\sim 6$ アルキルであり；かつ Y は、NまたはCHであり；かつリンカーは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ である。

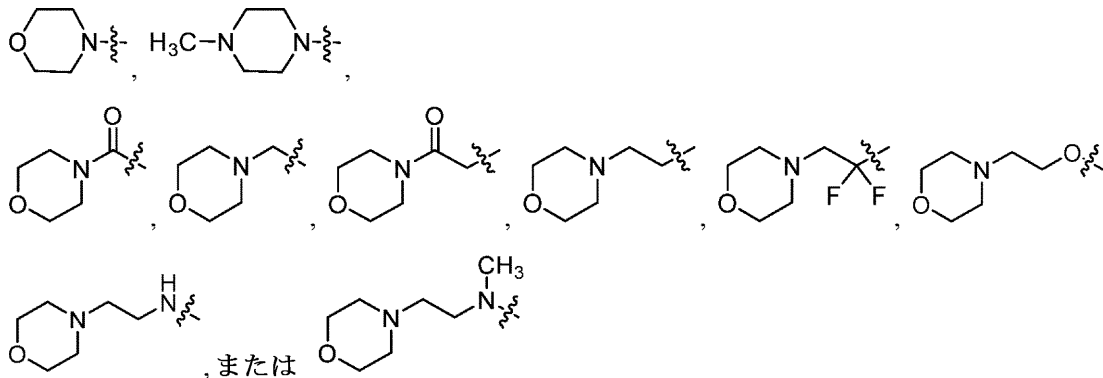
【0107】

ある特定の態様において、



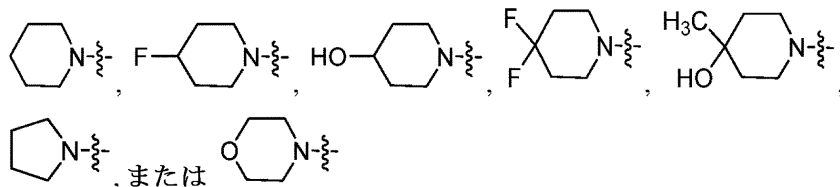
20

なる部位は、



30

である。これらの態様のいずれかにおいて、Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり； R^1 はHであり； R^2 は $-\text{OCH}_3$ 、



40

であり； m は0であるか、または m は1でありかつ R^3 はFであり； R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHであり； k は0であり；かつ A は、Nまたは CR^h である。

【0108】

Het-1の態様1A~1I、 R^2 の態様2A~2K、ならびに R^3 および m の態様3A~3Eに関して、1A~1I、2A~2Kおよび3A~3Eとの任意の組み合わせにおいて、リンカーは：4A) 結合；4B) $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_n-$ ；4C) $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_n-\text{O}-$ ；4D) $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-$ ；4E) $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_p-$

50

)_p-N(R^a)- ; 4F) -CH₂- ; 4G) -C(O)- ; 4H) -C(O)-CH₂- ; 4I) -CH₂CH₂- ; 4J) -CH₂CH₂N(CH₃)- ; 4K) -CH₂CH₂N(H)- ; 4L) -CH₂CH₂O- ; または4M) -CH₂CF₂-であってもよい。

【0109】

当業者であれば、4A~4Mのいずれかが、1A~1I、2A~2Kおよび3A~3Eのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0110】

Het-1の態様1A~1I、R²の態様2A~2K、R³およびmの態様3A~3E、ならびにリンカーの態様4A~4Mに関して、1A~1I、2A~2K、3A~3Eおよび4A~4Mとの任意の組み合わせにおいて、XおよびYは以下であってもよい：5A) X=OおよびY=N ; 5B) X=OおよびY=CH ; 5C) X=NR⁹およびY=N ; 5D) X=NR⁹およびY=CH ; 5E) X=NR⁹およびY=Nであり、ここでR⁹はHである ; 5F) X=NR⁹およびY=Nであり、ここでR⁹はC₁~6アルキルである ; 5G) X=NR⁹およびY=CHであり、ここでR⁹はHである ; 5H) X=NR⁹およびY=CHであり、ここでR⁹はC₁~6アルキルである ; 5I) X=NR⁹およびY=CHであり、ここでR⁹はCH₃である ; または5J) X=NR⁹およびY=Nであり、ここでR⁹はCH₃である。

【0111】

当業者であれば、5A~5Jのいずれかが、1A~1I、2A~2K、3A~3Eおよび4A~4Mのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0112】

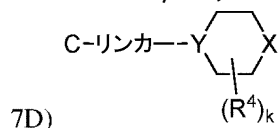
Het-1の態様1A~1I、R²の態様2A~2K、R³およびmの態様3A~3E、リンカーの態様4A~4M、ならびにXおよびYの態様5A~5Jに関して、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4Mおよび5A~5Jとの任意の組み合わせにおいて、R⁴およびkは以下であってもよい：6A) k=0 ; 6B) 各R⁴は独立してC₁~6アルキルであり、かつkは、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9であり ; 6C) 各R⁴は独立してC₁~6アルキルであり、かつkは、1、2、3、もしくは4であり ; または6D) 各R⁴は独立してC₁~6アルキルであり、かつkは、1もしくは2である。

【0113】

当業者であれば、6A~6Dのいずれかが、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4Mおよび5A~5Jのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0114】

Het-1の態様1A~1I、R²の態様2A~2K、R³およびmの態様3A~3E、リンカーの態様4A~4M、XおよびYの態様5A~5J、ならびにR⁴およびkの態様6A~6Dに関して、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5Jおよび6A~6Dとの任意の組み合わせにおいて、Aは、7A) N ; 7B) CH ; 7C) CR³ ; または



であってもよい。

【0115】

当業者であれば、7A~7Dのいずれかが、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5Jおよび6A~6Dのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0116】

Het-1の態様1A~1I、R²の態様2A~2K、R³およびmの態様3A~3E、リンカーの態様

4A~4M、XおよびYの態様5A~5J、 R^4 およびkの態様6A~6D、ならびにAの態様7A~7Dに関して、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6Dおよび7A~7Dとの任意の組み合わせにおいて、 R^5 は、8A) H；8B) $C_{1\sim6}$ アルキル；8C) ホスホノオキシアルキル；8D) ホスホノアルキル；8E) アシル；8F) $-CH_2OP(O)(R^d)_2$ ；8G) $-CH_2P(O)(R^d)_2$ ；8H) $C(O)C_{1\sim6}$ アルキル；または8I) $-CH_2OP(O)(OH)_2$ もしくはその塩であってもよい。

【0117】

当業者であれば、8A~8Iのいずれかが、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6Dおよび7A~7Dのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0118】

Het-1の態様1A~1I、 R^2 の態様2A~2K、 R^3 およびmの態様3A~3E、リンカーの態様4A~4M、XおよびYの態様5A~5J、 R^4 およびkの態様6A~6D、Aの態様7A~7D、ならびに R^5 の態様8A~8Iに関して、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6D、7A~7Dおよび8A~8Iとの任意の組み合わせにおいて、 R^6 は、9A) H；9B) $C_{1\sim6}$ アルキル；9C) ハロ；9D) F；9E) Cl；9F) Br；または9G) Iであってもよい。

【0119】

当業者であれば、9A~9Gのいずれかが、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6D、7A~7Dおよび8A~8Iのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0120】

Het-1の態様1A~1I、 R^2 の態様2A~2K、 R^3 およびmの態様3A~3E、リンカーの態様4A~4M、XおよびYの態様5A~5J、 R^4 およびkの態様6A~6D、Aの態様7A~7D、 R^5 の態様8A~8I、ならびに R^6 の態様9A~9Gに関して、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6D、7A~7D、8A~8Iおよび9A~9Gとの任意の組み合わせにおいて、 R^7 は、10A) H；10B) $C_{1\sim6}$ アルキル；10C) ハロ；10D) F；10E) Cl；10F) Br；または10G) Iであってもよい。

【0121】

当業者であれば、10A~10Gのいずれかが、1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6D、7A~7D、8A~8Iおよび9A~9Gのいずれかと組み合わせられて、このような置換基間のあらゆる組み合わせを形成し得ることを理解するであろう。

【0122】

態様1A~1I、2A~2K、3A~3E、4A~4M、5A~5J、6A~6D、7A~7D、8A~8I、9A~9Gおよび10A~10Gの任意の組み合わせにおいて、 R^1 はHであってもよい、または R^1 は $C_{1\sim6}$ アルキルであってもよい。

【0123】

R^a は、それぞれの場合で独立してH、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{3\sim6}$ シクロアルキルである。

【0124】

R^b は、それぞれの場合で独立して-OH、-OR^a、またはハロである。

【0125】

R^c は、それぞれの場合で独立して R^a であるか、または2つの R^c 基がそれらに結合する窒素と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ ハロアルキル、-OHまたはハロアルキルから選択される1、2、3、もしくは4つの置換基で置換されていてもよく、かつO、N、またはSから選択される1個または2個の追加のヘテロ原子、好ましくは-O-または-N(R^g)が挿入されていてもよい、 $C_{3\sim7}$ ヘテロシクリル、好ましくは $C_{3\sim7}$ ヘテロアリシクリルを形成し、ここで R^g は、 R^{70} 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ または $-C(O)N(R^{80})_2$ であり、好ましくは R^g は、 R^a 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ または $-C(O)N(R^a)_2$ である。

【0126】

式1のいくつかの態様において、 $k=0$ である。他の態様において、 R^1 はHである。いく

10

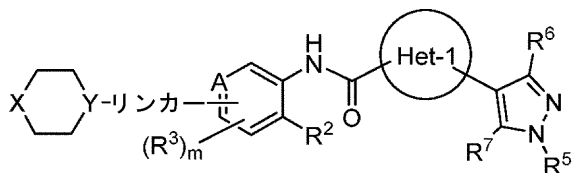
20

30

40

50

つかの態様において、 k は0であり、かつ R^1 はHであり、かつ化合物は下記一般式2を有する。



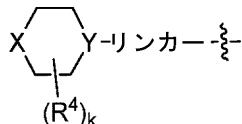
2

ここで、Het-1、X、Y、リンカー、A、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および m は、式1に関して先に定義した通りである。

10

【0127】

式1または2のいくつかの態様において、Aは CR^h である。ある特定の態様において、 R^h はHである。他の態様において、 R^h は

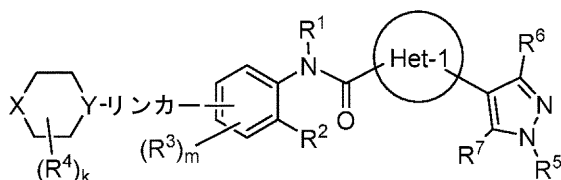


なる部分である。さらに、さらなる態様において、 R^h は R^3 である。

20

【0128】

いくつかの例において、化合物は下記一般式3を有する。



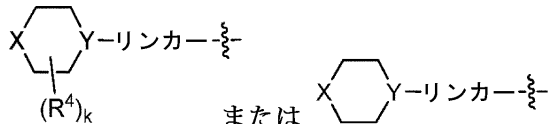
3

式3に関して、Het-1、X、Y、リンカー、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 k および m は、式1に関して先に定義した通りである。

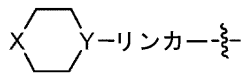
30

【0129】

式1、2または3のいくつかの態様において、



または

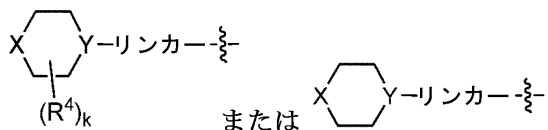


なる部分は、 R^2 に対してパラ位である。さらに、ある特定の態様において、 m は1であり、かつ R^3 はアミドに対してパラ位である。

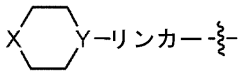
40

【0130】

式1、2または3の他の態様において、



または

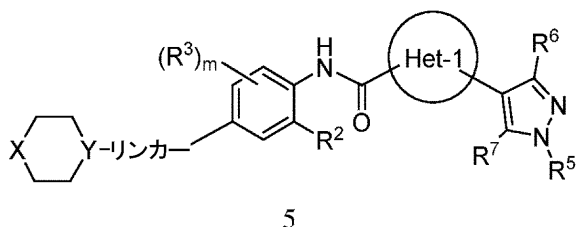
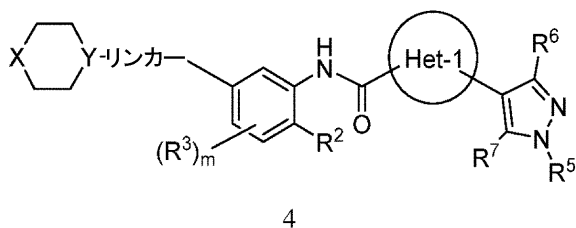


なる部分は、アミドに対してパラ位である。さらに、ある特定の態様において、 m は1であり、かつ R^3 は R^2 に対してパラ位である。

【0131】

50

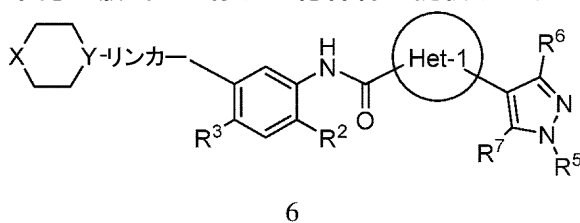
式3のいくつかの態様において、 $k=0$ である。他の態様において、 R^1 はHである。いくつかの態様において、 k は0であり、かつ R^1 はHである。ある特定の態様において、化合物は下記一般式4または一般式5を有する。



式4および5に関して、Het-1、X、Y、リンカー、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および m は、式3に関して先に定義した通りである。

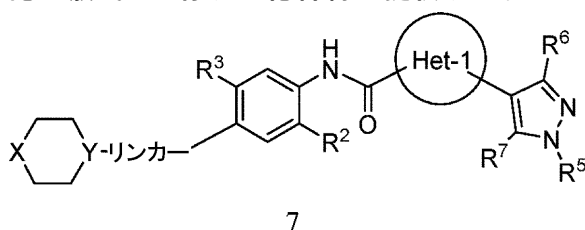
【0132】

式4のいくつかの態様において、 m は1であり、かつ R^3 はアミドに対してパラ位であり、下記一般式6を有する化合物を提供する。



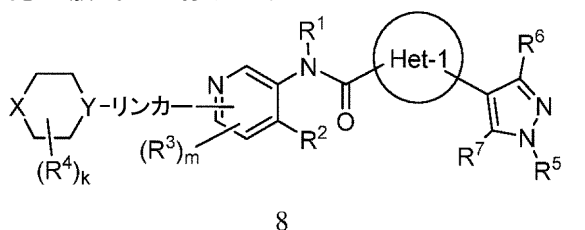
【0133】

式5のいくつかの態様において、 m は1であり、かつ R^3 は R^2 に対してパラ位であり、下記一般式7を有する化合物を提供する。



【0134】

式1または2の他の態様において、AはNである。ある特定の態様において、化合物は下記一般式8を有する。

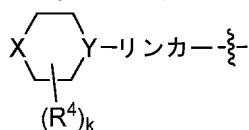


式8に関して、Het-1、X、Y、リンカー、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 k および m は

、式1に関して先に定義した通りである。式8のいくつかの態様において、 $k=0$ である。他の態様において、 R^1 はHである。いくつかの態様において、 k は0であり、かつ R^1 はHである。

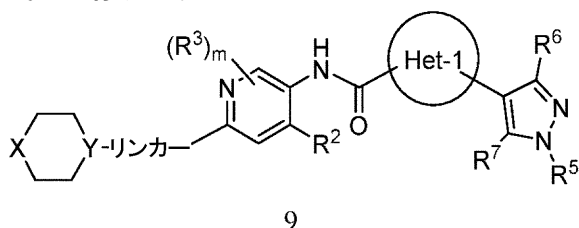
【0135】

式8のいくつかの態様において、



10

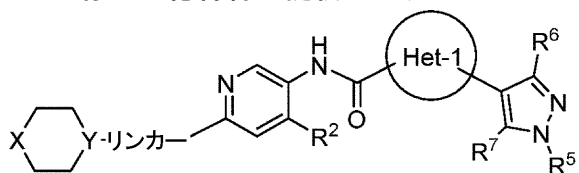
なる部分は、アミドに対してパラ位である。ある特定の態様において、化合物は下記一般式9を有する。



9

式9に関して、Het-1、X、Y、リンカー、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および m は、式8に関して先に定義した通りである。式9のある特定の態様において、 m は0であり、下記一般式10を有する化合物を提供する。

20



10

【0136】

式1、2、3、4、5、8または9のある特定の態様において、 m は0である。

30

【0137】

式1、2、3、4、5、8または9のいくつかの態様において、 m は1である。さらに、ある特定の態様において、 R^3 はハロであり、好ましくはFである。

【0138】

式1、2、3、4、5、6、7、8、9または10のいくつかの態様において、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々は独立してHまたは $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの態様において、 R^5 はHである。いくつかの態様において、 R^6 および/または R^7 はHである。さらに、特定の態様において、 R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHである。

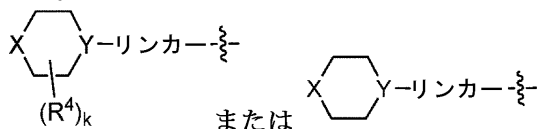
【0139】

式1、2、3、4、5、8または9のいくつかの態様において、 m は0であり、かつ R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHである。式1、2、3、4、5、8または9の他の態様において、 m は1であり、 R^3 はハロ、好ましくはFであり、かつ R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHである。

40

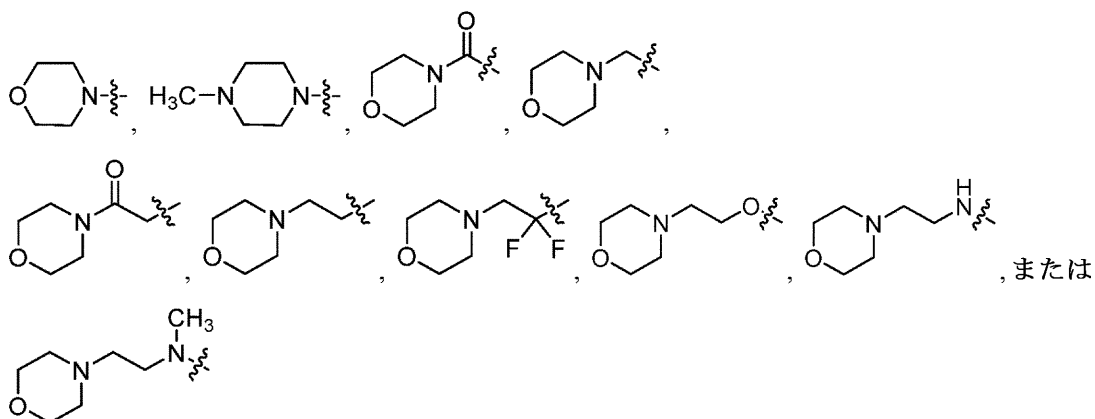
【0140】

式1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の任意の態様において、



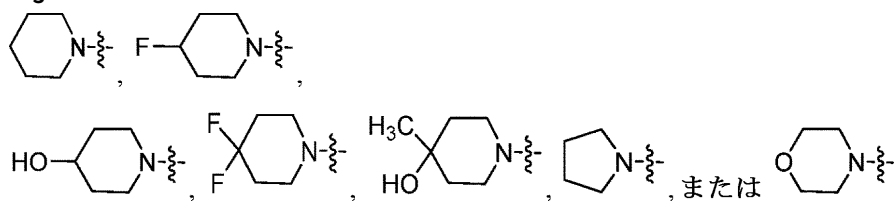
50

なる部分は、



10

であってもよく；Het-1は、ピリジニル、フラニル、またはチアゾリルであり； R^2 は-OC H_3 、

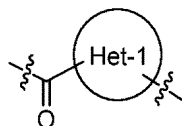


20

であり； m は0であるか、または m は1でありかつ R^3 はFであり；かつ R^5 、 R^6 および R^7 の各々はHである。

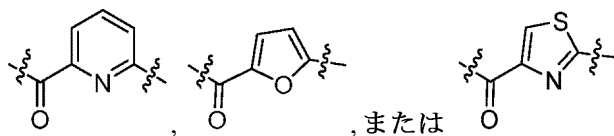
【0141】

式1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の任意の態様において、



30

なる部分は、



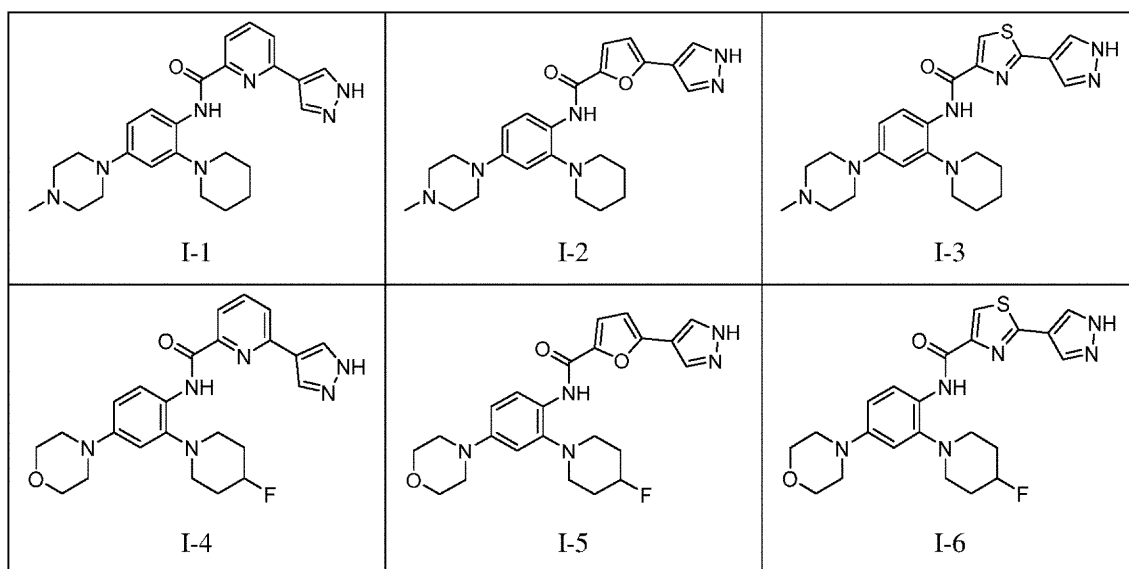
であってもよい。

【0142】

1つまたは複数の前記一般式の範囲内のある特定の開示された例示的な化合物としては、以下が挙げられる。

40

50



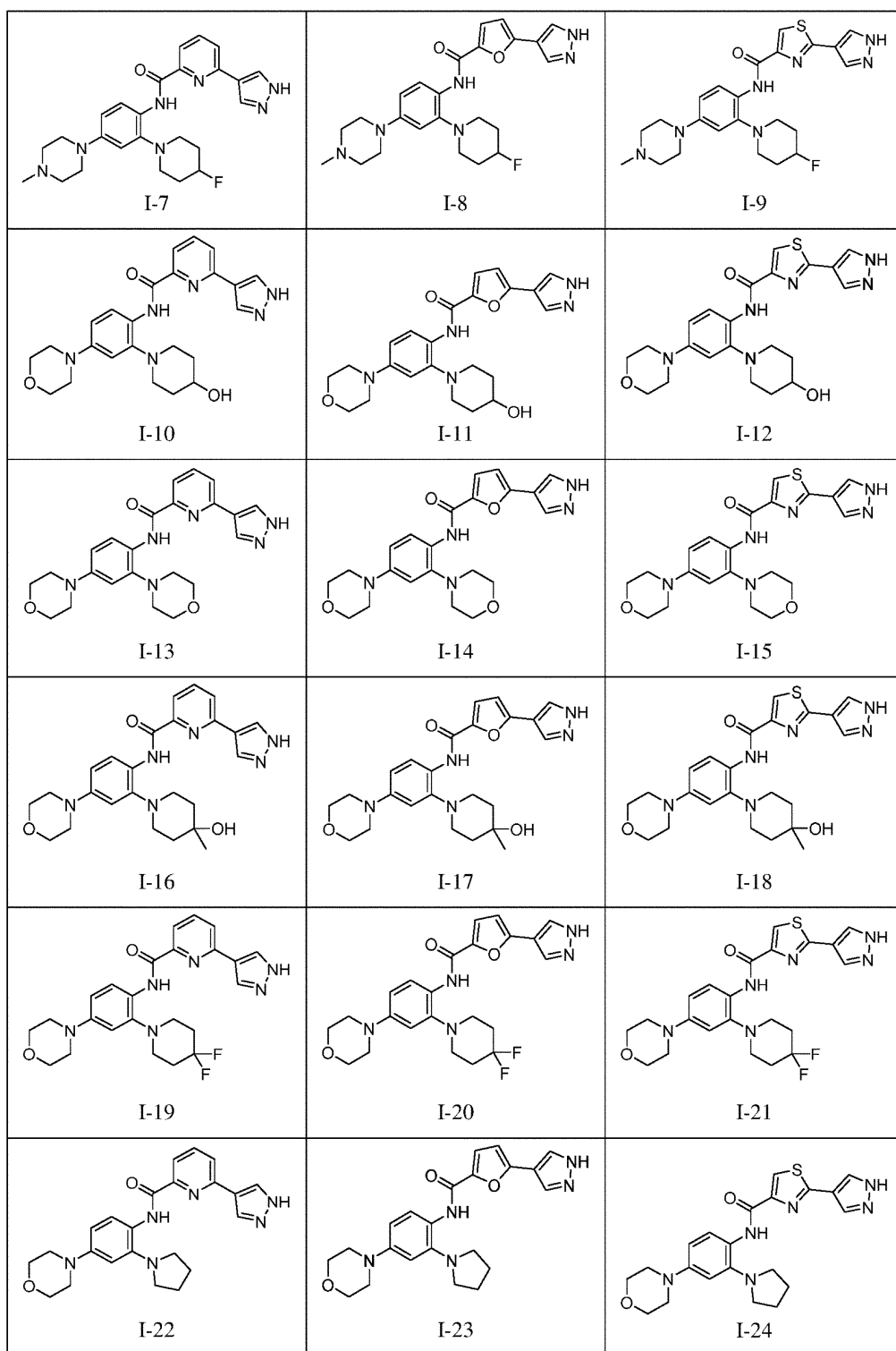
10

20

30

40

50



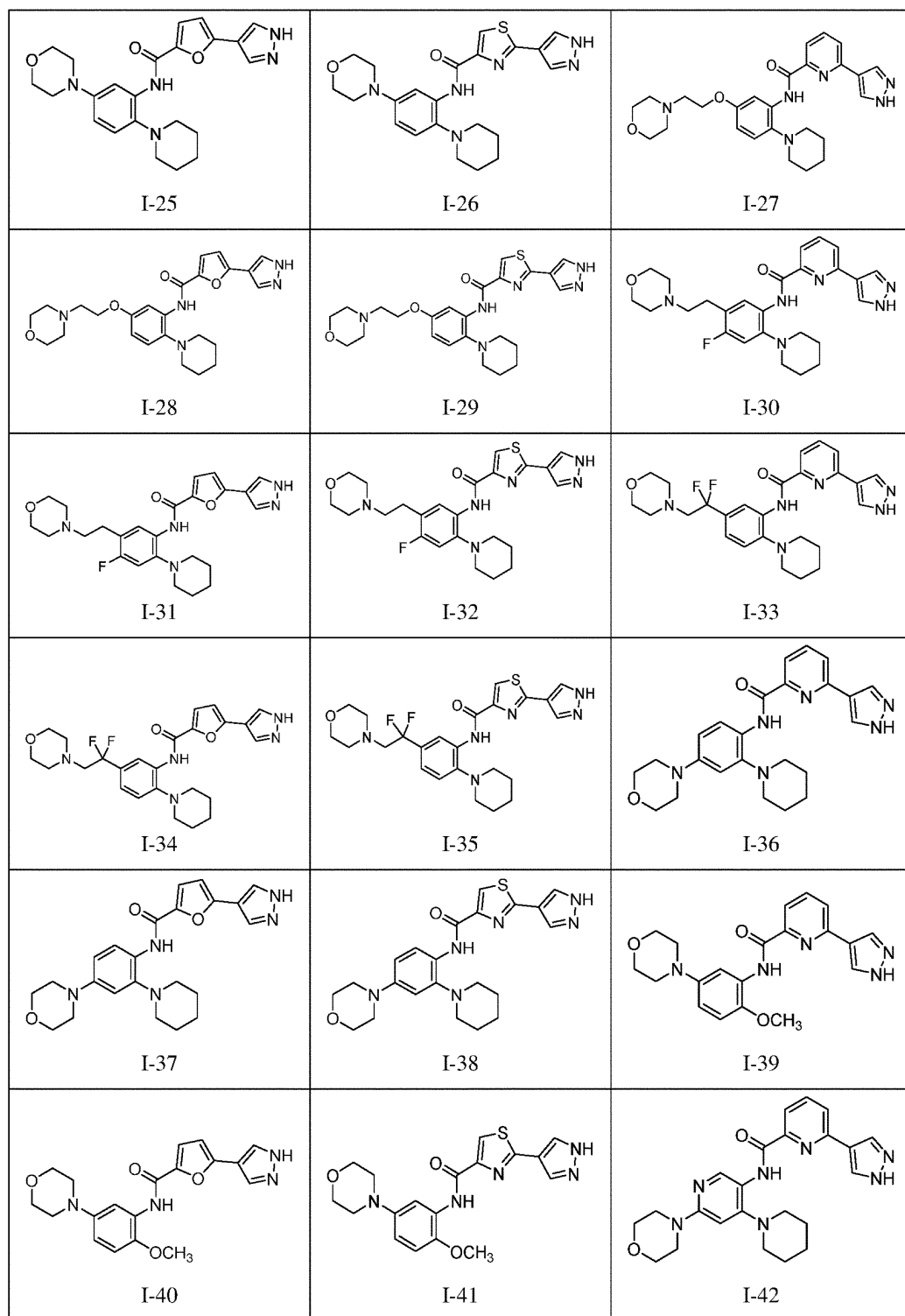
10

20

30

40

50



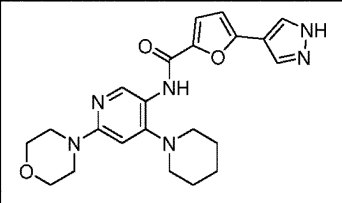
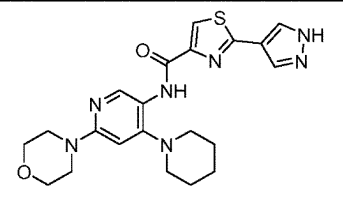
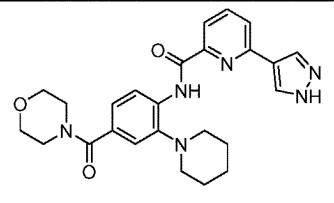
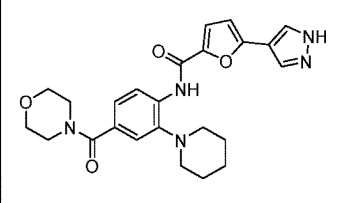
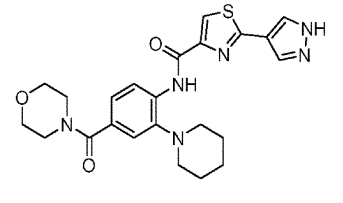
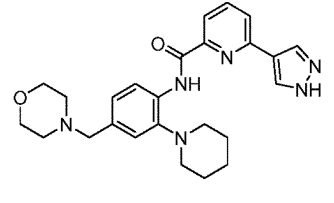
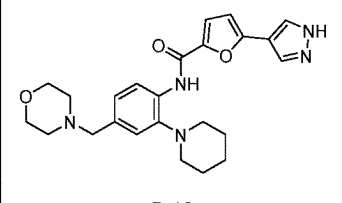
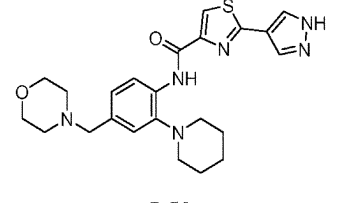
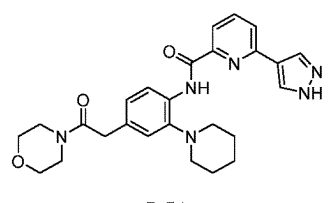
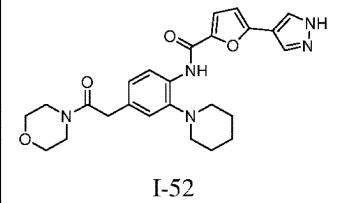
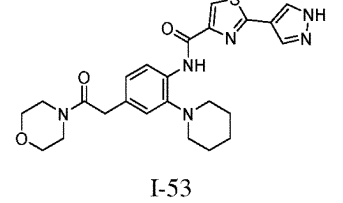
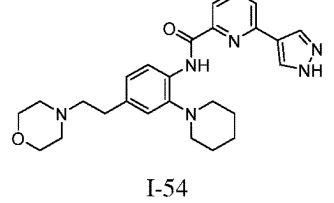
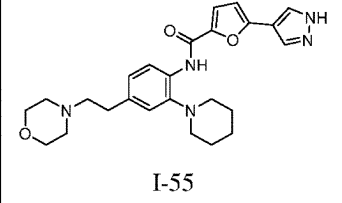
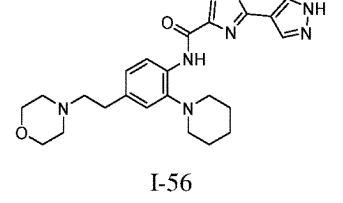
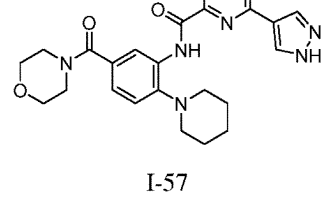
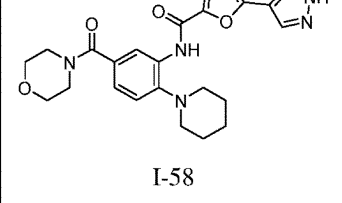
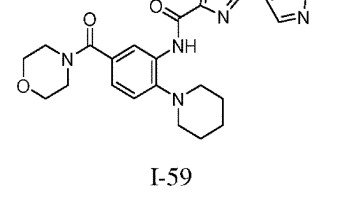
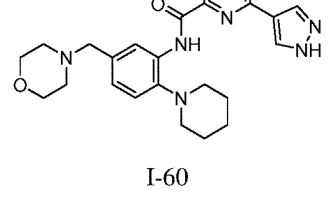
10

20

30

40

50

 I-43	 I-44	 I-45
 I-46	 I-47	 I-48
 I-49	 I-50	 I-51
 I-52	 I-53	 I-54
 I-55	 I-56	 I-57
 I-58	 I-59	 I-60

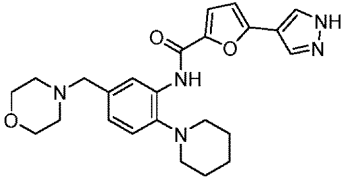
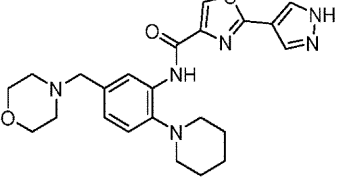
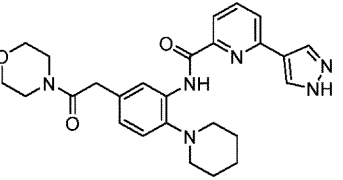
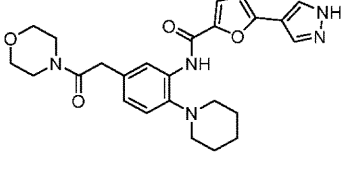
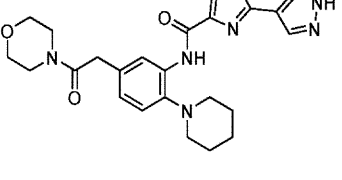
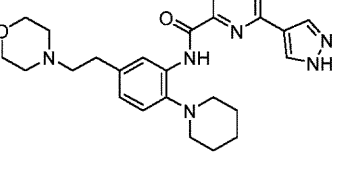
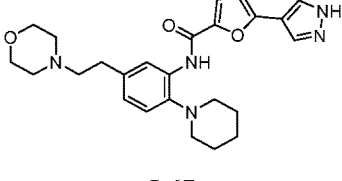
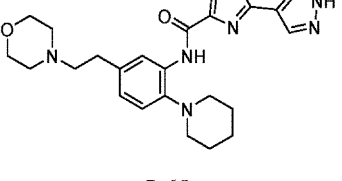
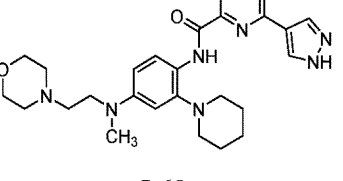
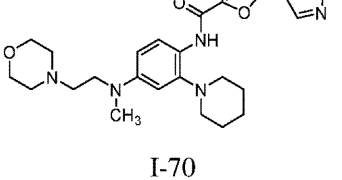
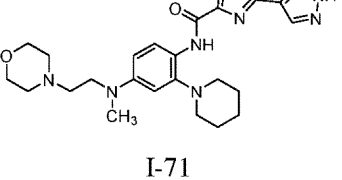
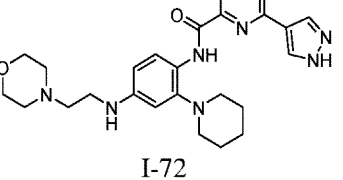
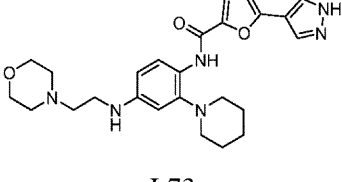
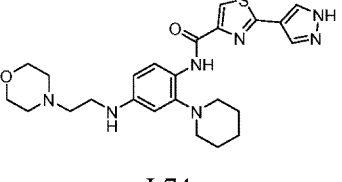
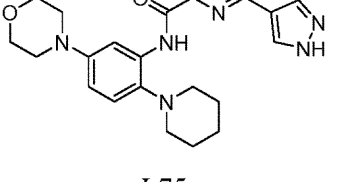
10

20

30

40

50

 I-61	 I-62	 I-63
 I-64	 I-65	 I-66
 I-67	 I-68	 I-69
 I-70	 I-71	 I-72
 I-73	 I-74	 I-75

【 0 1 4 3 】

1つまたは複数の前記一般式の範囲内の例示的な開示された化合物としては、以下が挙げられる：

I-1: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-2: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-3: N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-4: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-5: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-6: N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール

ル-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-7：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-8：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-9：N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-10：N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-11：N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-12：N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-13：N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-14：N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-15：N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-16：N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-17：N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-18：N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-19：N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-20：N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-21：N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-22：N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-23：N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-24：N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-25：N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-26：N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-27：N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-28：N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

I-29：N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

I-30：N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド；

I-31：N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

I-32: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-33: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-34: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-35: N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-36: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-37: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-38: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-39: N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-40: N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-41: N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-42: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-43: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-44: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-45: N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-46: N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-47: N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-48: N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-49: N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-50: N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-51: N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-52: N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-53: N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-54: N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-55: N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-56: N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

I-57: N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-58: N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-59: N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-60: N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-61: N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-62: N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-63: N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-64: N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-65: N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-66: N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-67: N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-68: N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-69: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-70: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

I-71: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド;

I-72: N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド;

I-73: N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド;

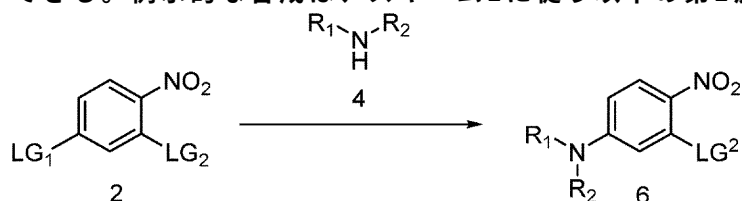
I-74: N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド; または

I-75: N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド。

【0144】

B. 合成

開示される化合物は、以下に例示されるように、実施例において具体的化合物に関して図示されるように、また有機合成の分野の当業者であれば理解するように調製することができる。例示的な合成は、スキーム1に従う以下の第1反応工程を含んでもよい。

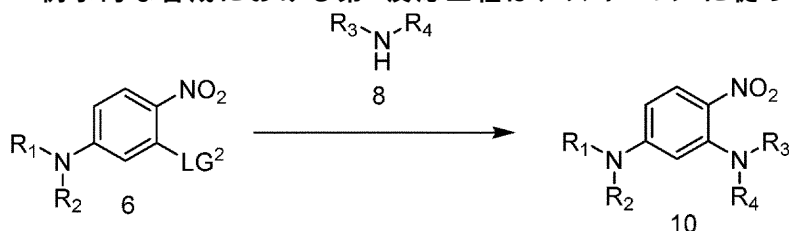


スキーム1

約0℃またはそれ以下～約30℃等の適した反応温度で、かつ適した塩基の存在下で、ニトロ化合物2はアミン4と反応して化合物6を形成する。LG₁およびLG₂は、LG₂の存在下で、アミン4がLG₁と優先的に置換するように選択される脱離基である。いくつかの例において、LG₁はFであり、かつLG₂はClである。反応は、反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。適した溶媒としては、ジオキサンまたはアセトニトリルを包含するがそれらに限定されない非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の塩基の存在下で行われてもよい。

【0145】

例示的な合成における第2反応工程は、スキーム2に従って以下に提供される。



スキーム 2

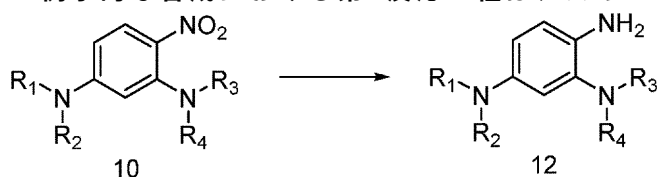
化合物6はアミン8と反応して化合物10を形成する。反応は、約50℃またはそれ以下～約120℃またはそれ以上等の適した反応温度で、かつ炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の適した塩基の存在下で進めてもよい。あるいは、反応において2モル当量またはそれ以上のアミン8を使用すること等による、過剰のアミンを塩基として使用してもよい。典型的には、反応は、ジオキサンまたはアセトニトリルを包含するがそれらに限定されない非プロトン性溶媒等の反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。

【0146】

あるいは、化合物6とアミン8とは、パラジウム触媒、S-phos（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル）もしくはXPhos（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル）等の有機リン酸化合物、および塩基の存在下で、互いに反応して化合物10を形成してもよい。パラジウム触媒は、Pd(OAc)₂またはPd₂(dba)₃等の反応を促進する任意の適した触媒であってもよい。さらに、塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド等の反応を促進するのに適した任意の塩基であってもよい。反応は、反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。適した溶媒としては、ジオキサンまたはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応は、約50℃～約120℃またはそれ以上等の、完了に向かうように反応を促進するために適した温度で行われる。

【0147】

例示的な合成における第3反応工程は、スキーム3に従って以下に提供される。



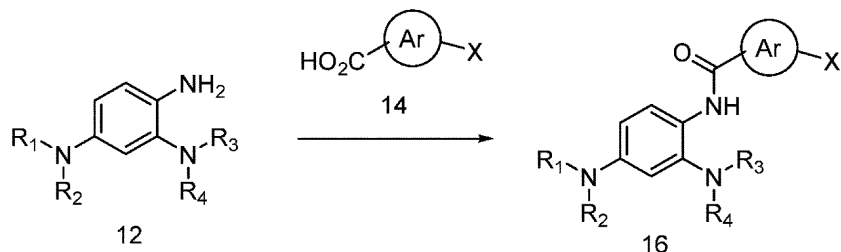
スキーム 3

化合物10上のニトロ官能基は、還元されて化合物12を形成する。炭素上のH₂/パラジウム、H₂/酸化白金(IV)、H₂/ラネーニッケル、Fe/HCl、Fe/酢酸、亜鉛/酸、亜鉛/塩化アンモニウム、または塩化スズ等の、任意の適した還元剤を使用することができる。反応は、溶媒中で行われる。適した溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、もし

くはイソプロパノール等を含むアルコール；酢酸もしくはそのエステル等、例えば、酢酸エチル等の有機酸；水；またはそれらの組み合わせ等が挙げられるが、それらに限定されない。当業者であれば、ニトロ基の還元を使用される方法によっては、化合物12は遊離塩基、またはHCl塩もしくは酢酸塩等の塩として形成され得ることを理解するであろう。

【0148】

例示的な合成における第4工程は、スキーム4に従って以下に提供される。

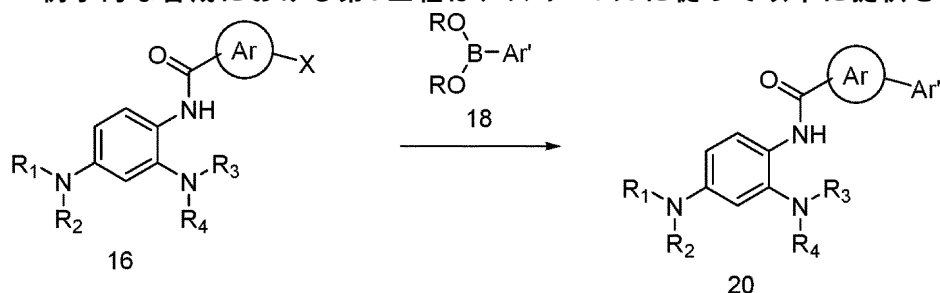


スキーム4

化合物12は、カルボン酸14と反応して化合物16を形成する。カルボン酸14は、任意の適した方法により活性化され、次いで化合物12上のアミンと反応する。適した活性化方法としては：塩化チオニルでの処理による酸塩化物の形成；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート（HATU）およびジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）もしくはN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン等の塩基での処理による；カルボニルジイミダゾール（CDI）での処理による；またはジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）もしくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）等のカルボジイミドでの処理によるもの等が挙げられるが、それらに限定されない。反応は、反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。適した溶媒としては、クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化アルキル溶媒；ジオキサン等のエーテル；トルエン、アセトニトリル；DMF；テトラヒドロフラン；またはそれらの組み合わせ等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0149】

例示的な合成における第5工程は、スキーム5に従って以下に提供される。



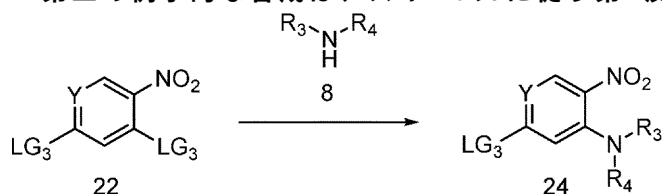
スキーム5

2つの環の間の結合を形成するのに適した任意のカップリング反応を用いて、化合物16を化合物18と結合させて化合物20を形成する。上記の例において、ボロン酸カップリングが示され、ここで化合物16上の脱離基Xは、ブロモまたはヨード等のハロゲンである。他の適したカップリング官能基としては、トリアルキルスズ、またはボロン酸ピナコールエステル等のボロン酸エステル等が挙げられる。カップリング反応は、典型的には、適した触媒の存在下で進行する。ボロン酸カップリングでは、触媒は、典型的には、PdCl₂(dppf)₂、酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィン、またはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒である。反応は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを包含する金属炭酸塩等の塩基の存在下で行われ、かつ適した溶媒または溶媒混合物中で行われる。適した溶媒としては、ジオキサンもしくはジメトキシエタン（DME）等のエーテル；ジオキサン/水等のエーテル/水の組み合わせ；またはDME/エタノール等の組み合わせ等が挙げられるが、それらに限定されない。

ール/水等のエーテル/アルコール/水の組み合わせ等が挙げられるが、それらに限定されない。反応は、完了に向かうように反応を促進するために、50℃～180℃、典型的には約150℃等の適した温度で加熱されてもよく、および/または1時間～3日間、6時間～24時間、または12時間～18時間等の適した期間にわたって攪拌され得る。反応は、典型的には反応時間を短縮するマイクロウェーブ中で行われてもよい。化合物20は、反応混合物から単離され、適した技術によって精製される。

【0150】

第二の例示的な合成は、スキーム6に従う第1反応工程を進める。

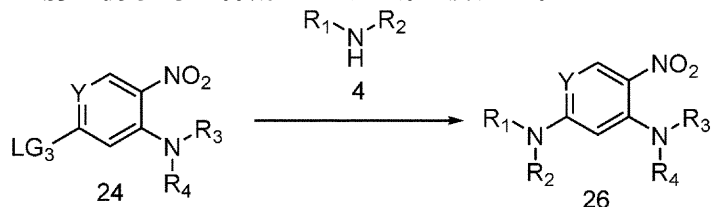


スキーム6

化合物22はアミン8と反応して化合物24を形成する。YはCHまたはNであり、かつLG₃はハロ等脱離基であり、典型的にはFまたはBrである。反応は、約0℃またはそれ以下～約30℃等の適した反応温度で行われる。反応は、反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。適した溶媒としては、ジオキサンまたはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の適した塩基の存在下で行われてもよい。

【0151】

別の例示的な合成における第2反応工程は、スキーム7に従って以下に提供される。



スキーム7

化合物24はアミン4と反応して化合物26を形成する。反応は、約50℃またはそれ以下～約120℃またはそれ以上等の適した反応温度で、かつ炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の適した塩基の存在下で進めてもよい。あるいは、反応において2モル当量またはそれ以上のアミン4を使用すること等による、過剰のアミンを塩基として使用してもよい。典型的には、反応は、ジオキサン等のエーテル；またはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒を包含するがそれらに限定されない非プロトン性溶媒等の反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。スキーム3～5では、次いで、化合物26を化合物10の代わりに使用することができる。

【0152】

第三の例示的な合成は、スキーム8に従う第1反応工程を進める。

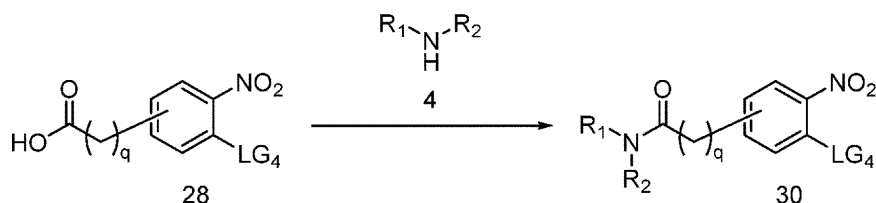
10

20

30

40

50

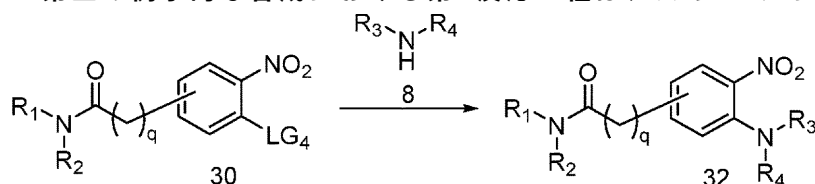


スキーム 8

化合物28はアミン4と反応して化合物30を形成する。qは0であるかまたは1、2、3、4またはそれ以上等のゼロより大きい整数であり、典型的には0または1である。化合物28上のカルボン酸部分は、任意の適した方法により活性化され得る。適した活性化方法としては：塩化チオニルでの処理による酸塩化物の形成；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート（HATU）およびジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）もしくは炭酸水素ナトリウム等の塩基での処理；カルボニルジイミダゾール（CDI）での処理；またはジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）もしくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）等のカルボジイミドでの処理等によるものが挙げられるが、それらに限定されない。アミン4との反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、または過剰のアミン4等の追加の塩基の存在下で行われてもよい。

【0153】

第三の例示的な合成における第2反応工程は、スキーム9に従って以下に提供される。



スキーム 9

化合物30はアミン8と反応して化合物32を形成する。反応は、約50℃またはそれ以下～約120℃またはそれ以上等の適した反応温度で、かつ炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の適した塩基の存在下で進めてもよい。あるいは、反応において2モル当量またはそれ以上のアミン8を使用することによる等、過剰のアミンを塩基として使用してもよい。典型的には、反応は、ジオキサン等のエーテル；またはアセトニトリル等のニトリルを包含するがそれらに限定されない非プロトン性溶媒等の反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。

【0154】

第三の例示的な合成における次の工程は、スキーム10に従って以下に提供される。

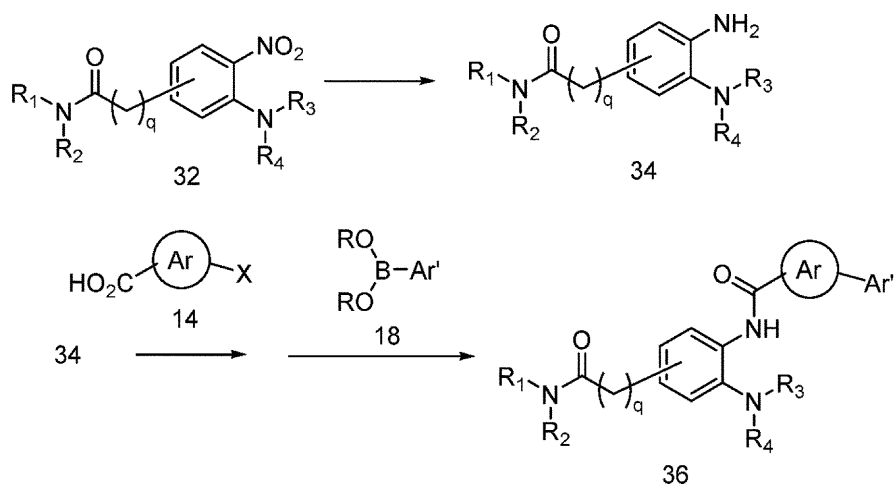
10

20

30

40

50



10

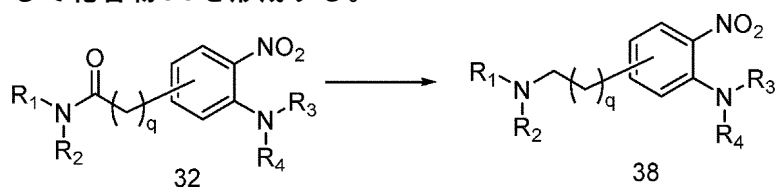
スキーム 10

スキーム3に関して先に記載された方法に従って、化合物32上のニトロ部分は、還元されて化合物34を形成する。さらに、スキーム4および5に関して先に記載された方法に従って、化合物34は化合物14と、次いで化合物18と反応して化合物36を形成する。

【0155】

あるいは、スキーム11に従って、化合物32におけるアミド部分が適した還元剤と反応して化合物38を形成する。

20



スキーム 11

適した還元剤としては、ボラン、または B_2H_6 -THF溶液等のボラン試薬等が挙げられるが、それらに限定されない。反応は、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、 $20^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ 、または $30^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ 等の反応を促進するのに適した反応温度で、実質的に完了に向かうように反応を促進するために適した期間行われる。期間は、12時間～20時間等の8時間またはそれ以下～24時間またはそれ以上であってもよい。水、酸性水溶液または塩基水溶液でのクエンチ等により、反応を失活させた後、化合物38を単離する。

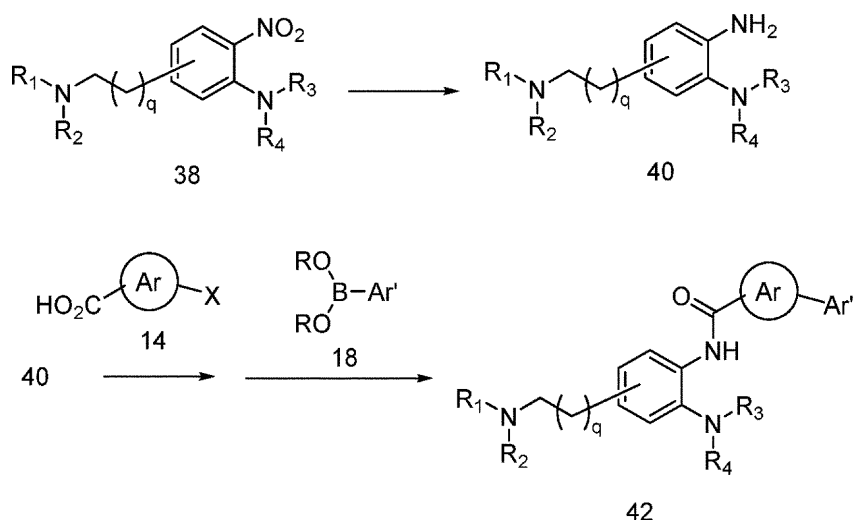
30

【0156】

別の合成における次の工程は、スキーム12に従って以下に提供される。

40

50



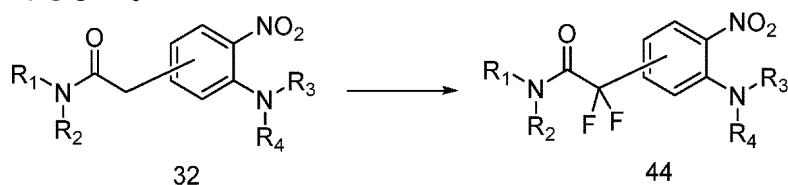
スキーム 12

【0157】

スキーム3に関して先に記載された方法に従って、化合物38上のニトロ部分は、還元されて化合物40を形成する。さらに、スキーム4および5に関して先に記載された方法に従って、化合物40は化合物14と、次いで化合物18と反応して化合物42を形成する。

【0158】

別の態様において、qが1である場合、スキーム13に従って化合物32をさらに反応させてもよい。

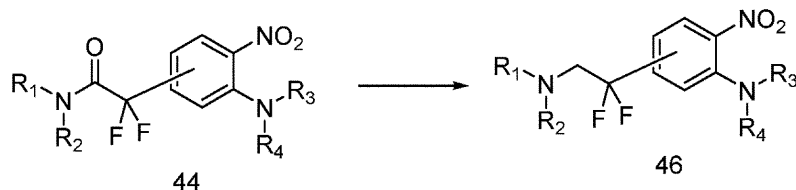


スキーム 13

化合物32は適したフッ素化試薬と反応して化合物44を形成する。適したフッ素化試薬としては、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI)、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート) (F-TEDA-BF₄)、1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)、N-フルオロピリジニウムピリジンヘプタフルオロ-ジボラートまたはN-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホナート等が挙げられるが、それらに限定されない。反応は、LiHMDS等の塩基の存在下で進めてもよく、THFまたはジエチルエーテル等のエーテル等を包含するがこれらに限定されない、適した溶媒中で行われてもよい。反応は、-100℃~-50℃、または-78℃~-60℃等の適した反応温度で行われる。

【0159】

スキーム10に関して先に記載された方法に従って、化合物44におけるアミド部分が適した還元剤と反応して、下記スキーム14に示される化合物46を形成する。

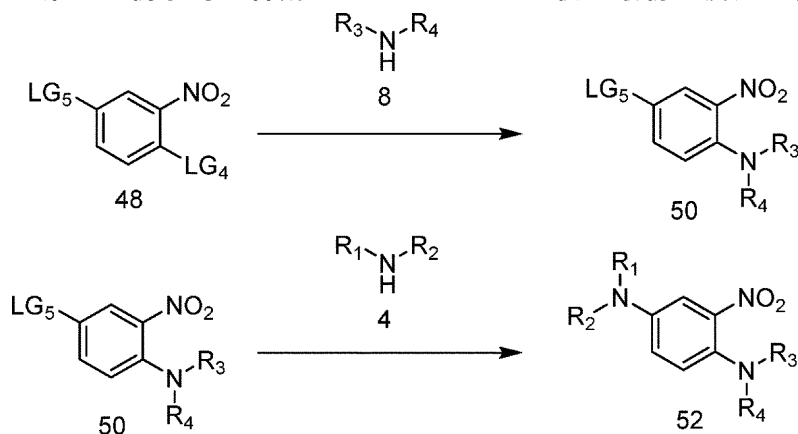


スキーム 14

次いで、スキーム3、4および5に関して先に記載された方法に従って、化合物46はさらに反応して所望の化合物を形成する。

【0160】

第四の例示的な合成は、スキーム15に従う最初の反応工程を進める。

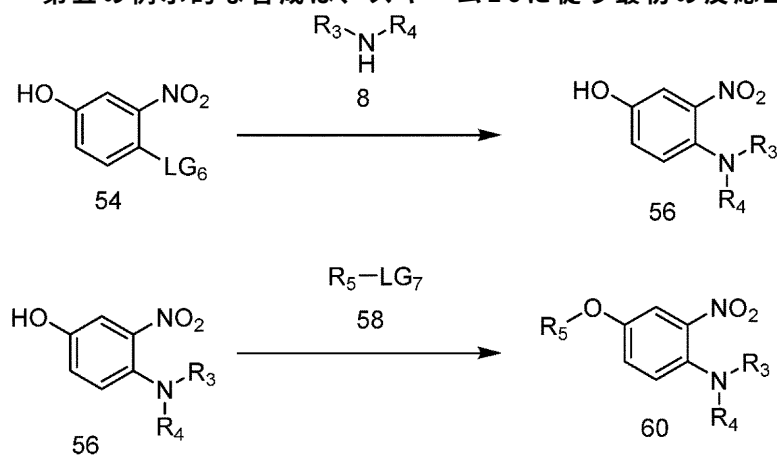


スキーム15

スキーム6に関して先に記載された方法に従って、化合物48はアミン8と反応して化合物50を形成する。ここで、LG₄は、ハロ等の脱離基であり、典型的にはFまたはBrであり、かつLG₅は、パラジウム触媒カップリング反応に使用するために適した脱離基、例えばCl、BrまたはIであり、典型的にはBrである。次いで、化合物50は、パラジウム触媒、S-phos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル) もしくはXPhos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル) 等の有機リン酸化合物、および塩基の存在下で、アミン4と反応して化合物52を形成する。パラジウム触媒は、Pd(OAc)₂またはPd₂(dba)₃等の反応を促進する任意の適した触媒であってもよい。さらに、塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、またはカリウムtert-ブトキシド等の反応を促進するのに適した任意の塩基であってもよい。反応は、反応を促進するのに適した溶媒中で行われる。適した溶媒としては、ジオキサン等のエーテル、またはアセトニトリル等のニトリルを包含するがこれらに限定されない非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応は、約50℃～約120℃またはそれ以上等の、完了に向かうように反応を促進するために適した反応温度で行われる。次いで、スキーム3、4および5に関して先に記載された方法に従って、化合物52はさらに反応して所望の化合物を形成する。

【0161】

第五の例示的な合成は、スキーム16に従う最初の反応工程を進める。



スキーム16

スキーム6に関して先に記載された方法に従って、化合物54はアミン8と反応して化合物56を形成する。ここで、LG₆は、ハロ等の脱離基であり、典型的にはFまたはBrである。次いで、化合物56は化合物58と反応して化合物60を形成する。LG₇は、典型的にはClもしくはBrであるハロ；メシラート；またはトシラート等の脱離基である。R₅は、典型的にはアルキル、またはアミンもしくは置換されたアミン部分で置換されたアルキル等の置換されたアルキル部分である。反応は、アセトニトリル、ジオキサン、DMF、THF、またはそれらの組み合わせ等の適した溶媒中で進む。典型的には、反応は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン（DIEA）等の塩基の存在下で行われる。反応は、20℃～100℃またはそれ以上、30℃～80℃、または40℃～60℃等の、反応を促進するために適した反応温度で行われる。次いで、先に記載されたスキーム3、4および5の方法に従って、化合物60はさらに反応して所望の化合物を形成する。

【0162】

C. 治療剤の組み合わせ

本発明の化合物を、単独で、互いに組み合わせて、別々の薬学的組成物で、単一の組成物と一緒に、または他の確立された治療法の補助剤として、もしくはそれらと組み合わせて用いてもよい。1つの化合物もしくは複数の化合物を一度に投与してもよく、より好ましくは複数の投与で投与してもよい。別の局面において、本発明の化合物を、処置中の障害または状態のために有用な他の治療剤との組み合わせで用いてもよい。これらの化合物および/または薬剤を、同時、任意の順で逐次、同じ投与経路により、または異なる経路により投与してもよい。連続投与に関して、化合物および/または薬剤を、少なくとも1種の化合物および/または薬剤の有効な期間が少なくとも1種の他の化合物および/または薬剤の有効な期間と重なるように投与してもよい。4成分を含む組み合わせの例示的な態様において、投与される第一の成分の有効な期間は、第二、第三および第四の成分の有効な期間と重なってよいが、第二、第三および第四の成分の有効な期間は、独立して互いに重なっても、重ならなくてもよい。4成分を含む組み合わせの別の例示的な態様において、投与される第一の成分の有効な期間は、第二の成分の有効な期間と重なるが、第三または第四の成分のそれとは重ならず；第二の成分の有効な期間は、第一および第三の成分のそれらと重なり；かつ第四の成分の有効な期間は、第三の成分のそれのみと重なる。いくつかの態様において、全ての化合物および/または薬剤の有効な期間は互いに重なる。

【0163】

いくつかの態様において、開示される化合物は、別の治療剤、例えば、鎮痛剤、抗生物質、抗凝固剤、抗体、抗炎症剤、免疫抑制剤、グアニル酸シクラーゼCアゴニスト、腸分泌促進剤、抗ウイルス剤、抗がん剤、抗真菌剤、またはその組み合わせと共に投与される。抗炎症剤は、ステロイドまたは非ステロイド性抗炎症剤であってもよい。一定の態様において、非ステロイド性抗炎症剤は、アミノサリチル酸類、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナムブメトン（nambumetone）、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサレート、スリンダク、トルメチン、またはその組み合わせから選択される。いくつかの態様において、免疫抑制剤は、メルカプトプリン、コルチコステロイド、アルキル化剤、カルシニューリン阻害剤、イノシン1リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、抗リンパ球グロブリン、抗胸腺細胞グロブリン、抗T細胞抗体、またはその組み合わせである。1つの態様において、抗体はインフリキシマブである。

【0164】

いくつかの態様において、本化合物を抗がんまたは細胞毒性剤と共に用いてもよい。様々なクラスの抗がんおよび抗新生物化合物には、アルキル化剤、抗代謝剤、BCL-2阻害剤、ピンカアルキロイド（alkyloids）、タキサン、抗生物質、酵素、サイトカイン、白金配位錯体、プロテアソーム阻害剤、置換尿素、キナーゼ阻害剤、ホルモンおよびホルモンアンタゴニスト、ならびに低メチル化剤、例えば、アザシチジンおよびデシタビンなどのDNMT阻害剤が含まれるが、それらに限定されない。例示的アルキル化剤には、メクロロ

タミン (mechchlorothamine)、シクロホスファアミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、メチルメラミン、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、およびカルムスチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的抗代謝剤には、例として、葉酸類縁体メトトレキセート；ピリミジン類縁体フルオロウラシル、シトシンアルビノシド (cytosine arbinoside)；プリン類縁体メルカプトプリン、チオグアニン、およびアザチオプリンが含まれるが、それらに限定されない。例示的ビンカアルキロイドには、例として、ビンブラスチン、ビンクリスチン、パクリタキセル、およびコルヒチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的抗生物質には、例として、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、およびブレオマイシンが含まれるが、それらに限定されない。抗新生物剤として有効な例示的酵素には、L-アスパラギナーゼが含まれる。例示的配位化合物には、例として、シスプラチンおよびカルボプラチンが含まれるが、それらに限定されない。例示的ホルモンおよびホルモン関連化合物には、アドレノコルチコステロイドプレドニソンおよびデキサメタゾン；アロマターゼ阻害剤アミノグルテチミド、ホルメスタン、およびアナストロゾール；プロゲステン化合物ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン；ならびに抗エストロゲン化合物タモキシフェンが含まれるが、それらに限定されない。

【0165】

これらおよび他の有用な抗がん化合物は、Merck Index, 13th Ed. (O'Neil M. J. et al., ed.) Merck Publishing Group (2001)およびGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton L.L. ed., Chapters 60-63, McGraw Hill, (2011)に記載されており、これらはいずれも参照により本明細書に組み入れられる。

【0166】

本開示の阻害剤との組み合わせで用いることができるCTLA 4抗体の中には、Bristol-Myers SquibbによりYERVOY(登録商標)として市販されているイピリムマブがある。

【0167】

組み合わせのための他の化学療法剤には、チェックポイント経路阻害剤などの免疫腫瘍学薬剤、例えば、ニボルマブおよびランブルリズマブなどのPD-1阻害剤、ならびにペンブロリズマブ、MEDI-4736およびMPDL3280A/RG7446などのPD-L1阻害剤が含まれる。本明細書において開示される化合物との組み合わせのためのさらなるチェックポイント阻害剤には、BMS-986016 (MDX-1408) などの抗LAG-3剤が含まれる。

【0168】

本開示の阻害剤との組み合わせのためのさらなる化学療法剤には、ヒト化モノクローナル抗体エロツズマブ (BMS-901608) などの抗SLAMF7剤、抗KIRモノクローナル抗体リリルマブ (BMS-986015) などの抗KIR剤、および完全ヒトモノクローナル抗体ウレルマブ (BMS-663513) などの抗CD137剤が含まれる。

【0169】

本発明の化合物と組み合わせで有用なさらなる抗増殖化合物には、例として、成長因子受容体に対する抗体（例えば、抗Her2）；ならびにインターフェロン- α およびインターフェロン- γ 、インターロイキン-2、およびGM-CSFなどのサイトカインが含まれるが、それらに限定されない。

【0170】

本化合物と組み合わせで有用なさらなる化学療法剤には、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブなどのプロテアソーム阻害剤が含まれる。

【0171】

特に悪性病変を処置する際に、本開示の化合物と組み合わせで有用なキナーゼ阻害剤の例には、イブルチニブなどのBtk阻害剤；パルボシクリブなどのCDK阻害剤；アファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブおよびバンデチニブなどのEGFR阻害剤；トラメチニブなどのMek阻害剤；ダブラフェニブ、ソラフェニブおよびベムラフェニブなどのRaf阻害剤；アキシチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、パゾパ

10

20

30

40

50

ニブなどのVEGFR阻害剤；ボスチニブ、ダサチニブ、イマチニブおよびニロチニブなどのBCR-Abl阻害剤；ホスタマチニブなどのSyk阻害剤；ならびにルキソリチニブなどのJAK阻害剤が含まれる。

【0172】

他の態様において、第二の治療剤は下記のいずれかから選択してもよい：

鎮痛剤－モルヒネ、フェンタニル、ヒドロモルフォン、オキシコドン、コデイン、アセトアミノフェン、ヒドロコドン、ブプレノルフィン、トラマドール、ベンラファキシン、フルピルチン、メペリジン、ペンタゾシン、デキストロモラミド、ジピパノン；

抗生物質－アミノグリコシド（例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、およびパロマイシン）、カルバペネム（例えば、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、シラスタチン、およびメロペネム）、セファロスポリン（例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、およびセフォビプロール（cefobiprole））、グリコペプチド（例えば、テイコブラニン、バンコマイシン、およびテラバンシン）、リンコサミド（例えば、クリンダマイシンおよびインコマイシン（incomysin））、リポペプチド（例えば、ダプトマイシン）、マクロライド（アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、およびスペクチノマイシン）、モノバクタム（例えば、アズトレオナム）、ニトロフラン（例えば、フラゾリドンおよびニトロフランチン）、ペニシリン（penicillins）（例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、テモシリン、およびチカルシリン）、ペニシリン組合せ（例えば、アモキシシリン/クラブラン酸、アンピシリン/スルバクタム、ピペラシリン/タゾバクタム、およびチカルシリン/クラブラン酸）、ポリペプチド（例えば、バシトラシン、コリスチン、およびポリミキシンB）、キノロン（例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレバフロキサシン、スパルフロキサシン、およびテマフロキサシン）、スルホンアミド（例えば、マフェニド、スルホンアミドクリソイジン、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフイソキサゾール、トリメトプリム、およびトリメトプリム-スルファメトキサゾール（sulfamethoxazole））、テトラサイクリン（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、およびテトラサイクリン）、抗ミコバクテリア化合物（例えば、クロファジミン、ダブソン、カプレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジンアミド、リファンピシン（リファンピン）、リファブチン、リファペンチン、およびストレプトマイシン）、ならびにアルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリシン（quinuprisin）/ダルフォプリスチン、リファキシミン、チアンフェニコール、チゲサイクリン、およびチニダゾール；

抗体－抗TNF- α 抗体、例えば、インフリキシマブ（Remicade(商標)）、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ；抗B細胞抗体、例えば、リツキシマブ；抗IL-6抗体、例えば、トシリズマブ；抗IL-1抗体、例えば、アナキンラ；抗PD-1および/または抗PD-L1抗体、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、BMS-936559、MPDL3280A、AMP-224、MEDI4736；イキセキズマブ、プロダルマブ、オフアツムマブ、シルクマブ、クレノリキシマブ、クラザキウマブ（clazakiumab）、フェザキヌマブ、フレチクマブ（fletikumab）、マブリリムマブ、オクレリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ

10

20

30

40

50

、トラリズマブ、ザノリムマブ；

抗凝固剤－ワルファリン（Coumadin(商標)）、アセノクマロール、フェンプロクモン、アトロメンチン、フェニンジオン、ヘパリン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、リバロキサバン、アピキサバン、ヒルジン、レピルジン、ビバリルジン、アルガトロバン、ダビガトラン、キシメラガトラン、バトロキソビン、ヘメンチン（hementin）；

抗炎症剤－ステロイド、例えば、ブデソニド、非ステロイド性抗炎症剤、例えば、アミノサリチル酸類（例えば、スルファサラジン、メサラミン、オルサラジン、およびバルサラジド）、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（ロフェコキシブ、セレコキシブなどのCOX-2阻害剤）、ジクロフェナク、エトドラク、ファモチジン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、イブプロフェン、インドメタシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナムブメトン（nambumetone）、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、サルサラート、スリンダク、トルメチン；

免疫抑制剤－メルカプトプリン；デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾンおよびプレドニゾンなどのコルチコステロイド、シクロホスファミドなどのアルキル化剤、シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチルおよびアザチオプリンなどのイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）の阻害剤、ならびに様々な抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、モノクローナル抗T細胞抗体（OKT3））および放射線照射を含む、細胞免疫を抑制する一方で受容者の液性免疫応答を無傷に保つよう設計された薬剤。アザチオプリンは現在Salix Pharmaceuticals, Inc.から商標名Azasanで入手可能；メルカプトプリンは現在Gate Pharmaceuticals, Inc.から商標名Purinetholで入手可能；プレドニゾンおよびプレドニゾロンは現在Roxane Laboratories, Inc.から入手可能；メチルプレドニゾロンは現在Pfizerから入手可能；シロリムス（ラパマイシン）は現在Wyeth-Ayerstから商標名Rapamuneで入手可能；タクロリムスは現在Fujisawaから商標名Prografで入手可能；シクロスポリンは現在Novartisから商標名SandimmuneおよびAbbottから商標名Gengrafで入手可能；ミコフェノール酸モフェチルおよびミコフェノール酸などのIMPDH阻害剤は現在Rocheから商標名CellceptおよびNovartisから商標名Myforticで入手可能；アザチオプリンは現在Glaxo Smith Klineから商標名Imuranで入手可能；かつ抗体は現在Ortho Biotechから商標名Orthoclone、Novartisから商標名Simulect（バシリキシマブ）およびRocheから商標名Zanapax（daclizumab）で入手可能；および

グアニル酸シクラーゼ-C受容体アゴニストまたは腸の分泌促進物質－例えば、リナクロチド、Linzessの名前で販売。

【0173】

これらの様々な薬剤は、薬物の市販の形態に添付の処方情報に明記されている通り（同様に、The Physician's Desk Referenceの2006年版の処方情報も参照されたい）、それらの標準または一般的用量に従って用いることができ、前記開示は参照により本明細書に組み入れられる。

【0174】

D. 開示される化合物を含む組成物

開示される化合物を、単独で、任意の組み合わせで、および少なくとも1つの第二の治療剤との組み合わせで、またはそれに対して補助的に用いてもよい。さらに、開示される1つの化合物もしくは複数の化合物、および/または少なくとも1つの第二の治療剤を、対象に投与するための組成物を形成するのに有用な任意の適切な賦形剤との組み合わせで用いてもよい。賦形剤は、対象への送達のために組成物を希釈する、製剤の加工を容易にする、製剤に好都合な材料特性を提供する、送達デバイスからの分散を容易にする、製剤を安定化する（例えば、抗酸化剤または緩衝剤）、製剤に好ましい、または快い味または堅さを提供するためなどの、様々な目的のために、薬学的組成物中に含むことができる。薬学的に許容される賦形剤には、薬学的に許容される担体；ならびに/または薬学的に許容される補助剤が含まれ得る。例示的な賦形剤には、例えば単糖、二糖、および多糖、糖アル

10

20

30

40

50

コールおよび他のポリオール、例えばラクトース、グルコース、ラフィノース、メレチトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール、デンプン、もしくはその組み合わせ；界面活性剤、例えばソルビトール、ジホスファチジルコリン、およびレシチン；増量剤；緩衝剤、例えばリン酸およびクエン酸緩衝剤；抗粘着剤、例えばステアリン酸マグネシウム；結合剤、例えば糖類（スクロースおよびラクトースなどの二糖を含む）、多糖（例えばデンプン、セルロース、微結晶セルロース、セルロースエーテル（例えばヒドロキシプロピルセルロース）、ゼラチン、合成ポリマー（例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール）；コーティング（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、シェラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、およびゼラチンを含むセルロースエーテル）；放出補助剤（例えば腸溶コーティング）；崩壊剤（例えばクロスポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびデンプングリコール酸ナトリウム）；充填剤（例えばリン酸水素カルシウム、植物油、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、およびステアリン酸マグネシウム）；香料および甘味料（例えばミント、チェリー、アニス、ピーチ、アプリコットまたはリコリス、ラズベリー、およびバニラ；滑沢剤（例えば、タルクまたはシリカに代表される鉱物、植物性ステアリン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸に代表される脂肪）；保存剤（例えばビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、パルミチン酸レチニル、およびセレンウムに代表される抗酸化剤、システイン及びメチオニンに代表されるアミノ酸、クエン酸およびクエン酸ナトリウム、メチルパラベンおよびプロピルパラベンに代表されるパラベン）；着色剤；圧縮補助剤；乳化剤；カプセル化剤；ゴム；造粒剤；ならびにその組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。

【0175】

III. 使用法

A. 疾患/障害

開示される化合物、ならびにその組み合わせおよび/または組成物は、様々な疾患および/または障害を改善、治療または予防するのに使用され得る。特定の態様において、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせまたはその組成物は、インターロイキン-1受容体関連キナーゼ（IRAK）経路の障害が治療的に有用である状態を治療するために有用であり得る。いくつかの態様において、化合物は、IRAK1、IRAK2、IRAK3および/またはIRAK4等のIRAKタンパク質を直接障害する。ある特定の態様において、開示される化合物は、自己免疫疾患、炎症性障害、心血管疾患、神経障害、神経変性障害、アレルギー性疾患、喘息、膵炎、多臓器不全、腎疾患、血小板凝集、がん、移植、精子運動能、赤血球欠乏、移植片拒絶、肺損傷、呼吸器疾患、虚血状態、ならびに細菌およびウイルス感染症を、治療、予防または改善するために有用である。

【0176】

いくつかの態様において、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を、アレルギー性疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症または喘息を処置または予防するために用いてもよい。

【0177】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物は、骨髄に関連する免疫調節障害または臓器移植片拒絶もしくは移植片対宿主病を改善、処置または予防するためにも有用であり得る。本化合物で処置し得る炎症および免疫調節障害の例には、臓器もしくは組織の移植、移植による移植片対宿主病；関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、全身性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎や、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患を含む自己免疫症候群、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬

、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じん麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発神経炎 (polyneuritis)、多発神経炎 (multiple neuritis)、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤血球ろう、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光線過敏性、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは毛髪発生の提供および/もしくは発毛および育毛の促進に関する男性型脱毛症もしくは老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリイ症候群、アジソン病、保存、移植、もしくは虚血性疾患後に起こる臓器の虚血再灌流障害、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬物もしくは放射線照射に起因する大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬物に起因する中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、シデローシス、網膜色素変性症、老年性黄斑変性症、硝子体瘢痕 (vitreal scarring)、角膜アルカリ損傷、皮膚炎多形性紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎 (cement dermatitis)、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染、加齢、発がん、がん転移、および高山病に起因する疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンC4放出に起因する疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝臓切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアに起因する壊死、B型ウイルス性肝炎、非A/非B型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変を含むアルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、慢性肝不全の「急性憎悪」、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、がん、老年認知症、パーキンソン病、外傷、または慢性細菌感染症が含まれるが、それらに限定されない。

【0178】

一定の態様において、本化合物は、神経障害性疼痛および炎症誘発性疼痛を含む神経痛を処置するのに有用である。

【0179】

一定の態様において、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、全身性硬化症、多発性硬化症、乾癬、特に膿疱性乾癬、I型糖尿病、II型糖尿病、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎)、高グロブリン血症および周期熱症候群、クリオピリン関連周期的症候群 (periodic syndromes)、シュニッツラー症候群、全身性若年性特発性関節炎、成人スチル病、痛風、痛風紅斑、偽痛風、SAPHO症候群、キャッスルマン病、敗血症、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、セリアック病、DIRA (IL-1受容体アンタゴニストの欠乏)、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を処置および/または予防するのに有用である。

【0180】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物で処置し得る増殖性疾患には、良性もしくは悪性腫瘍、固形腫瘍；脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、

10

20

30

40

50

胃、胃の腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、子宮頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨もしくは甲状腺のがん、肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、胃腸がん、特に結腸がんもしくは結腸直腸腺腫、頭頸部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、上皮性の新生物、腺腫、腺がん、角化棘細胞腫、類表皮がん、大細胞がん、非小細胞肺癌、リンパ腫、ホジキンおよび非ホジキン、乳がん、濾胞状がん、未分化がん、乳頭がん、精上皮腫、メラノーマ、IL-1による障害、MyD88による障害（例えばABCびまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、原発性皮膚T細胞リンパ腫または慢性リンパ性白血病）、くすぶり型もしくは低悪性度多発性骨髄腫、または造血器腫瘍（白血病、急性骨髄性白血病（AML）、DLBCL、ABC DLBCL、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性リンパ球性リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、バーキットリンパ腫/白血病、急性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄線維症、真性多血症、カポジ肉腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、脾臓周辺帯リンパ腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、血管内大B細胞リンパ腫を含む）が含まれる。特に、本開示の化合物は、薬物耐性悪性病変、例えばイブルチニブ耐性CLLおよびイブルチニブ耐性ワルデンストレームマクログロブリン血症などの、イブルチニブ耐性血液悪性病変を含む、JAK阻害剤イブルチニブ耐性悪性病変に耐性のものを処置するのに有用である。

【0181】

開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を用いて処置し得るアレルギー性疾患の例には、喘息（例えば、アトピー性喘息、アレルギー性喘息、アトピー性気管支IgE仲介性喘息、非アトピー性喘息、気管支喘息、非アレルギー性喘息、本態性喘息、真性喘息、病態生理学的攪乱に起因する内因性喘息、未知または不明確な原因の本態性喘息、気腫性喘息、運動誘発喘息、情動誘発喘息、環境因子に起因する外因性喘息、冷氣誘発喘息、職業性喘息、細菌、真菌、原生動物、またはウイルス感染に起因する、または関連する感染性喘息、初期喘息、喘鳴幼児症候群、細気管支炎、咳喘息または薬剤性喘息）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、アレルギー鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎、通年性鼻炎、血管運動性鼻炎、後鼻漏、化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性または慢性副鼻腔炎、および篩状、前頭、上顎、または蝶形骨洞炎が含まれるが、それらに限定されない。

【0182】

別の例として、関節リウマチ（RA）は、典型的には体中の標的関節の腫脹、疼痛、運動欠如および圧痛をきたす。RAはリンパ球が密に込み合った慢性炎症性滑膜によって特徴づけられる。滑膜は、典型的には単細胞層の厚さで、非常に細胞性となり、樹状細胞、T、BおよびNK細胞、マクロファージならびに形質細胞の集団を含むリンパ組織に類似の形態をとる。このプロセス、ならびに抗原-免疫グロブリン複合体の形成を含む過度の免疫病理学的メカニズムは、ついには関節の完全性の破壊を引き起こし、変形、機能の永久的欠如および/または関節もしくはその付近の骨侵食を引き起こす。開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を、RAのこれらの症状の任意の1つ、いくつか、またはすべてを処置、改善または予防するために用いてもよい。したがって、RAの状況において、処置が根元的RAの同時処置および/または循環するリウマチ因子（「RF」）の量の低下をもたらすかどうかに関わらず、RAに一般に関連する任意の症状の低減または改善が達成されれば、化合物は治療的利点を提供すると考えられる。

【0183】

米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）は、RAにおける改善および臨床的軽減を定義するための基準を開発した。1つのそのようなパラメーター、ACR20（20%の臨床的改善のACR基準）は、圧痛および腫脹のある関節数の20%改善、ならびに以下の5つのパラメーターの3つにおける20%の改善を必要とする：患者の包括的評価、医師の包括的評価、患者の疼痛評価、能力障害の程度、および急性相反応物質のレベル。これらの基準は、ACR50およびACR70でそれぞれ50%および70%に拡大されてい

る。他の基準にはパウルの基準およびX線による進行（例えば、シャープスコア）が含まれる。

【0184】

いくつかの態様において、RAを患っている患者における治療的利点は、患者がACR20を示す場合に達成される。特定の態様において、ACRC50またはさらにはACR70のACR改善も達成され得る。

【0185】

B. 製剤および投与

本発明の1つまたは複数の活性化合物を含む薬学的組成物を、任意の適した方法、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入または凍結乾燥工程によって製造してもよい。組成物を、薬学的に使用し得る製剤を提供するために、1つまたは複数の生理的に許容される賦形剤、希釈剤、担体、アジュバントまたは補助剤を用いて、製剤化することができる。

【0186】

活性化合物を、それ自体で、または水和物、溶媒和物、N-オキシドもしくは薬学的に許容される塩の形態で薬学的組成物に製剤化してもよい。典型的には、そのような塩は対応する遊離酸および塩基よりも水溶液に可溶性であるが、対応する遊離酸および塩基よりも低い溶解性を有する塩が形成されることもある。

【0187】

本発明の薬学的組成物は、例えば、局所、眼、経口、口腔、全身、鼻、i.v.もしくはi.p.などの注射、経皮、直腸、膣などを含む、実質的に任意の投与様式に適した形態、または吸入もしくは通気による投与に適した形態をとってもよい。

【0188】

局所投与のために、活性化合物、水和物、溶媒和物、N-オキシドまたは薬学的に許容される塩を、当技術分野において周知の通り、液剤、ゲル、軟膏、クリームなどとして製剤化してもよい。

【0189】

全身製剤には、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内または腹腔内注射による投与のために設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または肺投与のために設計されたものが含まれる。

【0190】

有用な注射用製剤には、水性または油性媒体中の活性化合物の無菌懸濁剤、液剤または乳剤が含まれる。組成物は、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤などの、製剤用物質も含んでもよい。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは多用量容器中で提供してもよく、追加の保存剤を含んでもよい。

【0191】

または、注射用製剤は、無菌で、発熱物質を含まない水、緩衝液、デキストロース溶液などを含むが、それらに限定されない、適切な媒体で、使用前に再構成するための散剤形態で提供してもよい。このために、活性化合物を、凍結乾燥などの任意の当技術分野において公知の技術によって乾燥し、使用前に再構成してもよい。

【0192】

経粘膜投与のために、透過すべき閥門に適した浸透剤を製剤中で用いる。そのような浸透剤は当技術分野において公知である。

【0193】

経口投与のために、薬学的組成物は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、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、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；および/または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの、薬学的に許容される賦形剤と共に、通常的手段によって調

10

20

30

40

50

製したロゼンジ、錠剤またはカプセル剤の形態をとってもよい。錠剤は、例えば、糖、フィルムまたは腸溶コーティングにより、当技術分野において周知の方法によってコーティングしてもよい。

【0194】

経口投与用の液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、もしくは懸濁剤の形態をとってもよく、または水もしくは他の適切な媒体で使用前に再構成するための乾燥生成物として提供してもよい。そのような液体製剤は、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硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、cremophor(商標)または分画植物油）；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、薬学的に許容される賦形剤と共に、通常の手段によって調製してもよい。製剤は、適宜緩衝塩、保存剤、着香剤、着色剤および甘味剤を含んでもよい。

【0195】

経口投与用の製剤は、周知の通り、活性化合物の制御放出を行うために、適切に製剤化してもよい。

【0196】

口腔投与のために、組成物は通常の様式で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとってもよい。

【0197】

直腸および膣投与経路のために、活性化合物は、カカオ脂または他のグリセリドなどの、通常の坐剤基剤を含む、液剤（停留浣腸用）、坐剤または軟膏として製剤化してもよい。

【0198】

鼻投与または吸入もしくは通気による投与のために、活性化合物、水和物、溶媒和物、N-オキシド、または薬学的に許容される塩を、適切な噴射剤、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、過フッ化炭化水素、二酸化炭素または他の適切なガスを用いての加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤の形態で、都合よく送達することができる。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、一定量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器または通気器具において用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンからなるカプセルおよびカートリッジ）を、化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤化してもよい。

【0199】

市販の鼻噴霧デバイスを用いての鼻投与に適した水性懸濁剤の特定の例は、以下の成分を含む：活性化合物（0.5 20mg/ml）；塩化ベンザルコニウム（0.1 0.2mg/ml）；ポリソルベート80（TWEEN(登録商標)80；0.5 5mg/ml）；カルボキシメチルセルロースナトリウムまたは微結晶セルロース（1 15mg/ml）；フェニルエタノール（1 4mg/ml）；およびデキストロース（20 50mg/ml）。最終懸濁剤のpHは、約pH5～pH7の範囲に調節することができ、約pH5.5のpHが典型的である。

【0200】

吸入による化合物の投与に適した水性懸濁剤の別の特定の例は、20mg/mLの開示される化合物、1%(v/v)ポリソルベート80（TWEEN(登録商標)80）、50mMクエン酸および/または0.9%塩化ナトリウムを含む。

【0201】

眼投与のために、活性化合物を、眼への投与に適した液剤、乳剤、懸濁剤などとして製剤化してもよい。化合物を眼に投与するのに適した様々な媒体が当技術分野において公知である。特定の非限定例は米国特許第6,261,547号；第6,197,934号；第6,056,950号；第5,800,807号；第5,776,445号；第5,698,219号；第5,521,222号；第5,403,841号；第5,077,033号；第4,882,150号；および第4,738,851号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

【0202】

持続送達のために、活性化合物を、埋め込みまたは筋肉内注射によって投与するためのデポー製剤として製剤化することができる。活性成分を適切なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化してもよい。または、経皮吸収のために活性化合物をゆっくり放出する接着性ディスクまたはパッチとして製造された、経皮送達系を用いてもよい。このために、活性化合物の経皮浸透を促進するために、透過増強剤を用いてもよい。適切な経皮パッチは、例えば、米国特許第5,407,713号；第5,352,456号；第5,332,213号；第5,336,168号；第5,290,561号；第5,254,346号；第5,164,189号；第5,163,899号；第5,088,977号；第5,087,240号；第5,008,110号；および第4,921,475号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0203】

または、他の薬学的送達系を用いてもよい。リポソームおよび乳剤は、活性化合物を送達するために用い得る送達媒体の周知の例である。ジメチルスルホキシド（DMSO）などの一定の有機溶媒も、通常はより高い毒性との引き替えであるが、用いてもよい。

【0204】

薬学的組成物は、望まれる場合には、活性化合物を含む1つまたは複数の単位剤形を含み得る、パックまたはディスペンサーデバイス中で提供してもよい。パックは、例えば、ブリストアックなどの、金属またはプラスチックホイルからなってもよい。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与の説明書が添付されてもよい。

20

【0205】

C. 用量

開示される化合物または開示される化合物の組み合わせは、一般には、所期の結果を達成するのに有効な量、例えば、特定の状態を処置、予防、または改善するのに有効な量で用いることになる。開示される化合物、またはその組成物は、治療的利益を達成するために治療的に、または予防的利益を達成するために予防的に、投与することができる。治療的利益とは、患者が根元障害にまだ苦しんでいるにもかかわらず、患者が感情または状態の改善を報告するような、処置中の根元障害の根絶もしくは改善、および/または根元障害に関連する症状の1つもしくは複数の根絶もしくは改善を意味する。例えば、アレルギーを患っている患者への化合物の投与は、根元のアレルギー反応が根絶または改善される場合だけでなく、患者がアレルゲンへの曝露後にアレルギーに関連する症状の重症度または持続期間の低減を報告する場合にも、治療的利益を提供する。別の例として、喘息の状況における治療的利益には、喘息発作開始後の呼吸の改善または喘息発現の頻度もしくは重症度の低減が含まれる。治療的利益には、改善が実現されるかどうかにかかわらず、疾患の進行の停止または遅延も含まれる。

30

【0206】

当業者には公知の通り、開示される化合物の好ましい用量は、処置中の患者または対象の年齢、体重、全身の健康、および状態の重症度を含む、様々な因子に依存し得る。用量は、吸入により投与する場合、個人の性別および/または個人の肺活量に合わせる必要もある。用量は、複数の状態を患っている個人または肺活量および正常に呼吸する能力に影響をおよぼすさらなる状態、例えば、肺気腫、気管支炎、肺炎、および呼吸器感染症を有する個人に合わせてもよい。開示される化合物またはその組成物の用量、および投与頻度は、開示される化合物が状態の急性発現の処置または障害の予防的処置のいずれのために配合されているかにも依存することになる。当業者であれば、特定の個人に対する最適用量を決定しうるであろう。

40

【0207】

予防的投与のために、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を前述の状態の1つを発症するリスクが高い患者または対象に投与することができる。例えば、患者または対象が特定の薬物に対してアレルギーを有するかどうか不明である場合、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を、薬物

50

に対するアレルギー反応を回避または改善するために、薬物の投与の前に投与することができる。または、予防的投与を、根元障害を有すると診断された患者の症状の発現を回避または改善するために用いることもできる。例えば、開示される化合物、またはその組成物を、アレルゲンへの予想される曝露前にアレルギー患者に投与することができる。開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を、前述の疾患の1つに対する公知の原因因子に繰り返し曝露される健常個人に、障害の発症を防止するために予防的に投与することもできる。例えば、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を、ラテックスなどのアレルギーを誘発することが公知のアレルゲンに繰り返し曝露される健常個人に、その個人がアレルギーを発生するのを防ぐために投与することができる。または、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物を、喘息を患っている患者に、喘息発現の重症度を低減する、もしくは完全に回避するために、喘息発作を誘発する活動に加わる前に投与することもできる。

10

【0208】

有効用量は、最初はインビトロ検定から推定することができる。例えば、対象で使用するための初期用量は、インビトロ検定で測定して、特定の化合物のIC₅₀またはEC₅₀以上である、活性化化合物の循環血または血清濃度を達成するように配合することができる。用量は、特定の化合物のバイオアベイラビリティを考慮に入れて、そのような循環血または血清濃度を達成するように計算することができる。Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1-46, Pergamon Press、およびその中で引用される参考文献は、有効用量に関するさらなる指標を提供する。

20

【0209】

いくつかの態様において、開示される化合物は、キナーゼタンパク質、例えばIRAKタンパク質に対して0より大きく10 μ Mまで、0より大きく5 μ Mまで、0より大きく1 μ Mまで、0より大きく0.5 μ Mまで、0より大きく0.1 μ Mまで、または0より大きく0.05 μ Mまでなどの、0より大きく20 μ MまでのEC₅₀を有する。

【0210】

初期用量は、動物モデルなどの、インビボデータから推定することもできる。前述の様々な疾患を処置または予防するための化合物の有効性を試験するのに有用な動物モデルは、当技術分野において周知である。過敏症またはアレルギー反応の適切な動物モデルは、Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38およびTumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033に記載されている。アレルギー性鼻炎の適切な動物モデルは、Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244およびSugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7に記載されている。当業者であれば、ヒトへの投与に適した用量を決定するために、そのような情報を適合させることができる。

30

【0211】

開示される化合物の投薬量は、典型的には、約0mg/kg/日を上回る、例えば0.0001mg/kg/日または0.001mg/kg/日または0.01mg/kg/日から、少なくとも約100mg/kg/日までの範囲である。より典型的には、用量（または有効量）は1日に少なくとも1回投与する約0.0025mg/kg～約1mg/kgの範囲、例えば0.01mg/kg～約0.5mg/kgまたは約0.05mg/kg～約0.15mg/kgであってもよい。合計1日用量は、典型的には、1日に約0.1mg/kgから約5mg/kgまたは約20mg/kgまで、例えば1日に0.5mg/kg～約10mg/kgまたは約0.7mg/kg/日～約2.5mg/kg/日の範囲である。投薬量は、他の因子の中でも、開示される化合物の活性、そのバイオアベイラビリティ、投与の様式、および前述の様々な因子に依存して、より高い、またはより低いこともある。

40

【0212】

投薬量および間隔は、治療的または予防的効果を維持するのに十分な、開示される化合物の血漿レベルを提供するために、個々に調節することができる。例えば、特に投与の様

50

式、処置中の具体的適応、および指示する医師の判断に依存して、化合物を1日1回、1日に複数回、週に1回、週に複数回（例えば、1日おき）、月に1回、月に複数回、または年に1回投与することができる。当業者であれば、過度の実験を行うことなく、有効な局所用量を最適化することができる。

【0213】

開示される化合物の1つまたは複数を含む組成物は、典型的には、合計重量%で0より大きく99%までの開示される化合物、および/または他の治療剤を含む。より典型的には、開示される化合物の1つまたは複数を含む組成物は、約1～約20重量%の開示される化合物および他の治療剤、ならびに約80～約99重量%の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0214】

好ましくは、開示される化合物、開示される化合物の組み合わせ、またはその組成物は、実質的な毒性を引き起こすことなく、治療的または予防的利益を提供することになる。開示される化合物の毒性は、標準の薬学的手順を用いて判定することができる。毒性と治療的（または予防的）効果との間の用量比が治療指数である。高い治療指数を示す、開示される化合物が好ましい。

【実施例】

【0215】

IV. 実施例

実施例1

アミドカップリング反応のための一般手順(A)

1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート (HATU) (1.2当量) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (2～4当量) を、アリール-カルボン酸およびアミン/アニリン（原種 (parent) としてまたはHCl塩として1～1.2当量) のCH₂Cl₂溶液に添加し、LC-MSにより観察して反応が完了するまで、室温で得られた溶液/懸濁液を攪拌した。揮発性物質を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、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た。必要に応じて、生成物をヘキサン-酢酸エチル (EtOAc) からのトリチュレーションにより、または水性ワークアップ (work-up) (EtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間への分配) によりさらに精製した。

【0216】

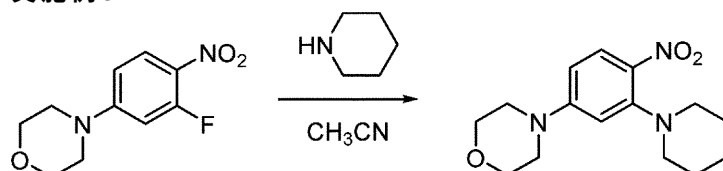
実施例2

鈴木反応のための一般手順(B)

マイクロウェーブ管中で、アリール-塩化物、アリール-ボロン酸/エステル (1.5～3当量)、テトラキス(トリフェニルホスファン)パラジウム(0) (Pd(PPh₃)₄) (10 mol%)、および2M Na₂CO₃水溶液 (3当量) の1,4-ジオキサン溶液/懸濁液を1分間より長い時間窒素の通流で脱気した。次いで、LC-MSにより観察して反応が完了するまで、溶液/懸濁液を150℃で30分間またはそれより長くマイクロ波処理した。固体を、メタノールでの洗浄をともなってセライトパッドを通して濾去した。濾液を集めて、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製した。HPLC精製後、化合物をトリフルオロ酢酸 (TFA) 塩またはギ酸 (HCO₂H) 塩として得た。遊離塩基の試料は、対応する試料のMeOH溶液をPL-HCO₃カラムに通すことにより調製した。必要に応じて、生成物をヘキサン-EtOAcからのトリチュレーションによりさらに精製した。

【0217】

実施例3



10

20

30

40

50

4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)モルホリン

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)モルホリン (678.6 mg, 3 mmol)、ピペリジン (415 μ L, 4.2 mmol) をCH₃CN (5 mL) 溶液に添加し、混合物を70°Cで15時間攪拌した。LC-MSにより観察して反応を完了させ、飽和NaHCO₃水溶液の添加により失活させた。EtOAcを水層に添加して抽出し(×2)、合わせた有機層をH₂Oでさらに洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を真空で除去した。化合物4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)モルホリンを鮮やかな黄色固体: 868 mg (99% 収率) として得た。

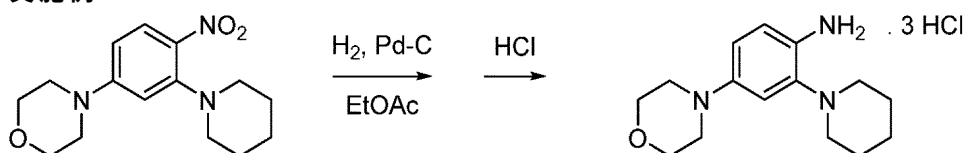
¹H NMR (300 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 4H), 3.33–3.29 (m, 4H), 3.04–3.00 (m, 4H), 1.79–1.72 (m, 4H), 1.64–1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 292.52

10

【0218】

実施例4



20

4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiのH₂下、4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)モルホリン (868 mg, 2.98 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.2 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で3時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcおよびMeOHで洗浄した。濾液を、5 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空で除去した。化合物4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を灰白色の粘着性固体: 970.8 mg (87%収率) として得た。

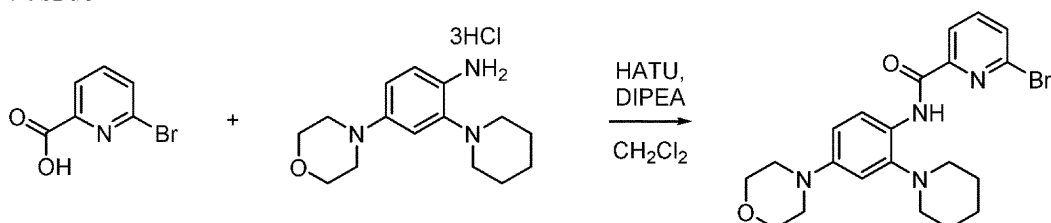
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 –

6.90 (m, 2H), 3.85–3.81 (m, 4H), 3.27–3.21 (m, 4H), 3.05–2.96 (m, 4H), 1.87–1.78 (m, 4H), 1.62 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 262.58

30

【0219】

実施例5



40

6-ブロモ-N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

6-ブロモピコリン酸 (161.6 mg, 0.8 mmol) および4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩 (311.4 mg, 0.84 mmol) のCH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、HATU (365 mg, 0.96 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (DIPEA; ヒューニツヒ塩基) (556 μ L, 3.2 mmol) を添加し、溶液を週末にわたって室温で攪拌した。LC-MSにより観察して反応を完了させた。溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、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た。化合物6-ブロモ-N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミドを黄色固

50

体：286.6 mg (80%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.89 (s, 1H),

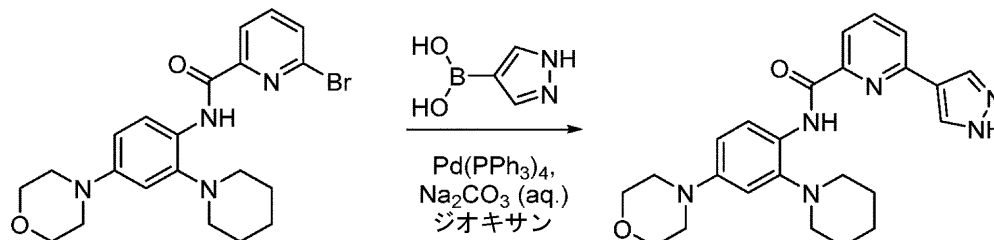
8.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H),

6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 4H), 3.16 – 3.13 (m, 4H), 2.89 –

2.85 (m, 4H), 1.96 – 1.88 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 445.62, 447.72

【0220】

実施例6



I-36：N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

6-ブロモ-N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド (44.5 mg, 0.1 mmol)、(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (16.8 mg, 0.15 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (11.6 mg, 0.01 mmol) および2M aq. Na₂CO₃ (150 μ L, 0.3 mmol) の1,4-ジオキサン (2 mL) 溶液を1分間より長い時間窒素の通流で脱気して、150℃で30分間マイクロ波処理した。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、MeOHで洗浄した。濾液を集めて、溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。生成物を逆相HPLCにより精製し、TFA塩として得た。遊離塩基の試料は、塩のMeOH-CH₂Cl₂懸濁液をPL-HCO₃カラムに通し、CH₂Cl₂で洗浄することにより得た。濾液を集めて、溶媒を真空で除去した。化合物N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミドを黄色固体：19.1 mg (44%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.81 (s, 1H),

10.37 (br s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 7.8$

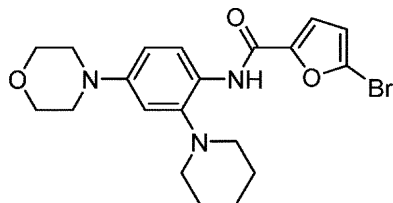
Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.90 – 3.87

(m, 4H), 3.17 – 3.14 (m, 4H), 2.90 – 2.87 (m, 4H), 1.83 – 1.76 (m, 4H), 1.62 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H)

m/z 433.70

【0221】

実施例7

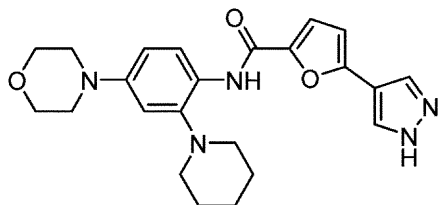


5-ブロモ-N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.8 mmolスケール、92%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.41 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.14 – 3.11 (m, 4H), 2.87 – 2.83 (m, 4H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 434.62, 436.59

【 0 2 2 2 】

実施例 8



10

I-37 : N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

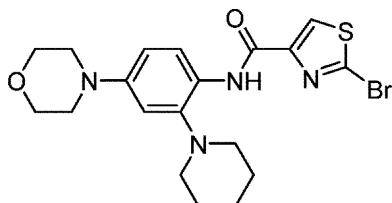
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，57%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.28 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 4H), 2.89 – 2.86 (m, 4H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.69 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 422.69

20

【 0 2 2 3 】

実施例 9



30

2-ブロモ-N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

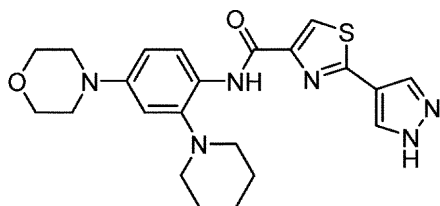
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.8 mmolスケール，72%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 4H), 2.87 – 2.84 (m, 4H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 451.58, 453.62

40

【 0 2 2 4 】

実施例 10



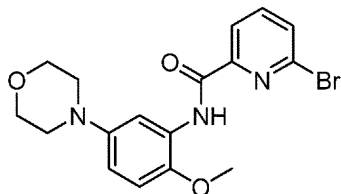
I-38: N-(4-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チア

50

ゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，54%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.44 (v br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 4H), 3.16 – 3.13 (m, 4H), 2.90 – 2.87 (m, 4H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 439.74

【0225】**実施例11**

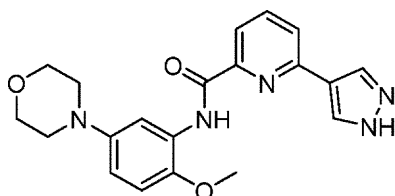
10

6-ブロモ-N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，70%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.31 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.16 – 3.13 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 392.49, 394.45

20

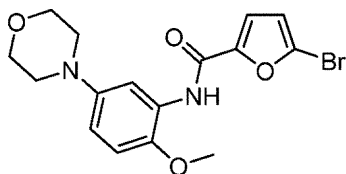
【0226】**実施例12**

30

1-(39)：N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，42%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.84 (s, 1H), 9.89 (v br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.10 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 – 3.86 (m, 4H), 3.18 – 3.15 (m, 4H); LRMS (M+H) *m/z* 380.55

【0227】**実施例13**

40

5-ブロモ-N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)フラン-2-カルボキサミド

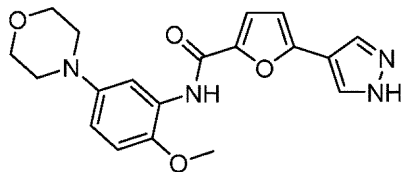
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，88%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 – 3.84 (m, 4H), 3.13 – 3.10 (m, 4H); LRMS (M+H) m/z 381.48, 383.43

【 0 2 2 8 】

実施例 14



10

I-40 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

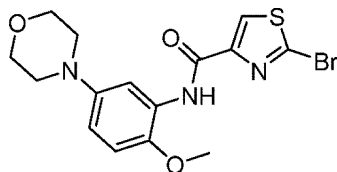
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，40%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.16 (v br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.15 – 3.12 (m, 4H); LRMS (M+H) m/z 365.52

20

【 0 2 2 9 】

実施例 15



2-ブロモ-N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

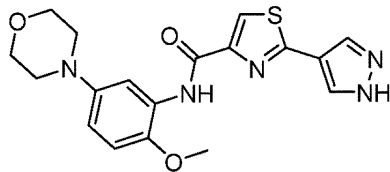
30

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，89%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.60 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.15 – 3.11 (m, 4H); LRMS (M+H) m/z 398.46, 400.41

【 0 2 3 0 】

実施例 16



40

I-41 : N-(2-メトキシ-5-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

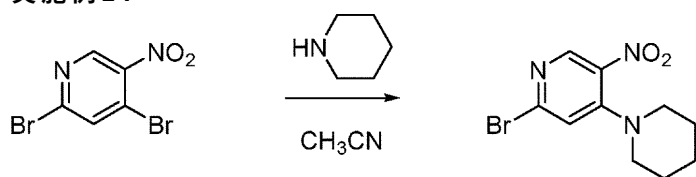
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，42%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.35 (v br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.16 – 3.13 (m, 4H); LRMS (M+H) m/z 386.53

【0231】

実施例17



10

2-ブromo-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン 二臭化水素塩

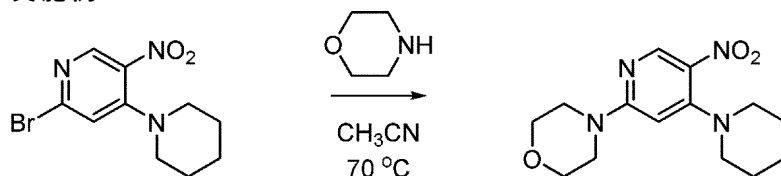
2,4-ジブromo-5-ニトロピリジン (845.7 mg, 3 mmol) およびピペリジン (311 μL , 3.15 mmol) の CH_3CN (5 mL) 溶液を室温で攪拌し、反応の進行をLC-MSにより観察した。4時間後に、追加のピペリジン (0.1 mL) を添加し、5時間で反応を止めた。沈殿物を濾過により集めて、 CH_3CN -EtOAcで洗浄し、真空でさらに乾燥した。化合物2-ブromo-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン 二臭化水素塩を鮮やかな黄色固体：799.3 mg (59%収率) として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.97 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.19 – 3.16 (m, 4H), 2.01 – 1.88 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 286.37

【0232】

実施例18



30

4-(5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン

2-ブromo-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン 二臭化水素塩 (799 mg, 1.78 mmol) およびモルホリン (185 μL , 2.1 mmol) の CH_3CN (5 mL) 溶液を 70°C で攪拌した。2時間後、 NaHCO_3 (0.32 g, 3.56 mmol) および追加のモルホリン (185 μL) を添加し、24時間後、LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を濾去してメタノールで洗浄し、濾液の溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、粗生成物を提供し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物4-(5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを黄色固体：320.9 mg (62%収率) として得た。

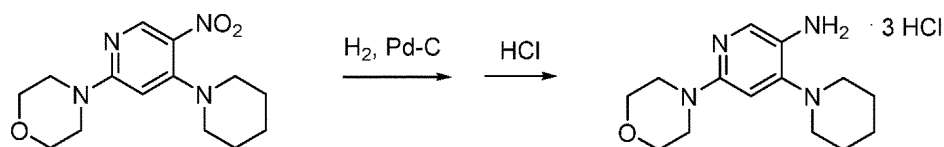
40

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.77 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 4H), 3.64 – 3.61 (m, 4H), 3.11 – 3.07 (m, 4H), 1.77 – 1.70 (m, 4H), 1.68 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 293.58

【0233】

実施例19

50



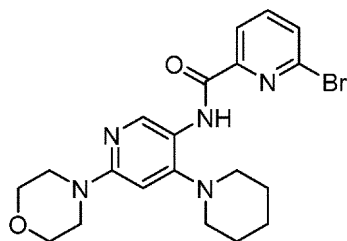
6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiの H_2 下、4-(5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン (320 mg, 1.09 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.1 g) のEtOAc (20 mL) 溶液を室温で21時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、MeOHで洗浄した。濾液を、2 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空で除去した。化合物6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン 三塩化水素塩を紫色の粘稠オイル: 405 mg (> 99%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.81 (br s, 3H), 4.03 (br s, 3H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 3.47 – 3.44 (m, 4H), 3.25 – 3.22 (m, 4H), 1.73 – 1.61 (m, 6H); LRMS (M+H) m/z 263.55

【0234】

実施例20



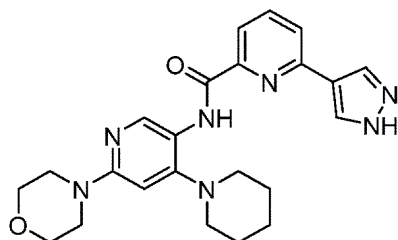
6-ブromo-N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した: 0.4 mmolスケール, 68%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 10.14 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 4H), 3.50 – 3.47 (m, 4H), 2.95 – 2.91 (m, 4H), 1.94 – 1.87 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 446.53, 448.51

【0235】

実施例21



1-42: N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した: 0.1 mmolスケール, 33%収率。

10

20

30

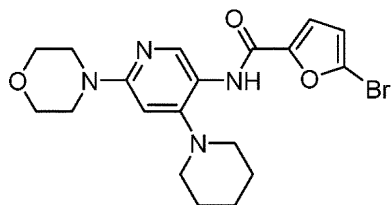
40

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.56 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.17 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 4H), 3.50 – 3.47 (m, 4H), 2.95 – 2.91 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 4H), 1.65 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 434.82

【 0 2 3 6 】

実施例 22



10

5-ブロモ-N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フラン-2-カルボキサミド

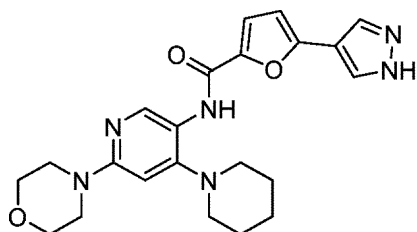
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.4 mmolスケール，64%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 4H), 3.48 – 3.45 (m, 4H), 2.93 – 2.89 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.69 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 435.53, 437.42

20

【 0 2 3 7 】

実施例 23



30

1-43 : N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

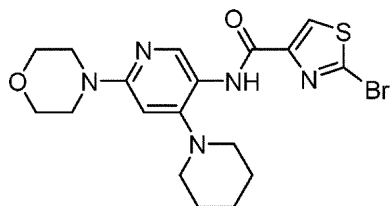
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，9%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.42 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 4H), 3.49 – 3.46 (m, 4H), 2.94 – 2.91 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 423.80

40

【 0 2 3 8 】

実施例 24



2-ブロモ-N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボ

50

キサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.4 mmolスケール，72%収率。

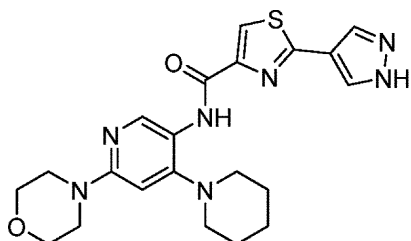
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.85 – 3.82 (m, 4H), 3.49 – 3.46 (m, 4H), 2.93 – 2.90 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 452.53, 454.54

アミンの位置化学は、1D-NOESY実験により決定した：ピペリジンのNHと α -Hとの間にNOEが観測された。

【0239】

10

実施例25



I-44：N-(6-モルホリノ-4-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

20

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，39%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.57 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.86 – 3.83 (m, 4H), 3.50 – 3.46 (m, 4H), 2.96 – 2.93 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 440.80

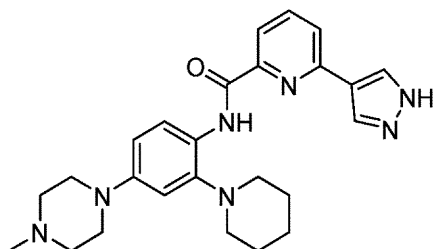
【0240】

一般手順(A)および(B)は、実施例26～49の化合物を合成する方法の代表的な例示的態様である。当業者であれば、これら例示的態様におけるある特定の変動、例えば、温度、時間、および/または試薬量における変動等がこのような化合物の合成のために有用であり得ることを理解するであろう。

30

【0241】

実施例26



40

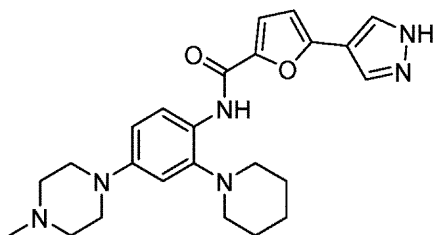
I-1：N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 – 7.96 (m, 3H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.87 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.83 – 1.75 (br m, 4H), 1.58 (br s, 2H). LCMS (m/z): 446.3(MH⁺)

50

【 0 2 4 2 】

実施例 27



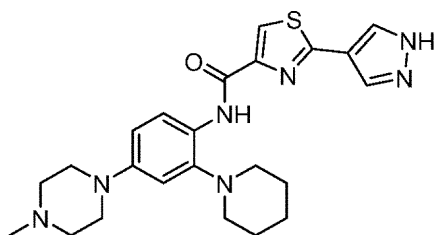
I-2 : N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.17 – 3.10 (m, 4H), 2.89 – 2.82 (m, 4H), 2.51 – 2.45 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.84 – 1.73 (br m, 4H), 1.63 (br s, 2H).
LCMS (m/z): 435.8 (MH $^+$)

【 0 2 4 3 】

実施例 28



I-3 : N-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

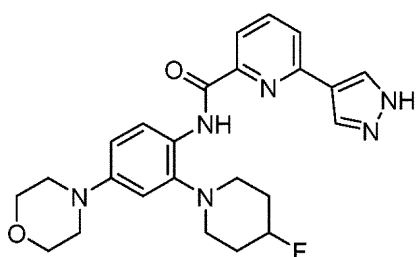
20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.46 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.87 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (br m, 4H), 1.65 (br s, 2H). LCMS (m/z): 452.8 (MH $^+$)

30

【 0 2 4 4 】

実施例 29



I-4 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

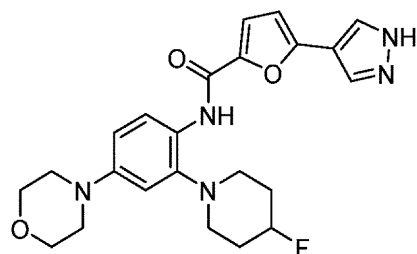
40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.47 – 8.29 (m, 3H), 8.16 – 7.96 (m, 3H), 6.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (wide d, J = 48.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.24 – 1.94 (br m, 4H). LCMS (m/z): 451.8 (MH $^+$)

【 0 2 4 5 】

実施例 30



10

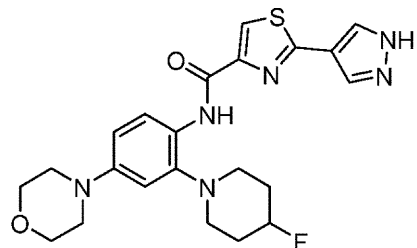
I-5 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 3H), 7.31 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 4.89 (wide d, J = 48.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 4H), 3.16 – 3.10 (m, 4H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.25 – 1.93 (br m, 4H). LCMS (m/z): 440.7 (MH $^+$)

20

【 0 2 4 6 】

実施例 31



30

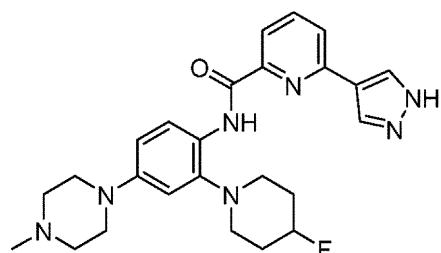
I-6 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.38 – 8.17 (m, 4H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.92 (wide d, J = 48.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 4H), 3.16 – 3.10 (m, 4H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 2.31 – 1.98 (br m, 4H). LCMS (m/z): 457.8 (MH $^+$)

40

【 0 2 4 7 】

実施例 32



50

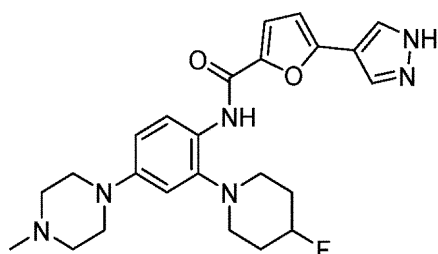
I-7 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 – 7.95 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.82 (wide d, $J = 48.8$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.22 – 1.91 (br m, 4H). LCMS (m/z): 464.4 (MH $^+$)

【 0 2 4 8 】

実施例 33

10



I-8 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

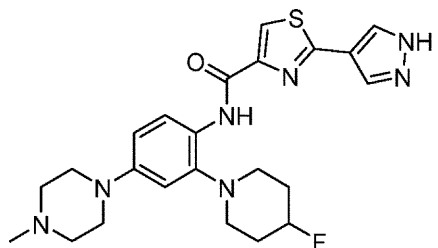
20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.28 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.89 (wide d, $J = 48.3$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.92 – 2.82 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.22 – 1.93 (br m, 4H). LCMS (m/z): 453.7 (MH $^+$)

【 0 2 4 9 】

実施例 34

30



I-9 : N-(2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

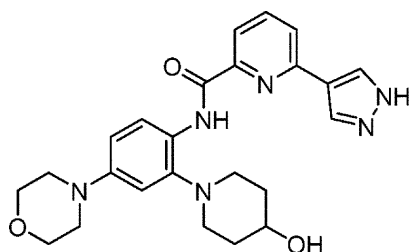
40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.52 – 8.02 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.91 (wide d, $J = 48.2$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.24 – 1.98 (br m, 4H). LCMS (m/z): 470.8 (MH $^+$)

【 0 2 5 0 】

実施例 35

50



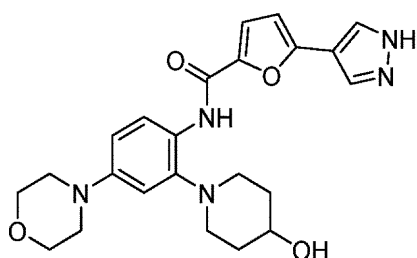
I-10 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 – 7.95 (m, 3H), 6.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 5H), 3.17 – 3.02 (m, 6H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H). LCMS (m/z): 449.8 (MH $^+$)

【 0 2 5 1 】

実施例 36



20

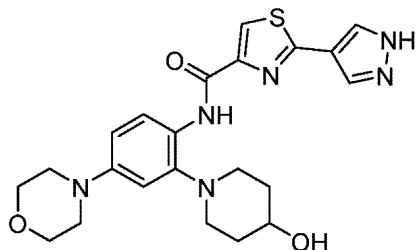
I-11 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.28 – 7.89 (m, 3H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.93 – 6.70 (m, 3H), 4.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.82 – 3.68 (m, 5H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.09 – 1.88 (m, 2H), 1.83 – 1.60 (m, 2H). LCMS (m/z): 438.7 (MH $^+$)

30

【 0 2 5 2 】

実施例 37



40

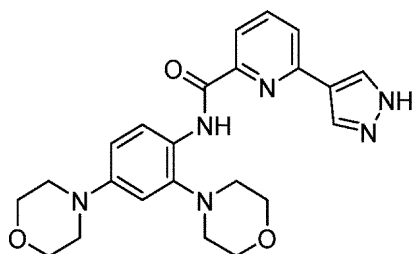
I-12 : N-(2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.44 – 8.14 (m, 4H), 6.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 5H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.87 – 2.74 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H). LCMS (m/z): 455.9 (MH $^+$)

【 0 2 5 3 】

50

実施例38



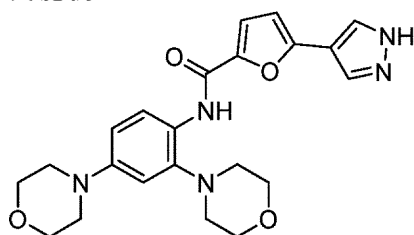
I-13 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 2H), 8.13 – 7.94 (m, 3H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 14.6, 4.5 Hz, 8H), 3.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 4.5 Hz, 4H). LCMS (m/z): 435.1 (MH $^+$)

【 0 2 5 4 】

実施例39



20

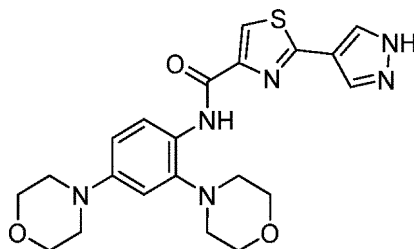
I-14 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.30 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 3.82 (dt, J = 23.8, 4.6 Hz, 8H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 4.6 Hz, 4H). LCMS (m/z): 424.8 (MH $^+$)

30

【 0 2 5 5 】

実施例40



40

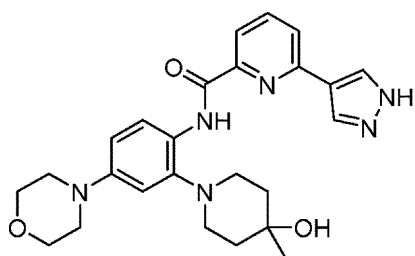
I-15 : N-(2,4-ジモルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.49 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 4.6 Hz, 4H). LCMS (m/z): 442.0 (MH $^+$)

【 0 2 5 6 】

実施例41

50



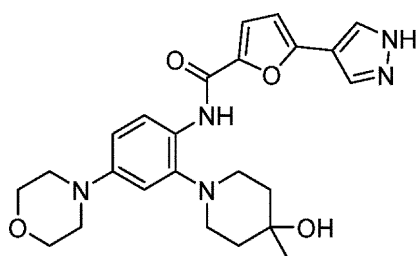
I-16 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.28 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 – 7.92 (m, 3H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.78 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.17 – 3.00 (m, 6H), 2.78 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H). LCMS (m/z): 463.9 (MH $^+$)

【 0 2 5 7 】

実施例 42



20

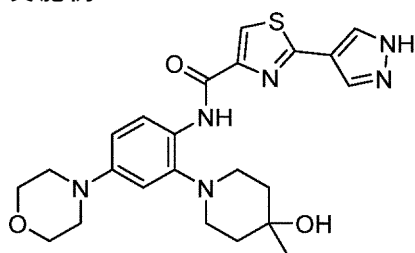
I-17 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 4H), 3.16 – 3.00 (m, 6H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 4H), 1.25 (s, 3H). LCMS (m/z): 453.0 (MH $^+$)

30

【 0 2 5 8 】

実施例 43



40

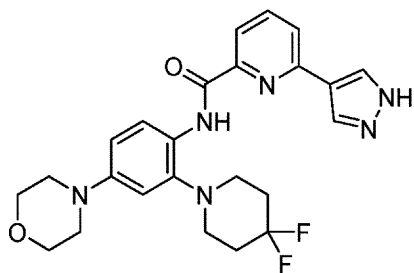
I-18 : N-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.48 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 – 8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.89 – 3.67 (m, 4H), 3.15 – 3.00 (m, 6H), 2.84 – 2.70 (m, 2H), 1.98 – 1.63 (m, 4H), 1.28 (s, 3H). LCMS (m/z): 469.6 (MH $^+$)

50

【 0 2 5 9 】

実施例 44



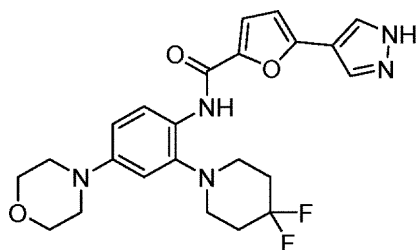
10

I-19 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 – 7.95 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.71 (m, 4H), 3.15 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.32 – 2.08 (m, 4H). LCMS (m/z): 470.0 (MH $^+$)

【 0 2 6 0 】

実施例 45



20

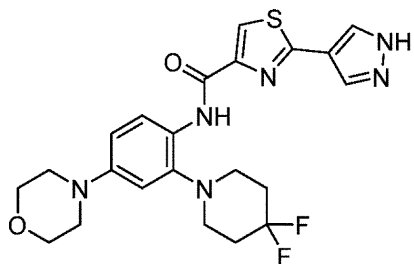
I-20 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 4H), 3.18 – 3.11 (m, 4H), 3.04 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.33 – 2.16 (m, 4H). LCMS (m/z): 459.0 (MH $^+$)

30

【 0 2 6 1 】

実施例 46



40

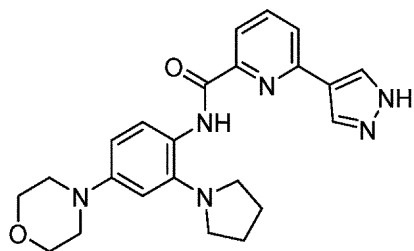
I-21 : N-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-モルホリノフェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.05 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.40 – 2.25 (m, 4H). LCMS (m/z): 476.0 (MH $^+$)

50

【 0 2 6 2 】

実施例 47



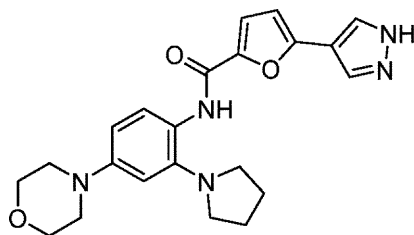
10

I-22 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 – 7.91 (m, 4H), 6.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 4H), 3.24 – 3.11 (m, 8H), 1.97 (q, J = 3.3 Hz, 4H). LCMS (m/z): 419.9 (MH $^+$)

【 0 2 6 3 】

実施例 48



20

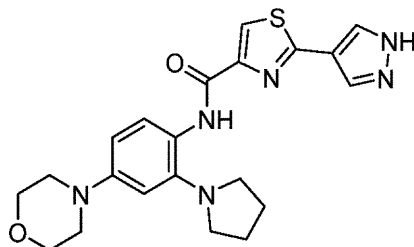
I-23 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.50 – 6.36 (m, 2H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.30 – 3.23 (m, 4H), 3.13 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 1.90 – 1.84 (m, 4H). LCMS (m/z): 408.6 (MH $^+$)

30

【 0 2 6 4 】

実施例 49



40

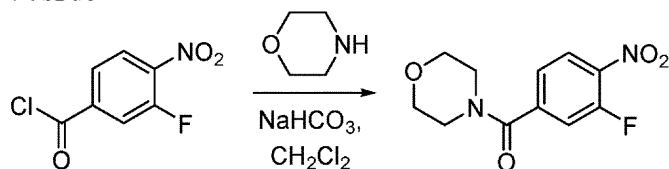
I-24 : N-(4-モルホリノ-2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.88 – 3.67 (m, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 8H), 2.01 – 1.93 (m, 4H). LCMS (m/z): 425.5 (MH $^+$)

50

【0265】

実施例50



(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)(モルホリノ)メタノン

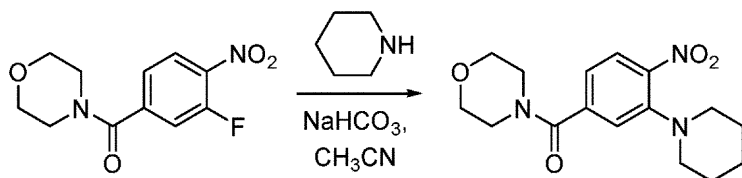
3-フルオロ-4-ニトロベンゾイル クロリド (2.04 g, 10 mmol) および NaHCO₃ (924 mg, 11 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、氷浴冷却しながら、モルホリン (908 μL, 10.5 mmol) を滴加した。1.5時間後、氷浴をはずして、反応を室温に至るまで温まるに任せた。22時間後、反応を H₂O および飽和 NH₄Cl 水溶液 (約 20 mL) により失活させた。2層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (10 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を真空で除去した。化合物(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)(モルホリノ)メタノンを鮮やかな橙色粘稠オイル：2.76 g として得、さらなる精製をせずに用いた。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.13 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 1H),

7.38 – 7.31 (m, 2H), 3.84 – 3.40 (m, 8H)

【0266】

実施例51



モルホリノ(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン

(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)(モルホリノ)メタノン (約 10 mmol)、ピペリジン (1.09 mL, 11 mmol) および NaHCO₃ (1.0 g, 12 mmol) の CH₃CN 溶液 (10 mL) を 70°C で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、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た。化合物モルホリノ(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノンを赤橙色固体：2.75 g (86% 2工程通算収率) として得た。

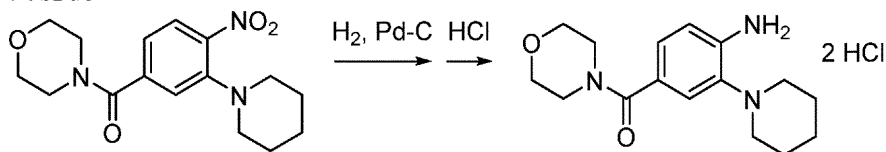
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.6 Hz,

1H), 6.88 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.60 (m, 6H), 3.40 (br s, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 4H), 1.75 – 1.68

(m, 4H), 1.64 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 320.60

【0267】

実施例52



(4-アミノ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン 二塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiのH₂下、モルホリノ(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン (1.12 g, 3.5 mmol) および Pd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.2 g) の EtOAc (30 mL) 溶液を室温で16時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を

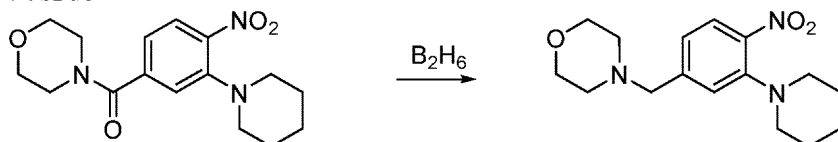
完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcおよびMeOHで洗浄した。濾液を、3.5 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空で除去した。化合物(4-アミノ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン三塩化水素塩を淡黄色粘稠オイル：1.48 g (> 99%収率)として得た。

^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.2$,

2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 8H), 2.96 – 2.93 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.75 – 1.70 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 290.53

【0268】

実施例53



4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)モルホリン

モルホリノ(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン (1.277 g, 4 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、 B_2H_6 -THF溶液 (THF中で 1M, 12 mL, 12 mmol) を室温で添加し、溶液を50°Cで16時間攪拌した。LC-MSにより観察して反応を完了させ、 H_2O および1N HCl水溶液 (約5 mL) により失活させた。混合物を30°Cで2時間攪拌した。THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、得られた水層を1N NaOH溶液で塩基性化し、次いでEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空で除去した。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、化合物4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)モルホリンを橙色粘稠オイル：702.9 mgとして得た。

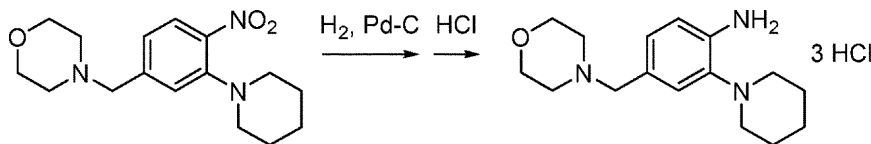
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.6$ Hz,

1H), 6.93 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.04 – 3.00 (m, 4H), 2.46 – 2.43 (m, 4H), 1.76 – 1.69 (m, 4H), 1.63 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 306.54

純粋ではない画分 (約80%純粋) も得た：562 mg。

【0269】

実施例54



4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiの H_2 下、4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)モルホリン (702 mg, 2.3 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.2 g) のEtOAc (25 mL) 溶液を室温で18時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcおよびMeOHで洗浄した。濾液を、2 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空で除去した。化合物4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を灰白色固体：820.1 mg (93%収率)として得た。

10

20

30

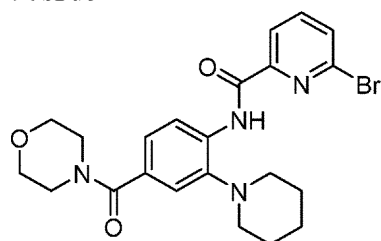
40

50

^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.419 – 4.13 (m, 4H), 3.99 – 3.90 (m, 4H), 3.66 – 3.63 (m, 4H), 2.22 – 2.15 (m, 4H), 1.95 – 1.88 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 276.61

【 0 2 7 0 】

実施例 55



10

6-ブロモ-N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

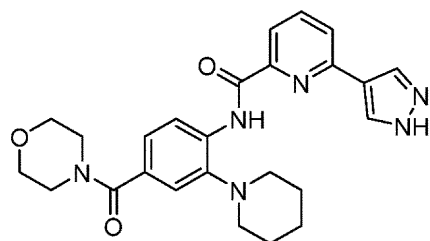
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，89%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 11.13 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 2.0, 0.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.71 (br s, 8H), 2.90 – 2.87 (m, 4H), 1.95 – 1.92 (m, 4H), 1.66 (br s, 2H); LRMS (M+H) m/z 473.70, 475.86

20

【 0 2 7 1 】

実施例 56



30

1-(45)-N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，65%収率。

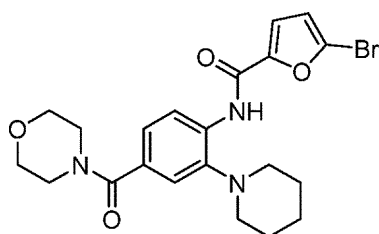
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 12.6 (v br s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 3.71 – 3.67 (m, 8H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 1.84 – 1.77 (m, 4H), 1.63 – 1.54 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 461.77

40

【 0 2 7 2 】

実施例 57

50



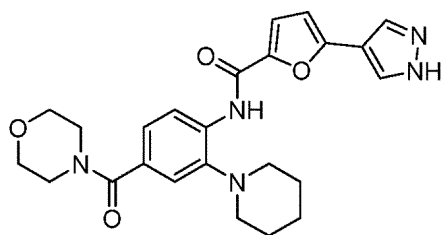
5-ブromo-N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，91%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.67 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 部分的に重複, 1H), 6.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 8H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.66 (br s, 2H); LRMS (M+H) m/z 462.67, 464.80

【0273】

実施例58



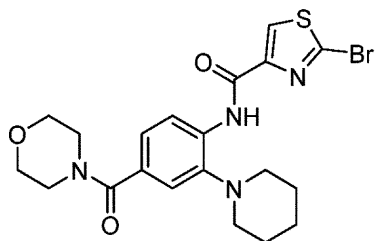
1-46：N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，69%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 12.4 (v br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 8H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 450.81

【0274】

実施例59



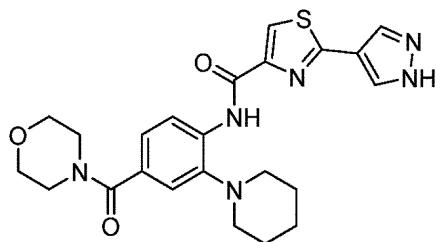
2-ブromo-N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，78%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.44 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 8H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.68 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 479.65, 481.65

【 0 2 7 5 】

実施例60



10

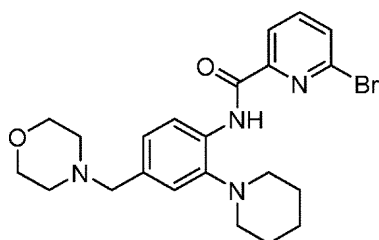
I-47 : N-(4-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，70%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 12.6 (v br s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 8H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 1.91 – 1.84 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 467.65

【 0 2 7 6 】

実施例61



20

6-ブromo-N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

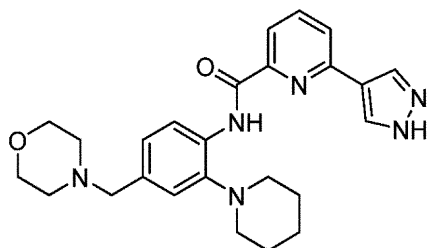
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.8 mmolスケール，56%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.06 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 4H), 1.96 – 1.89 (m, 4H), 1.72 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 459.68

30

【 0 2 7 7 】

実施例62



40

I-48 : N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

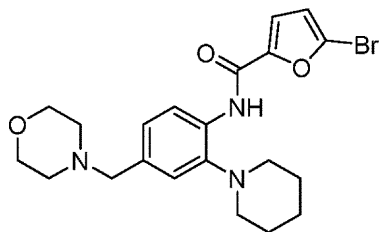
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，40%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.96 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.18 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 4H), 1.84 – 1.76 (m, 4H), 1.93 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 447.74

【 0 2 7 8 】

実施例 63



10

5-ブロモ-N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

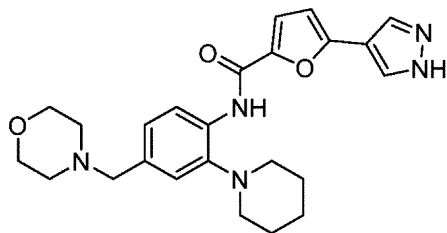
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.8 mmolスケール，45%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.62 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 部分的に重複, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.87 – 2.84 (m, 4H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 1.87 – 1.80 (m, 4H), 1.69 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 448.66

20

【 0 2 7 9 】

実施例 64



30

1-49：N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，22%収率。

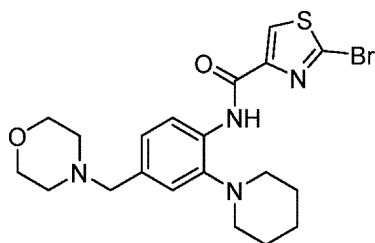
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.62 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.89 – 2.86 (m, 4H), 2.46 – 2.43 (m, 4H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.70 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 436.79

40

【 0 2 8 0 】

実施例 65

50



2-ブromo-N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

10

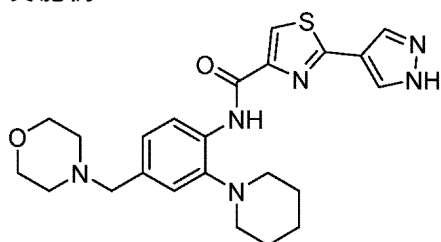
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.8 mmolスケール，76%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.38 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 4H), 2.48 – 2.45 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.68 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 465.66

【0281】

実施例66

20



1-50：N-(4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

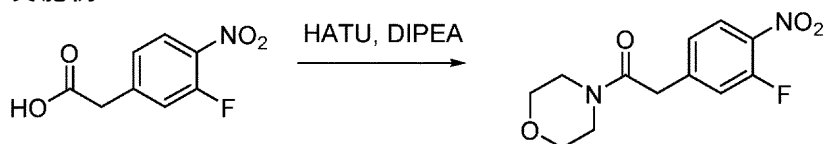
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，18%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 4H), 1.89 – 1.84 (m, 4H), 1.71 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 453.72

30

【0282】

実施例67



40

2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン

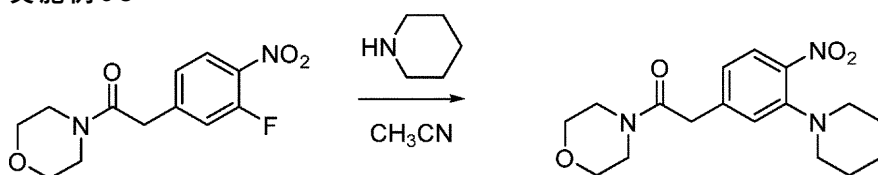
2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸 (995.7 mg, 5 mmol) およびモルホリン (454 μL , 5.25 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に、HATU (2.09 g, 5.5 mmol) および NaHCO_3 (504 mg, 6 mmol) を添加し、溶液を室温で攪拌した。追加のモルホリン (0.2 mL) を、16時間、19時間および20時間で添加した。LC-MSにより観察して23時間で反応を完了させた。溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オンを淡黄色オイルとして得、さらなる精製をせずに用いた。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.05 (dd, $J = 8.1$, 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 6H), 3.50 – 3.47 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 269.50

【 0 2 8 3 】

実施例 68



10

1-モルホリノ-2-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン

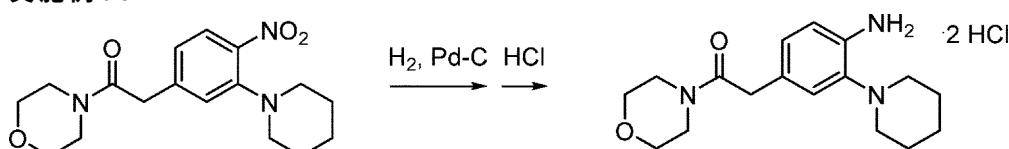
2-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン (約5 mmol) およびピペリジン (543 μL , 5.5 mmol) の CH_3CN (10 mL) 溶液を70°Cで攪拌した。4時間後、追加のピペリジン (0.2 mL) を添加し、LC-MSにより観察して6時間で反応を完了させた。揮発性物質をロータリーエバポレーターにより除去し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物1-モルホリノ-2-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オンを橙褐色粘稠オイル: 1.41 g (85% 2工程通算収率) として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.3$, 1.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 4H), 3.60 – 3.57 (m, 2H), 3.46 – 3.43 (m, 2H), 3.03 – 3.00 (m, 4H), 1.74 – 1.67 (m, 4H), 1.62 – 1.57 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 334.60

【 0 2 8 4 】

実施例 69



30

2-(4-アミノ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン 二塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiの H_2 下、1-モルホリノ-2-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (500 mg, 1.5 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.15 g) のEtOAc (20 mL) 溶液を室温で16時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、1 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空中で除去した。化合物2-(4-アミノ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン 二塩化水素塩を淡黄色粘着性固体: 455 mg (> 99%収率) として得た。

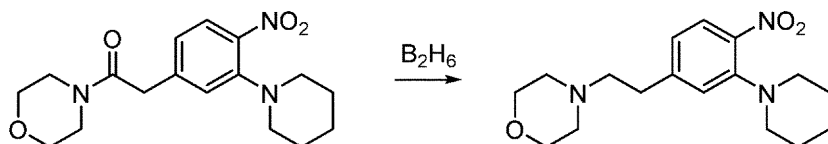
40

^1H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.373 – 3.370 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 8H), 3.57 – 3.53 (m, 4H), 2.18 – 2.10 (m, 4H), 1.84 – 1.76 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 304.56

【 0 2 8 5 】

実施例 70

50



4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリン

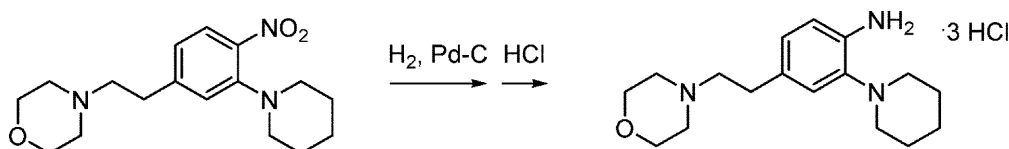
1-モルホリノ-2-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (0.9 g, 2.7 mmol) のTHF (20 mL) 溶液に、 B_2H_6 -THF溶液 (THF中で 1M, 8.1 mL, 8.1 mmol) を室温で添加した。2時間後、LC-MSにより観察して反応を完了させ、 H_2O および1N HCl水溶液 (約5 mL) により失活させた。混合物を室温で18時間攪拌した。THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。水層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で塩基性化し、次いでEtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空で除去した。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、化合物4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリンを橙褐色粘稠オイル：0.68 g (79%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.72 (d, J = 8.3 Hz,

1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.03 – 2.99 (m, 4H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.64 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 320.53

【0286】

実施例71



4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiの H_2 下、4-(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリン (0.68 g, 2.1 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.1 g) のEtOAc (20 mL) 溶液を室温で5時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、1.5 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空で除去した。化合物4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を灰白色泡沫状固体：931 mg (86%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.61 – 7.58(m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.25 (dd,

J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 13.0, 3.7 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 3.39 – 3.29 (m, 部分的に CH_3OH と重複, 6H), 3.20 – 3.14 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 290.55

【0287】

実施例72

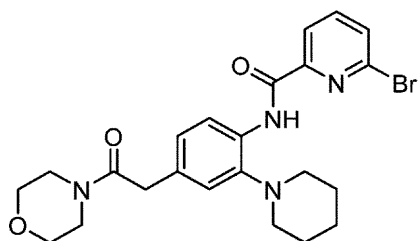
10

20

30

40

50



6-ブロモ-N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

10

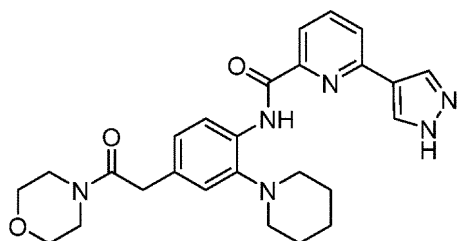
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.4 mmolスケール，91%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.04 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.7$, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.65 (br s, 4H), 3.45 (br s, 4H), 2.88 – 2.84 (m, 4H), 1.96 – 1.88 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 487.61

【0288】

実施例73

20



I-51：N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

30

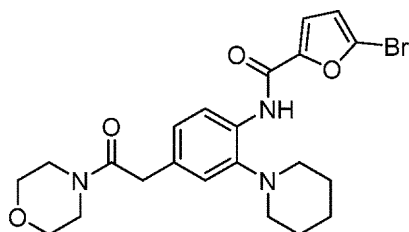
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，58%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.91 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.10 (dd, $J = 7.7$, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.9$, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.68 – 3.65 (m, 4H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 2.87 – 2.84 (m, 4H), 1.82 – 1.75 (m, 4H), 1.61 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 475.76

【0289】

実施例74

40



5-ブロモ-N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

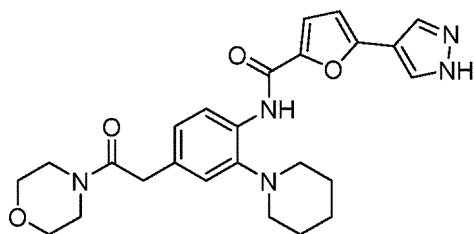
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.4 mmolスケール，88%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.59 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.65 (br s, 4H), 3.49 – 3.42 (m, 4H), 2.86 – 2.83 (m, 4H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.67 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 476.52

【 0 2 9 0 】

実施例 75



10

I-52 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

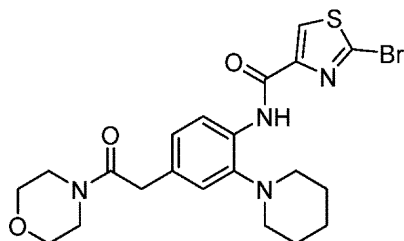
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 56%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.06 (v br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 4H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 2.86 – 2.83 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 464.73

20

【 0 2 9 1 】

実施例 76



30

2-ブロモ-N-(4-(2-モルホリノ-2-オキシエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.4 mmolスケール, 81%収率。

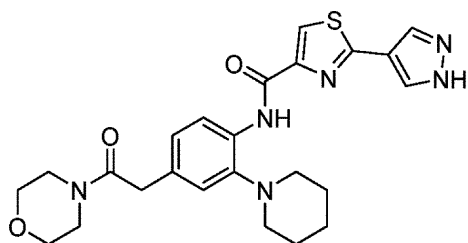
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.36 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.65 (br s, 4H), 3.49 – 3.43 (m, 4H), 2.88 – 2.82 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.67 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 493.59, 495.13

40

【 0 2 9 2 】

実施例 77

50



I-53 : N-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

10

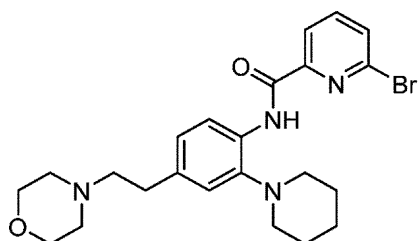
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，37%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.77 (v br s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 – 3.65 (m, 4H), 3.54 – 3.47 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 481.71

【 0 2 9 3 】

実施例78

20



6-ブromo-N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.65 mmolスケール，> 99%収率。

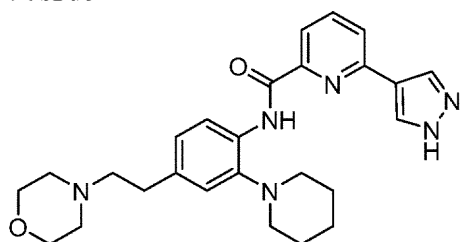
30

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.03 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 2.88 – 2.85 (m, 4H), 2.80 – 2.77 (m, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.59 – 2.56 (m, 4H), 1.9 – 1.89 (m, 4H), 1.68 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 475.52

【 0 2 9 4 】

実施例79

40



I-54 : N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

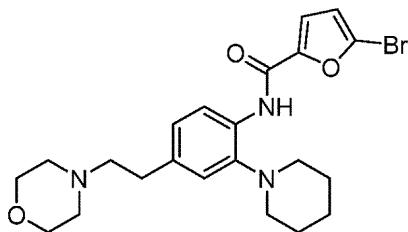
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，53%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.93 (s, 1H), 10.62 (v br s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 2.89 – 2.86 (m, 4H), 2.79 (dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 2H), 2.61 (dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H), 1.83 – 1.76 (m, 4H), 1.62 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 461.75

【 0 2 9 5 】

実施例80



10

5-ブロモ-N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

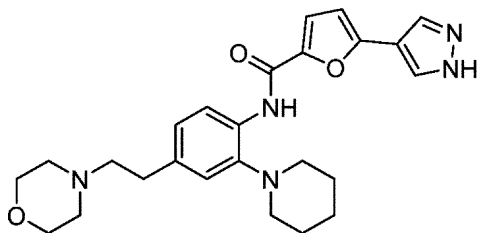
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.65 mmolスケール，89%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.58 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 2.86 – 2.83 (m, 4H), 2.80 – 2.76 (m, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 6H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.68 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 462.57

20

【 0 2 9 6 】

実施例81



30

1-55：N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，34%収率。

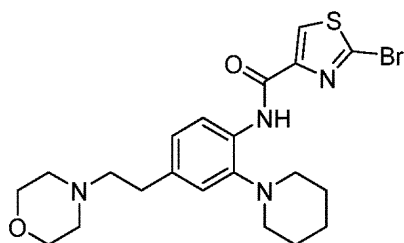
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.47 (v br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 部分的に CHCl_3 と重複, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.88 – 2.85 (m, 4H), 2.77 (dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz, 2H), 2.60 (dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 450.77

40

【 0 2 9 7 】

実施例82

50



2-ブロモ-N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

10

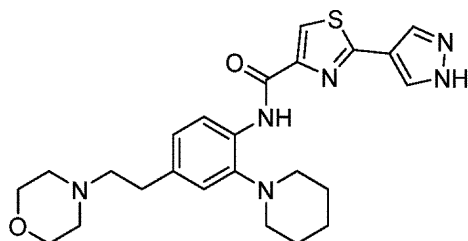
化合物を一般手順(A)に従って調製した：0.65 mmolスケール，81%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.34 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.35 (br dd, $J = 12.2, 12.2$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 13.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 4H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.82 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.68 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 479.56

【0298】

実施例83

20



I-60：N-(4-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

30

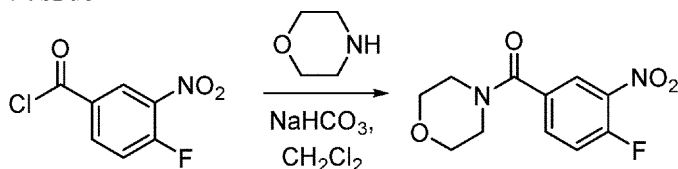
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，73%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.12 (v br s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.02 – 6.99 (m, 3H), 3.78 – 3.74 (m, 4H), 2.88 – 2.85 (m, 4H), 2.79 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 2H), 2.63 (dd, $J = 9.9, 6.0$ Hz, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.71 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 467.60

【0299】

実施例84

40



(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)(モルホリノ)メタノン

4-フルオロ-3-ニトロベンゾイル クロリド (5 g, 24.56 mmol) および NaHCO_3 (2.27 g, 27 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に、氷浴冷却しながらモルホリン (2.23 mL, 25.8 mmol) を添加した。30分後、氷浴をはずして、混合物を室温で16時間攪拌した。LC-MSにより観察して反応を完了させ、飽和 NH_4Cl 水溶液 (約40 mL) の添加により失活させた。EtOAc (約20 mL) で水層を抽出し、飽和 NH_4Cl 水溶液で再度洗浄した。合わせ

50

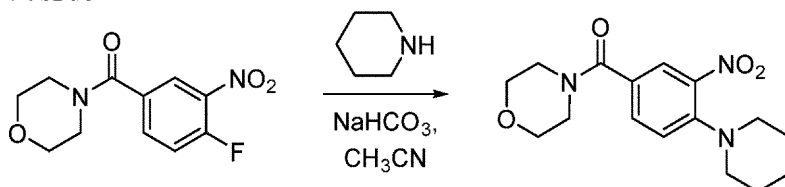
た有機層を、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空で除去した。化合物(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)(モルホリノ)メタノンを鮮やかな黄色固体として得、さらなる精製をせずに用いた：5.93 g (95% 収率) として得た。

^1H NMR

(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.15 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.5, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 10.3, 8.5$ Hz, 1H), 3.79 – 3.41 (m, 8H); LRMS (M+H) m/z 255.25

【0300】

実施例85



10

モルホリノ(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン

(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)(モルホリノ)メタノン (5.93 g, 23.3 mmol)、 NaHCO_3 (2.16 g, 25.6 mmol) およびピペリジン (2.42 mL, 24.5 mmol) の CH_3CN (45 mL) 溶液を、70°Cで撹拌した。2時間後、LC-MSにより観察して反応を完了させた。揮発性物質をロータリーエバポレーターにより除去し、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た。化合物モルホリノ(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノンを鮮やかな橙黄色固体：6.46 g (82% 収率) として得た。

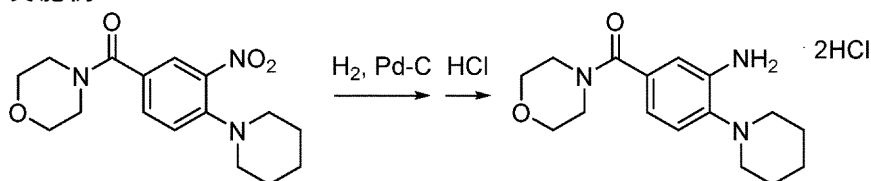
20

^1H NMR

(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.730 – 3.63 (m, 8H), 3.11 – 3.07 (m, 4H), 1.75 – 1.60 (m, 6H); LRMS (M+H) m/z 320.48

【0301】

実施例86



30

(3-アミノ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン 二塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiの H_2 下、モルホリノ(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン (2.55 g, 8 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で4時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、5 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、溶媒を真空で除去した。化合物(3-アミノ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)(モルホリノ)メタノン 二塩化水素塩を灰白色泡沫状固体：2.9 g (> 99% 収率) として得た。

40

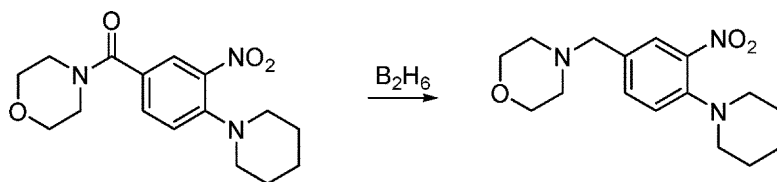
^1H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.19

(dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.79 – 3.62 (m, 8H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 2.09 – 2.00 (m, 4H), 1.82 – 1.74 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 290.54

【0302】

実施例87

50



4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)モルホリン

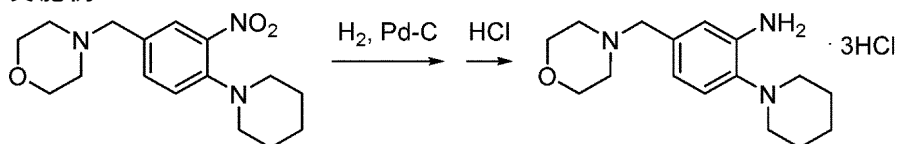
モルホリノ(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン (3.91 g, 12.2 mmol) のTHF (25 mL) 溶液に、 B_2H_6 -THF溶液 (THF中で 1M, 36.7 mL, 36.7 mmol) を、氷浴冷却しながら30分かけて滴加した。反応を室温で2時間継続し、LC-MSにより観察して反応を完了させた。それを1N HCl水溶液 (15 mL) で失活させ、混合物を室温で20時間攪拌した。THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。水層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で塩基性化し、次いでEtOAc (80 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空で除去した。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、化合物4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)モルホリンを鮮やかな橙色オイルとして得、さらなる精製をせずに用いた。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J =

8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.01 – 2.98 (m, 4H), 2.44 – 2.41 (m, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 4H), 1.62 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 306.54

【0303】

実施例88



4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

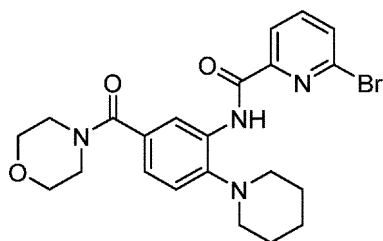
Parr社のフラスコ中で、30 psiの H_2 下、4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)ベンジル)モルホリン (約12.2 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で17時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、10 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、MeOH (約10 mL) の添加後に流動性の固体を形成した。沈殿物を濾過により集めて、EtOAc-MeOH (<5%) で洗浄し、さらに真空で乾燥させた。化合物4-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン三塩化水素塩を白色固体：4.03 g (86% 2工程通算収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 13.2, 3.7 Hz, 2H), 3.86 (ddd, J = 13.2, 11.8, 2.3 Hz, 3H), 3.45 – 3.41 (m, 4H), 3.34 – 3.19 (m, 部分的に CH_3OH と重複, 4H), 2.10 – 2.02 (m, 4H), 1.82 – 1.75 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 276.47

【0304】

実施例89



6-ブロモ-N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

10

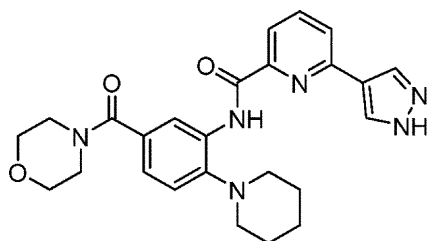
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，90%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.02 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 8H), 2.90 – 2.87 (m, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 4H), 1.74 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 473.59, 475.81

【 0 3 0 5 】

実施例90

20



I-57：N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

30

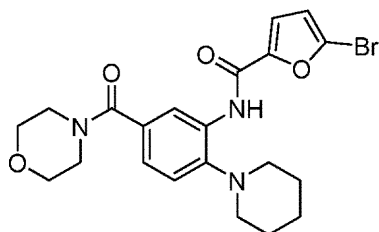
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，59%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.96 (s, 1H), 9.86 (v br s, 1H), 8.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.16 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 部分的に CHCl_3 と重複, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.80 – 3.61 (m, 8H), 2.90 – 2.87 (m, 4H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.62 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 461.75

【 0 3 0 6 】

実施例91

40



5-ブロモ-N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

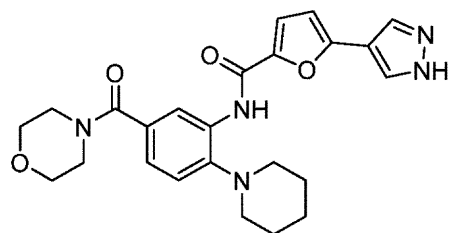
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，93%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.55 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 1.6, 0.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.77 – 3.58 (m, 8H), 2.88 – 2.85 (m, 4H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 462.59, 464.70

【 0 3 0 7 】

実施例 92



10

I-58 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

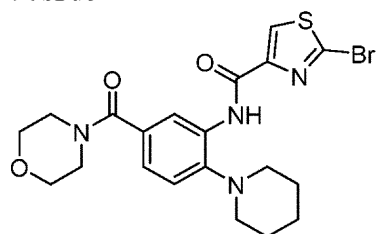
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，51%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.38 (v br s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.23 – 7.22 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.60 (m, 8H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 1.87 – 1.80 (m, 4H), 1.71 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 450.72

20

【 0 3 0 8 】

実施例 93



30

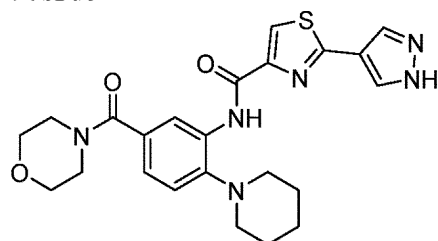
2-ブロモ-N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，59%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.33 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 3.81 – 3.56 (m, 8H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 1.91 – 1.84 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 479.58, 481.66

【 0 3 0 9 】

実施例 94



40

I-59 : N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

50

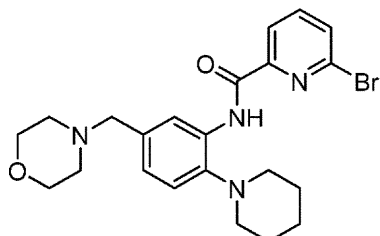
ール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，68%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.09 (v br s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 – 3.60 (m, 8H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.73 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 467.70

【 0 3 1 0 】

実施例95



10

6-ブromo-N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

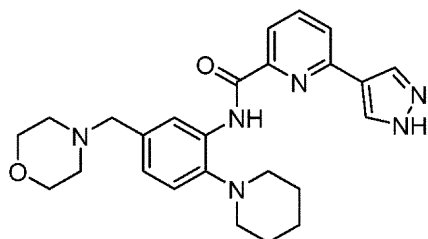
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，68%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.98 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 4H), 3.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.06 – 3.01 (m, 2H), 2.94 – 2.90 (m, 4H), 2.00 – 1.92 (m, 4H), 1.73 – 1.65 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 459.60

20

【 0 3 1 1 】

実施例96



30

I-60：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，35%収率。

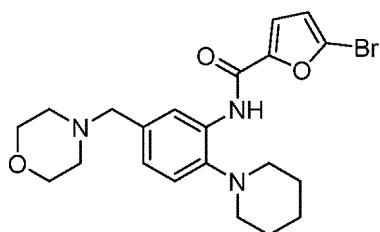
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.00 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.88 – 2.85 (m, 4H), 2.51 – 2.48 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 4H), 1.60 – 1.53 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 447.76

40

【 0 3 1 2 】

実施例97

50



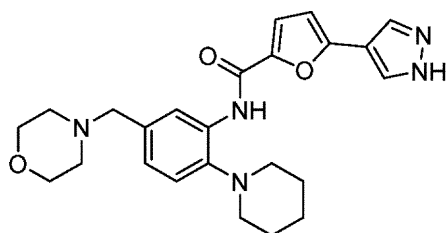
5-ブロモ-N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，99%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.67 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.86 – 2.82 (m, 4H), 2.51 – 2.48 (m, 4H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 448.58

【 0 3 1 3 】

実施例98



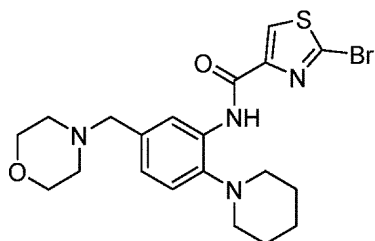
1-61：N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，71%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.46 (v br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.86 – 2.84 (m, 4H), 2.50 – 2.47 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.69 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 436.75

【 0 3 1 4 】

実施例99



2-ブロモ-N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，84%収率。

10

20

30

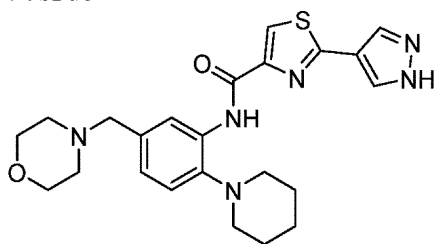
40

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.35 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (br d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.33 (br d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 6H), 1.91 – 1.84 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 465.57

【 0 3 1 5 】

実施例100



10

I-62 : N-(5-(モルホリノメチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

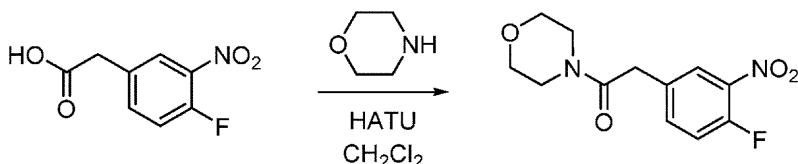
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，68%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.90 (v br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.088 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 2.51 – 2.48 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 453.65

20

【 0 3 1 6 】

実施例101



30

2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン

HATU (10.4 g, 27.5 mmol) および NaHCO_3 (2.52 g, 30 mmol) を、2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)酢酸 (4.97 g, 24.96 mmol) およびモルホリン (2.27 mL, 26.2 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液に添加し、得られた溶液を室温で攪拌した。追加のモルホリン (約0.5 mL) を48時間で添加した。66時間で、LC-MSにより観察して反応を完了させた。溶媒を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、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た。生成物を有する画分を合わせて、濃縮し、 EtOAc に再溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄して、次いで、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を真空で除去した。化合物2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オンを褐色オイルとして得、次の反応にそのまま用いた。

40

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ ^1H NMR (300

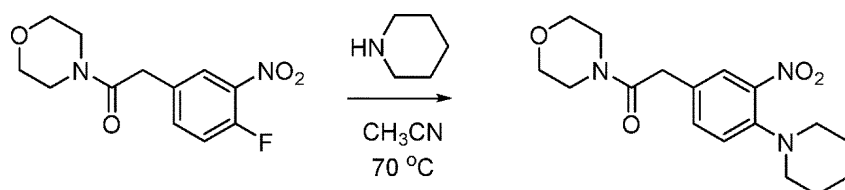
MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.94 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.6, 4.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 部分的に CHCl_3 と重複, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.71 – 3.66 (m, 6H), 3.53 – 3.50 (m, 2H); LRMS (M+H)

m/z 269.40

【 0 3 1 7 】

実施例102

50



1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン

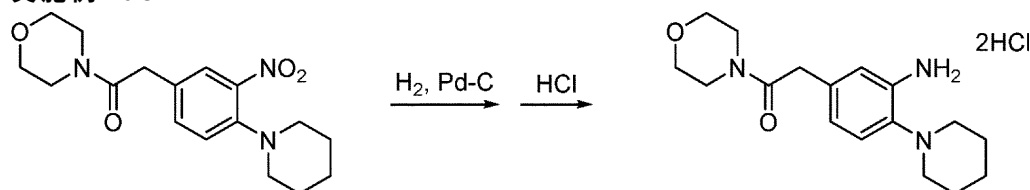
2-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン (約25 mmol)、ピペリジン (2.6 mL, 26.2 mmol) およびNaHCO₃ (2.31 g, 27.5 mmol) のCH₃CN (50 mL) 溶液を、70°Cで攪拌した。3時間後、追加のピペリジン (約0.5 mL) を添加し、LC-MSにより観察して22時間で反応を完了させた。揮発性物質を真空で除去し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物モルホリノ(4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン(9 g (> 99%収率))として得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H),

7.35 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 8H), 3.50 – 3.47 (m, 2H), 3.02 – 2.99 (m, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 4H), 1.62 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 334.57

【0318】

実施例103



2-(3-アミノ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン 二塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiのH₂下、1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (4 g, 12 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (100 mL) 溶液を室温で3時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、5 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、MeOHおよびEtOHの添加後に流動性の固体を形成した。沈殿物を濾過により集めて、EtOAc-EtOH (<5%) で洗浄し、さらに真空で乾燥させた。化合物2-(3-アミノ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン 二塩化水素塩を白色固体：1.9 gとして得た。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.47 (dd, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.10

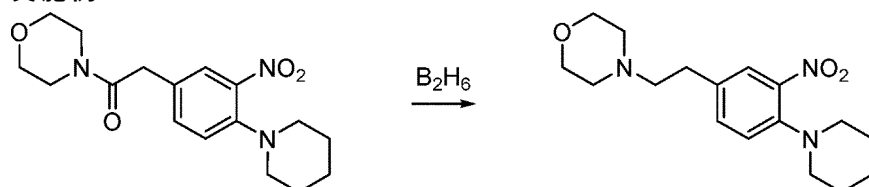
– 7.06 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 8H), 3.35 – 3.30 (m, 部分的にCH₃OHと重複, 4H),

2.02 – 1.94 (m, 4H), 1.79 – 1.75 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 304.57

追加の生成物を、溶媒の除去後の濾液から90%の総収率で灰白色固体：2.18 gとして得た。

【0319】

実施例104



10

20

30

40

50

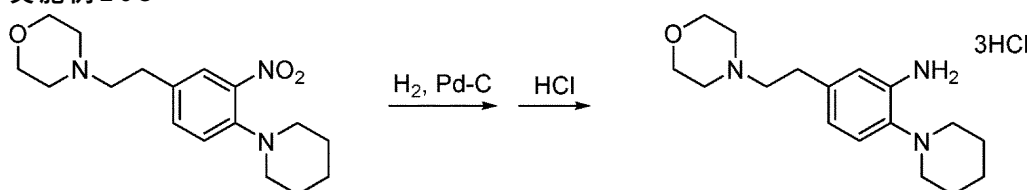
4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリン

1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (5 g, 15 mmol) のTHF (60 mL) 溶液に、 B_2H_6 -THF溶液 (THF中で 1M, 45 mL, 45 mmol) を、氷浴冷却しながら10分かけて滴加した。反応を室温で2時間継続し、LC-MSにより観察して反応を完了させた。それを1N HCl水溶液 (20 mL) で失活させ、室温で終夜撹拌した。追加の1N HCl水溶液 5 mLを添加し、室温で撹拌し続け、次いで30°Cで終夜撹拌した。THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。水層を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、次いでEtOAc (80 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を真空で除去した。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、化合物4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリンを橙色オイル：3.52 g (73%収率) として得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 2.99 – 2.96 (m, 4H), 2.80 – 2.74 (m, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 2H), 2.53 – 2.50 (m, 4H), 1.74 – 1.67 (m, 4H), 1.61 – 1.54 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 320.59

【0320】

実施例105



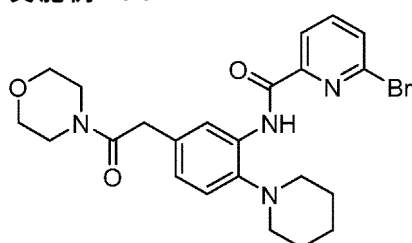
5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiのH₂下、モルホリノ(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタノン (3.52 g, 11 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.2 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で18時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、10 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、流動性の固体を形成した。沈殿物を濾過により集めて、EtOAcで洗浄し、真空で乾燥させた。化合物5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を白色固体：4.4 g (> 99%収率) として得た。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.61 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 6H), 3.25 (ddd, *J* = 12.2, 12.2, 3.8 Hz, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 4H), 1.82 – 1.74 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 290.52

【0321】

実施例106



6-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリ

ンアミド

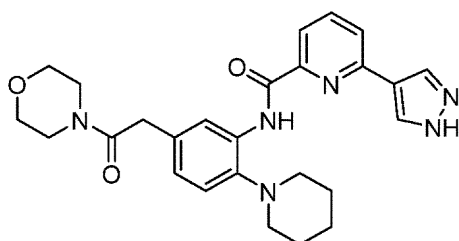
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，75%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.11 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9$, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 4H), 3.56 – 3.48 (m, 4H), 2.87 – 2.84 (m, 4H), 1.96 – 1.88 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 487.69, 489.89

【0322】

実施例107

10



1-63：N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

20

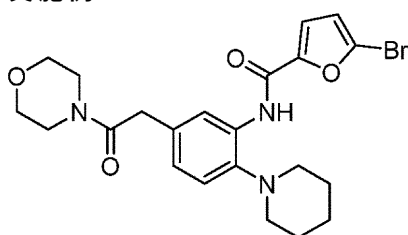
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，42%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.00 (s, 1H), 10.23 (v br s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.13 (dd, $J = 7.7$, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.9$, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.2$, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.59 – 3.52 (m, 4H), 2.85 – 2.81 (m, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 475.80

【0323】

実施例108

30



5-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，72%収率。

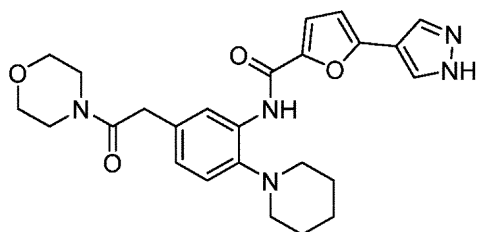
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.67 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.02 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.67 – 3.64 (m, 4H), 3.57 – 3.48 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 4H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.68 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 476.67, 478.91

40

【0324】

実施例109

50



I-64 : N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

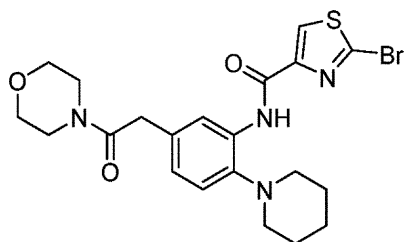
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，44%収率。

10

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.90 (v br s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.88 – 7.86 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.67 (br s, 4H), 3.60 – 3.49 (m, 4H), 2.84 – 2.80 (m, 4H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 464.78

【0325】

実施例110



20

2-ブromo-N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

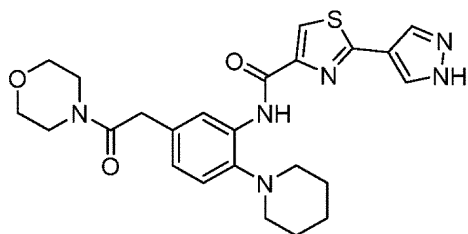
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，80%収率。

30

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.43 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 4H), 3.57 – 3.51 (m, 4H), 2.86 – 2.82 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 493.65, 495.76

【0326】

実施例111



40

I-65 : N-(5-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

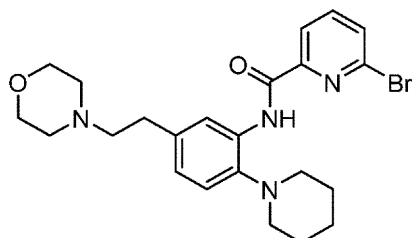
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，47%収率。

50

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.06 (v br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.69 (br s, 4H), 3.62 – 3.52 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 481.80

【 0 3 2 7 】

実施例 112



10

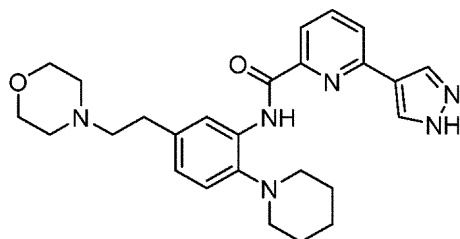
6-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，98%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.14 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 3.78 – 3.74 (m, 4H), 2.86 – 2.82 (m, 6H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 4H), 1.95 – 1.88 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 473.70

20

【 0 3 2 8 】

実施例 113



30

1-66：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，49%収率。

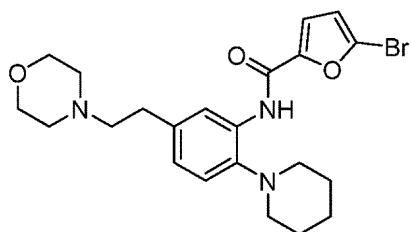
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.02 (s, 1H), 10.24 (v br s, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.87 – 2.81 (m, 6H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 1.82 – 1.75 (m, 4H), 1.62 – 1.54 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 461.82

40

【 0 3 2 9 】

実施例 114

50



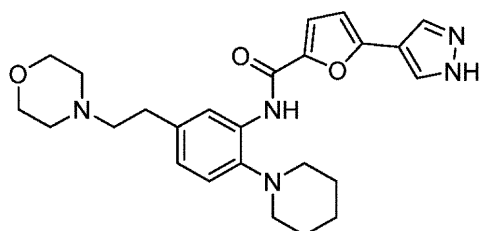
5-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール, > 99%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.71 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.77 – 3.73 (m, 4H), 2.84 – 2.78 (m, 6H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 462.67

【0330】

実施例115



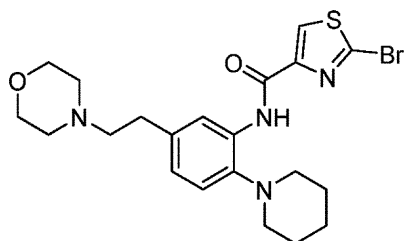
1-67：N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 71%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.54 (v br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.27 – 7.26 (m, 部分的にCHCl₃と重複, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.86 – 2.79 (m, 6H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.69 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 450.78

【0331】

実施例116



2-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール, > 99%収率。

10

20

30

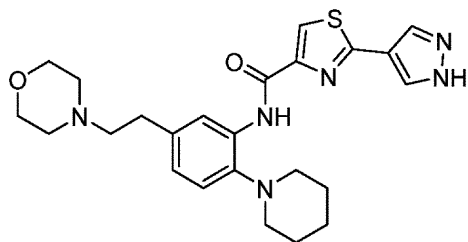
40

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.47 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.85 – 2.78 (m, 6H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 479.66

【0332】

実施例117



10

I-68 : N-(5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

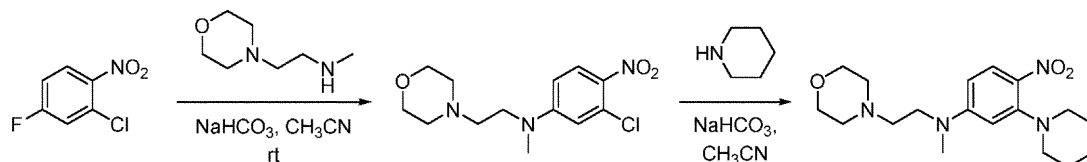
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 35%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.60 (s, 1H), 9.97 (v br s, 1H), 8.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 3H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 – 3.74 (m, 4H), 2.87 – 2.80 (m, 6H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 4H), 1.69 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 467.67

20

【0333】

実施例118



30

N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリン

2-クロロ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (3.51 g, 20 mmol)、 NaHCO_3 (1.85 g, 22 mmol) およびN-メチル-2-モルホリノエタン-1-アミン (2.94 g, 20.4 mmol) の CH_3CN (40 mL) 溶液を、室温で攪拌した。16時間後、LC-MSにより観察して反応を完了させた。粗反応混合物に、 NaHCO_3 (1.85 g, 22 mmol) およびピペリジン (2.17 mL, 22 mmol) を添加し、反応を、残された出発物質が約4%となるまで70℃で、次いで75℃で合計6日間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去し、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た。化合物N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリンを橙色粘稠オイル：5.55 g (80% 2工程通算収率) として得た。

40

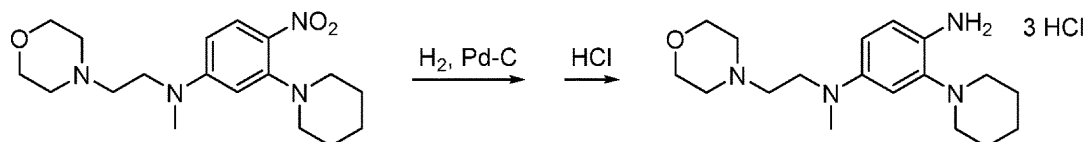
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ

8.05 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 4H), 3.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.03 – 3.00 (m, 4H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 349.61

【0334】

実施例119

50



N1-メチル-N1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピペリジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン 三塩化水素塩

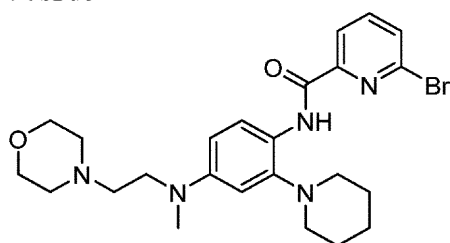
Parr社のフラスコ中で、30 psiのH₂下、N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリン (5.55 g, 16 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で20時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、12 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、EtOH (<5 mL) の添加後、流動性の固体を形成した。沈殿物を濾過により集めて、EtOAc-EtOH (<5%) で洗浄し、真空で乾燥させた。化合物N1-メチル-N1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピペリジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン 三塩化水素塩を灰白色固体：5.96 g (87%収率) として得た。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.35 (d,

J = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 6H), 3.60 – 3.44 (m, 6H), 3.42 – 3.28 (m, 部分的にCH₃OHと重複, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 318.44

【0335】

実施例120



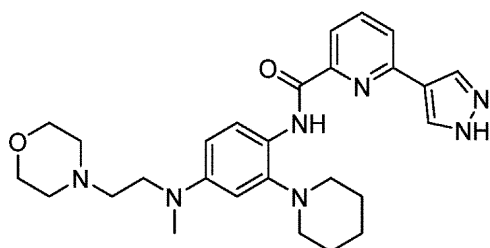
6-ブromo-N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール, 98%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.83 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 6H), 1.96 – 1.88 (m, 4H), 1.68 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 504.22

【0336】

実施例121



10

20

30

40

50

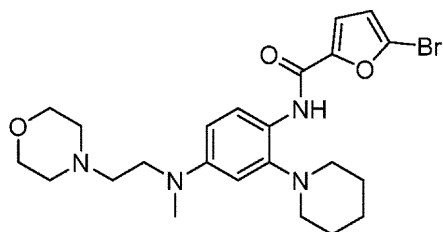
I-69 : N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，27%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.75 (s, 1H), 9.93 (v br s, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.16 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.56 – 6.52 (m, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.90 – 2.86 (m, 4H), 2.58 – 2.51 (m, 6H), 1.83 – 1.75 (m, 4H), 1.63 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 490.35

【0337】

実施例122



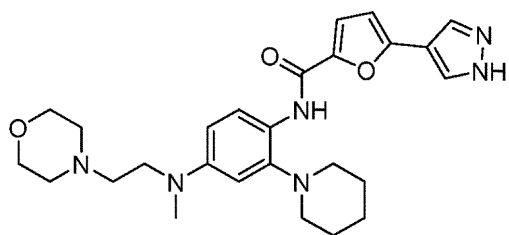
5-ブromo-N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，60%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.33 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.86 – 2.83 (m, 4H), 2.57 – 2.51 (m, 6H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 493.23

【0338】

実施例123



I-70 : N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，38%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.10 (v br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.56 – 6.51 (m, 3H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 6H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 479.32

【0339】

実施例124

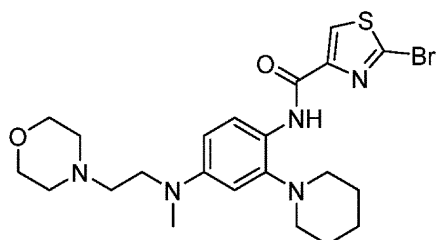
10

20

30

40

50



2-ブロモ-N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

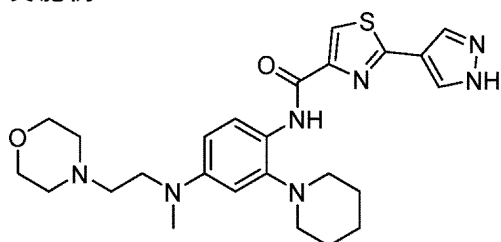
10

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，> 99%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.12 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.87 – 2.83 (m, 4H), 2.57 – 2.50 (m, 6H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.66 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 510.20

【0340】

実施例125



20

1-71: N-(4-(メチル(2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

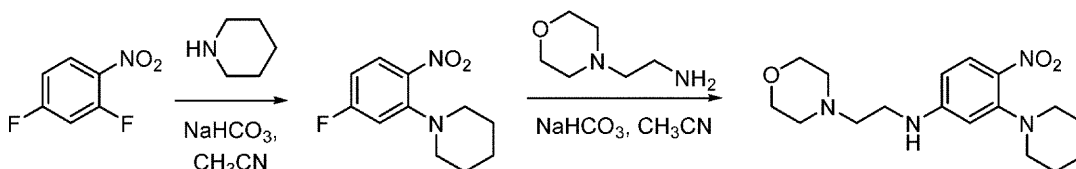
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，15%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.29 (s, 1H), 9.90 (v br s, 1H), 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.06 (dd, J = 3.3, 0.5 Hz, 1H), 6.56 – 6.51 (m, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.90 – 2.87 (m, 4H), 2.58 – 2.51 (m, 6H), 1.90 – 1.83 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 496.31

30

【0341】

実施例126



40

N-(2-モルホリノエチル)-4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリン

2,4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼン (2.39 g, 15 mmol) およびNaHCO₃ (1.39 g, 16.5 mmol) のCH₃CN (30 mL) 溶液に、ピペリジン (1.51 mL, 15.3 mmol) を滴加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この溶液に、NaHCO₃ (1.32 g, 15.75 mmol) および2-モルホリノエタン-1-アミン (2.0 mL, 15.3 mmol) を添加し、残された出発物質が15%未満となるまで、反応を70℃で、次いで75℃で合計11日間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターにより除去し、生成物をシリカゲルカラムクロマト

50

グラフィーにより精製した。化合物1-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)ピペリジンを橙色粘稠オイル：4.25 g (85% 2工程通算収率) として得た。

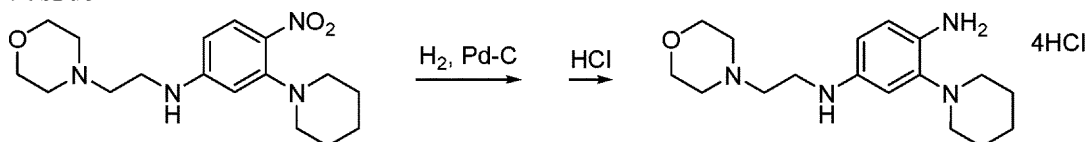
^1H NMR (300 MHz,

クロロホルム- d) δ 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 3.03 – 2.99 (m, 4H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 4H), 1.80 – 1.72 (m, 4H), 1.64 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 335.57

位置化学は、1D-NOESY実験により決定した：NHとPh上の2個のプロトンとの間にNOEが観測された。

【0342】

実施例127



N1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピペリジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン 四塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、35 psiの H_2 下、N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-ニトロ-3-(ピペリジン-1-イル)アニリン (4.25 g, 12.7 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で17時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、15 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、揮発性物質を真空で除去した。化合物N1-(2-モルホリノエチル)-3-(ピペリジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン 四塩化水素塩を褐色固体：6 g (> 99%収率) として得た。

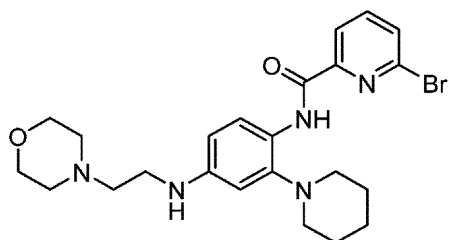
^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.35 – 7.32 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz,

1H), 4.12 – 3.93 (m, 4H), 3.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.73 – 3.70 (m, 4H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.32 – 3.23 (m, 部分的に CH_3OH と重複, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 2H);

LRMS (M+H) m/z 305.76

【0343】

実施例128



6-ブロモ-N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール, 68%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 10.82 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.70 – 3.66 (m, 1H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 4H), 2.66 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 4H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.67 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 488.66

10

20

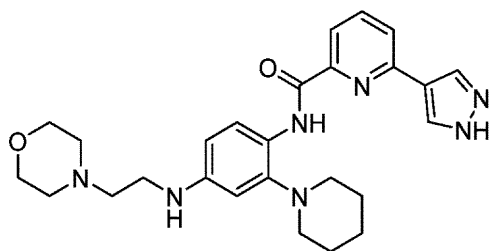
30

40

50

【 0 3 4 4 】

実施例129



10

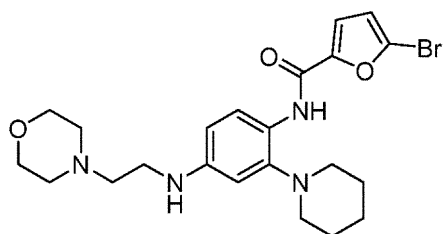
1-72 : N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，54%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.75 (s, 1H), 10.03 (v br s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.16 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.48 – 6.44 (m, 2H), 4.26 (br s, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 4H), 3.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 4H), 2.65 – 2.62 (m, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 4H), 1.81 – 1.74 (m, 4H), 1.60 – 1.52 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 476.90

【 0 3 4 5 】

実施例130



20

5-ブロモ-N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

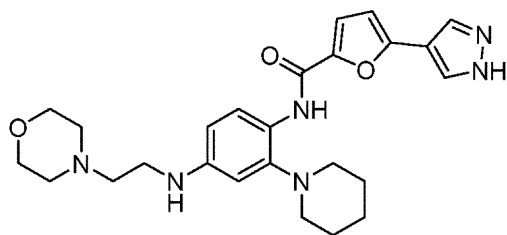
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，60%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.32 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.48 – 6.45 (m, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.70 – 3.67 (m, 1H), 3.16 (dd, *J* = 6.6, 5.1 Hz, 2H), 2.85 – 2.82 (m, 4H), 2.64 (dd, *J* = 6.6, 5.1 Hz, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.68 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 477.54

30

【 0 3 4 6 】

実施例131



40

1-73 : N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

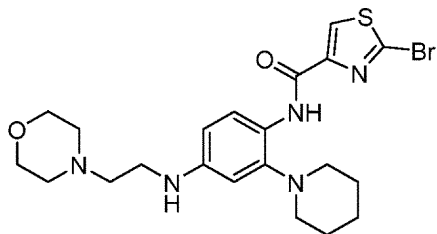
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，63%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.57 (v br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.19 – 3.15 (m, 2H), 2.87 – 2.84 (m, 4H), 2.66 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 4H), 1.85 – 1.77 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 465.86

【 0 3 4 7 】

実施例 132



10

2-ブロモ-N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

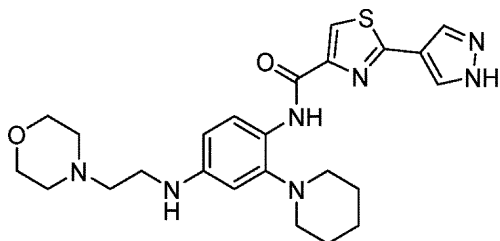
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール，68%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.11 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.69 – 3.67 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 2H), 2.86 – 2.82 (m, 4H), 2.64 (dd, $J = 6.6, 5.1$ Hz, 2H), 2.50 – 2.47 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 494.59

20

【 0 3 4 8 】

実施例 133



30

1-74：N-(4-((2-モルホリノエチル)アミノ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

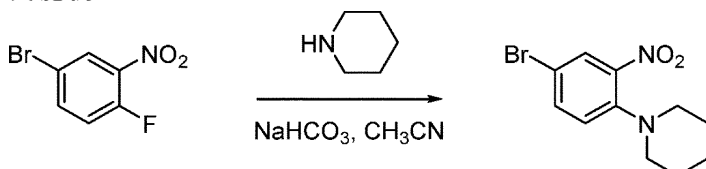
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，45%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.73 (br s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 3H), 6.48 – 6.43 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 4H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.70 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 482.88

40

【 0 3 4 9 】

実施例 134



50

1-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)ピペリジン

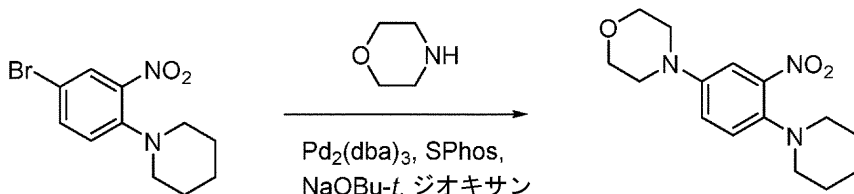
4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (6.6 g, 30 mmol)、NaHCO₃ (2.65 g, 31.5 mmol) およびピペリジン (3.02 mL, 30.6 mmol) のCH₃CN (60 mL) 溶液を室温で22時間攪拌した。揮発性物質をロータリーエバポレーターにより除去し、残渣をCH₂Cl₂ (100 mL) で懸濁した。固体を濾去し、CH₂Cl₂で洗浄した。濾液を集めて、溶媒を真空中で除去した。化合物1-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)ピペリジンを橙色オイル：8.53 g (> 99%収率) として得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.01 – 2.98 (m, 4H), 1.74 – 1.66 (m, 4H), 1.65 – 1.57 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 285.29, 287.23

10

【0350】

実施例135



20

4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)モルホリン

1-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)ピペリジン (2.85 g, 10 mmol)、モルホリン (1.73 mL, 20 mmol)、Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0.3 mmol)、S-Phos (246 mg, 0.6 mmol) およびNaOtBu^t (1.35 g, 14 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液を、3回、脱気して窒素を戻して満たした。次いで、溶液を100°Cで4時間、窒素下で攪拌した。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、MeOHで洗浄した。濾液を集めて、溶媒を真空中で除去した。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、4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)モルホリンを赤褐色粘稠オイル：2.9 g (> 99%収率) として提供した。

¹H NMR

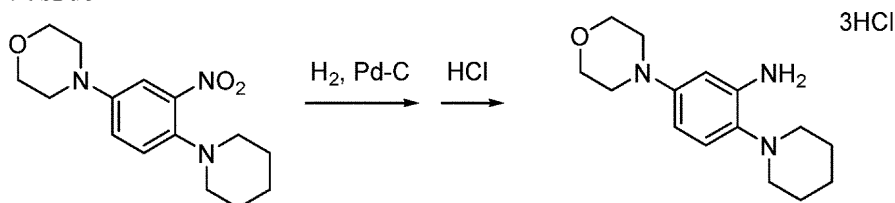
(300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.24 (d, *J* = 3.0, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 4H), 3.13 – 3.10 (m, 4H), 2.93 – 2.89 (m, 4H), 1.73 – 1.66 (m, 4H), 1.58 – 1.52 (m, 2H);

LRMS (M+H) *m/z* 292.49

30

【0351】

実施例136



40

5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、35 psiのH₂下、4-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)モルホリン (2.9 g, 10 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で18時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcおよびMeOHで洗浄した。濾液を、10 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、揮発性物質を真空中で

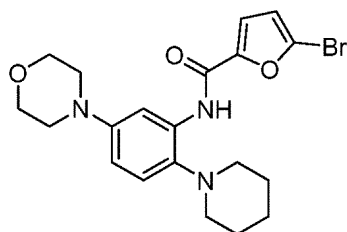
50

除去した。粗油状物質をEtOAc-MeOH（〈5%）-EtOH（〈10%）に懸濁し、流動性の固体を形成するまでよく混合した。沈殿を濾過により集めて、EtOAcで洗浄し、真空で乾燥した。化合物5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を灰緑色固体：2.45 g（66%収率）として得た。

^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.70–7.61 (m, 1H), 7.19–7.03 (m, 2H), 4.06–3.98 (m, 2H), 3.89–3.86 (m, 2H), 3.63–3.52 (m, 6H), 3.10–3.06 (m, 2H), 2.13–2.09 (m, 4H), 2.05–1.99 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 262.49

【0352】

実施例137

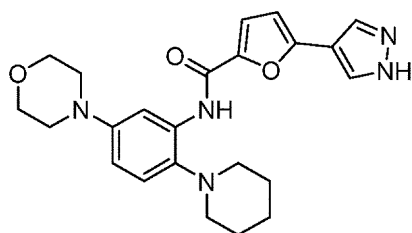


5-ブromo-N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド 化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，62%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 9.83 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 4H), 3.19–3.16 (m, 4H), 2.82–2.78 (m, 4H), 1.85–1.77 (m, 4H), 1.70–1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 434.55, 436.85

【0353】

実施例138



1-25：N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，50%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 10.43 (br s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.87–3.84 (m, 4H), 3.21–3.17 (m, 4H), 2.87–2.79 (m, 4H), 1.85–1.78 (m, 4H), 1.70–1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 422.66

【0354】

実施例139

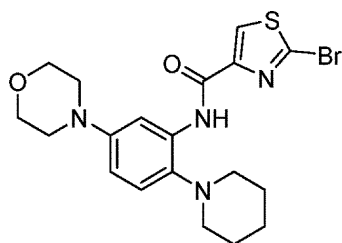
10

20

30

40

50

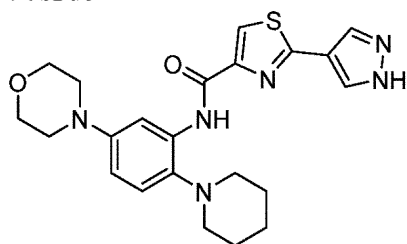


2-ブロモ-N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，60%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.58 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 4H), 3.20 – 3.17 (m, 4H), 2.82 – 2.79 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 451.39, 453.65

【 0 3 5 5 】

実施例 140



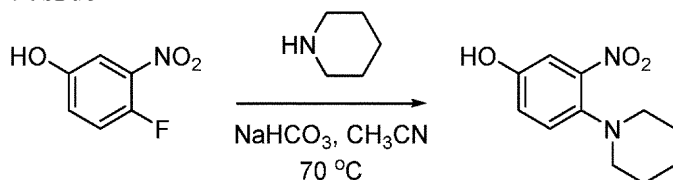
I-26: N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，54%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.71 (s, 1H), 10.30 (v br s, 1H), 8.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.22 – 3.18 (m, 4H), 2.86 – 2.82 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.70 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 439.61

【 0 3 5 6 】

実施例 141



3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェノール

4-フルオロ-3-ニトロフェノール (4.71 g, 30 mmol)、 NaHCO_3 (2.65 g, 31.5 mmol) およびピペリジン (3.02 mL, 30.6 mmol) の CH_3CN (50 mL) 溶液を、未反応で残された出発物質が2%未満となるまで、70°Cで13日間攪拌した。揮発性物質を真空で除去し、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た。化合物3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェノールを赤褐色オイル：6.6 g (> 99%収率)として得た。

10

20

30

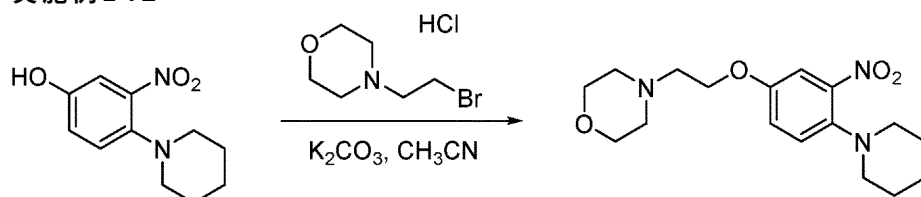
40

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 4H), 1.73 – 1.64 (m, 4H), 1.58 – 1.52 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 223.41

【0357】

実施例142



4-(2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン

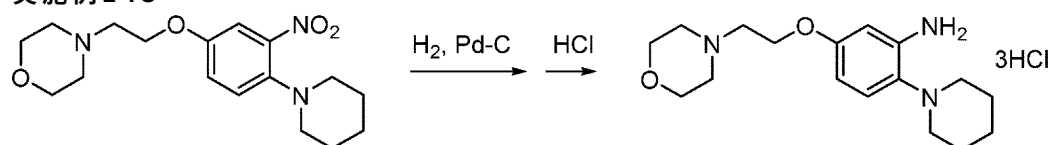
3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェノール (2.22 g, 10 mmol)、4-(2-ブロモエチル)モルホリン 塩化水素塩 (2.89 g, 10.5 mmol) および K_2CO_3 (3.04 g, 22 mmol) の CH_3CN (20 mL) 溶液を、LC-MSにより観察して反応が完了するまで、室温で30分間、次いで 35°C で15時間、次いで 50°C で合計5日間、攪拌した。追加の4-(2-ブロモエチル)モルホリン 塩化水素塩 (2日目に1 g, および4日目に0.6 g) および K_2CO_3 (4日目に276 mg) を、反応の経過中に添加した。次いで、溶媒を真空で除去し、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た。化合物4-(2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェノキシ)エチル)モルホリンを赤褐色粘稠オイル：1.70 g (51%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.28 (dd, $J = 2.9,$

0.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 2.93 – 2.89 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.58 – 2.55 (m, 4H), 1.734 – 1.66 (m, 4H), 1.59 – 1.51 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 336.51

【0358】

実施例143



5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、35 psiの H_2 下、4-(2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン (1.7 g, 5 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (30 mL) 溶液を室温で22時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、5 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、揮発性物質を真空で除去した。粗固体をEtOAc-EtOH (<5%) に懸濁し、流動性の固体を形成するまでよく混合した。沈殿を濾過により集めて、EtOAcで洗浄し、真空で乾燥した。化合物5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を灰白色固体：2.01 g (96%収率) として得た。

10

20

30

40

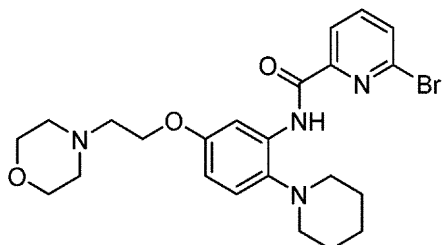
50

^1H NMR (300 MHz,

メタノール- d_4) δ 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.45 – 4.42 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.88 (td, $J = 13.2, 12.6, 2.4$ Hz, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.54 (m, 6H), 3.38 – 3.28 (m, 部分的に CH_3OH と重複, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 4H), 1.86 – 1.77 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 306.45

【 0 3 5 9 】

実施例 144



10

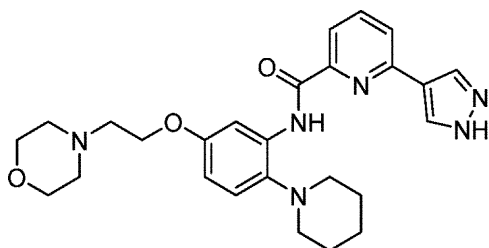
6-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール, > 99%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 11.28 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 2.84 – 2.80 (m, 6H), 2.61 – 2.58 (m, 4H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 489.67

20

【 0 3 6 0 】

実施例 145



30

I-27：N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 64%収率。

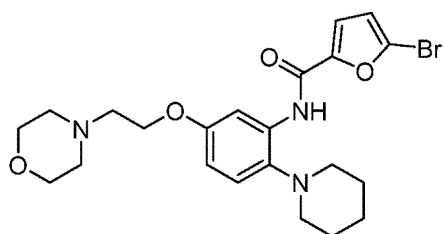
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 11.09 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.13 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.78 – 3.75 (m, 4H), 2.85 – 2.80 (m, 6H), 2.64 – 2.61 (m, 4H), 1.81 – 1.73 (m, 4H), 1.61 – 1.52 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 477.84

40

【 0 3 6 1 】

実施例 146

50



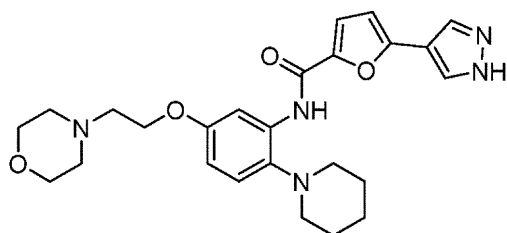
5-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，95%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.87 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 6H), 2.59 – 2.56 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 478.66

【 0 3 6 2 】

実施例 147



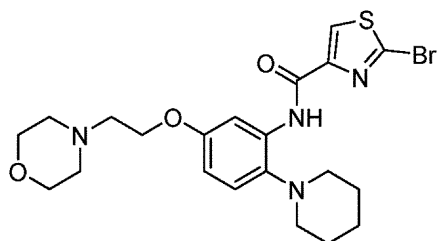
1-28：N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，63%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.85 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 4H), 2.83 – 2.79 (m, 6H), 2.61 – 2.58 (m, 4H), 1.84 – 1.77 (m, 4H), 1.69 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 466.79

【 0 3 6 3 】

実施例 148



2-ブロモ-N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，90%収率。

10

20

30

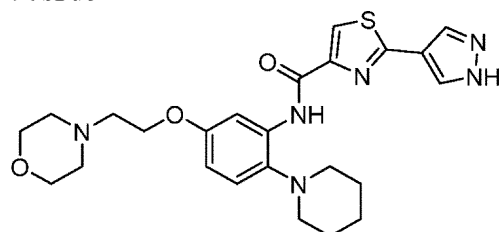
40

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.61 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.75 – 3.71 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 6H), 2.60 – 2.57 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 495.62

【 0 3 6 4 】

実施例 149



10

1-29 : N-(5-(2-モルホリノエトキシ)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

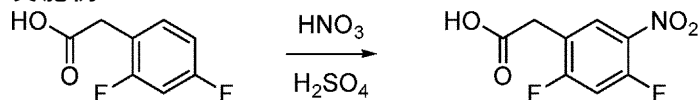
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 73%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.73 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.85 – 2.81 (m, 6H), 2.63 – 2.60 (m, 4H), 1.87 – 1.81 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 483.73

20

【 0 3 6 5 】

実施例 150



(第1工程の参考文献: US 8461179)

30

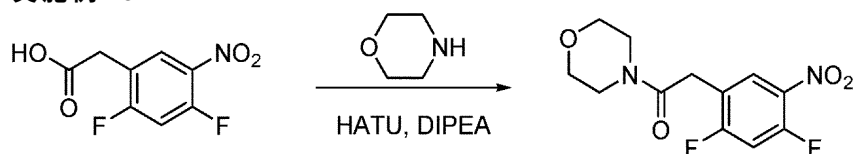
2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸

氷浴中で、2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸 (8.61 g, 50 mmol) の H_2SO_4 (50 mL) 溶液に、 HNO_3 (90% aq., 2.75 mL, 55 mmol) を滴加した。30分後、反応混合物を氷にあげ、沈殿物を濾過により集め、 H_2O で洗浄し、真空で乾燥した。化合物2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸を灰白色固体：9.82 g (90%収率) として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.13 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz, 1H), 3.77 – 3.76 (m, 2H)

【 0 3 6 6 】

実施例 151



2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン

2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (9.82 g, 45 mmol)、モルホリン (4.1 mL, 47 mmol)、HATU (18.8 g, 49.5 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (9.4 mL, 54 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液を室温で16時間攪拌し

50

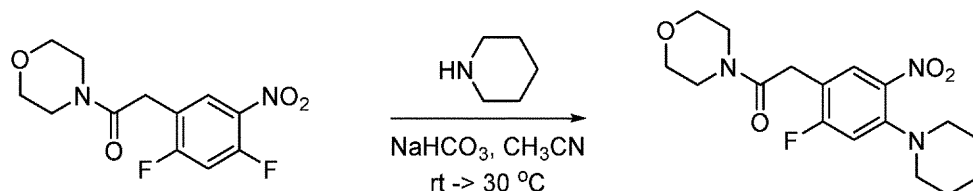
、LC-MSにより観察して反応を完了させた。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液（100 mL）の添加により失活させ、 CH_2Cl_2 を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。水溶液を EtOAc （150 mL）で抽出し、有機層を飽和 NH_4Cl 水溶液（100 mL $\times$ 2）で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、溶媒を真空で除去した。化合物2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オンを橙色粘稠オイルとして得、さらなる精製をせずに用いた。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 8.10 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, J

= 10.4, 9.0 Hz, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 10H); LRMS (M+H) m/z 287.43

【0367】

実施例152



2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン

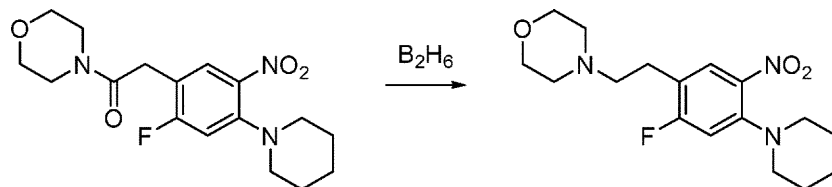
2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン（6.4 g, 22.5 mmol）、 NaHCO_3 （2.08 g, 25 mmol）およびピペリジン（2.22 mL, 22.5 mmol）の CH_3CN （45 mL）溶液を、LC-MSにより残された出発物質が5%未満となるまで、室温で24時間、次いで30℃で合計42時間撹拌した。追加のピペリジン（180 μL ）を、24時間で添加した。揮発性物質を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。化合物2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オンを橙色固体：7.47 g（94%収率）として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 12.0$ Hz,

1H), 3.71 – 3.63 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 2H), 3.03 – 2.99 (m, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 352.63

【0368】

実施例153



4-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリン

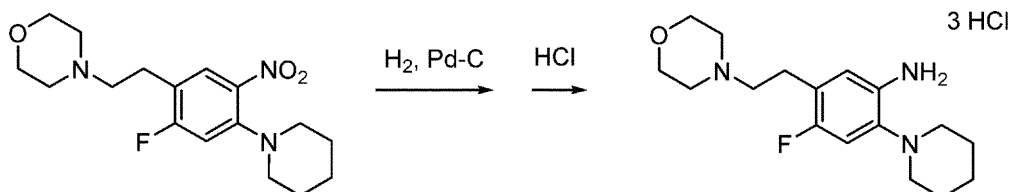
氷浴中、2-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1-モルホリノエタン-1-オン（5.27 g, 15 mmol）のTHF（30 mL）溶液に、 B_2H_6 -THF溶液（THF中で1 M, 30 mL, 30 mmol）を5分かけて滴加した。反応を室温で6時間継続し、次いで1N HCl 水溶液（30 mL）で失活させた。30℃で終夜撹拌し続けた。THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、水層を飽和 NaHCO_3 溶液で塩基性化した後、 EtOAc （80 mL $\times$ 2）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、溶媒を真空で除去した。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、化合物4-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリンを橙黄色粘稠オイル：4.85 g（96%収率）として得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ

7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 4H), 3.01 – 2.97 (m, 4H), 2.78 – 2.73 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 6H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.63 – 1.57 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 338.62

【0369】

実施例154



4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

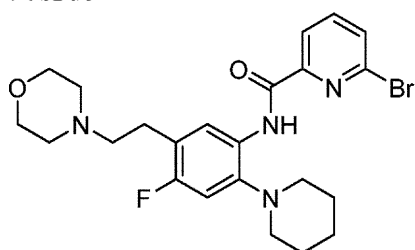
Parr社のフラスコ中で、35 psiの H_2 下、4-(2-フルオロ-5-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェネチル)モルホリン (4.85 g, 14 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.5 g) のEtOAc (50 mL) 溶液を室温で19時間振とうした。LC-MSにより観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、15 mLの4M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、揮発性物質を真空で除去した。粗固体をEtOAc-MeO-EtOHに懸濁し、流動性の固体を形成するまでよく混合した。沈殿を濾過により集めて、EtOAcで洗浄し、真空で乾燥した。化合物4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を白色固体：4.65 g (78%収率) として得た。

^1H NMR

(300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.13 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.63 (br d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.32 – 3.17 (m, 4H), 3.01 – 2.98 (m, 4H), 1.91 – 1.83 (m, 4H), 1.72 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 308.68

【0370】

実施例155



6-ブロモ-N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

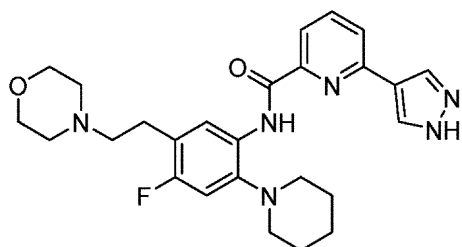
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール, 90%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.90 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.5, 0.9$

Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 4H), 2.87 – 2.80 (m, 6H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H), 1.95 – 1.88 (m, 4H), 1.68 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 491.75

【0371】

実施例156



I-30 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

10

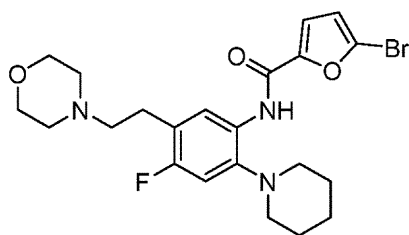
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 69%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.84 (s, 1H), 10.63 (v br s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.16 (dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.88 – 2.82 (m, 6H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 1.82 – 1.75 (m, 4H), 1.64 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 479.90

【0372】

実施例157

20



5-ブromo-N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール, 72%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 3.5, 0.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 3.5, 0.5$ Hz, 2H), 3.76 – 3.72 (m, 4H), 2.85 – 2.79 (m, 6H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 480.73

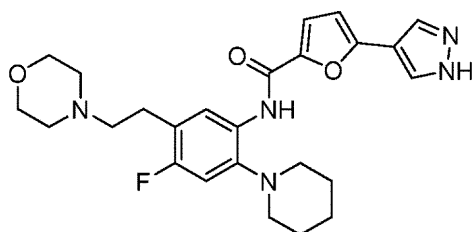
30

位置化学は、d-NOE実験により決定した：NHとピペリジン上のプロトンとの間にNOEが観測された。

【0373】

実施例158

40



I-31 : N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

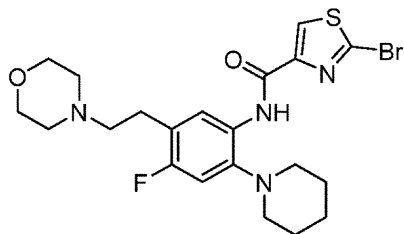
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 69%収率。

50

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.02 (v br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.86 – 2.80 (m, 6H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 468.91

【 0 3 7 4 】

実施例 159



10

2-ブロモ-N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

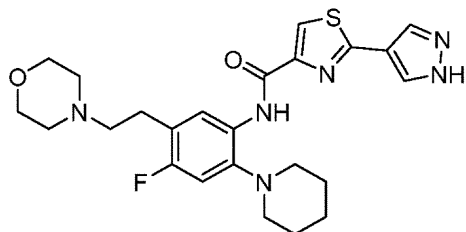
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，61%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 4H), 2.86 – 2.79 (m, 7H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.56 – 2.53 (m, 4H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.67 – 1.59 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 497.75

20

【 0 3 7 5 】

実施例 160



30

1-32: N-(4-フルオロ-5-(2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

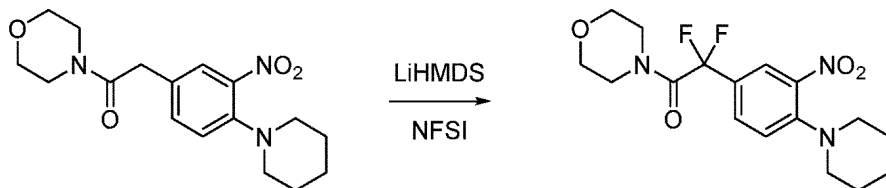
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，67%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.76 (v br s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 4H), 2.87 – 2.82 (m, 6H), 2.67 – 2.62 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H), 1.69 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 485.90

40

【 0 3 7 6 】

実施例 161



2,2-ジフルオロ-1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン

50

1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (6.47 g, 9.4 mmol) のTHF (35 mL) 溶液に、-78℃でLiHMDS (THF中に1M, 43 mL, 43 mmol) を10分間かけて滴加した。30分後、NFSI (14.1 g, 44.6 mmol) のTHF (25 mL) 溶液を15分間かけて滴加した。-78℃でさらに30分間攪拌し続け、反応を飽和NH₄Cl水溶液で失活させた。THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を真空で除去した。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、化合物2,2-ジフルオロ-1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オンを橙色粘稠オイル：3.38 g (63%収率) として得た。

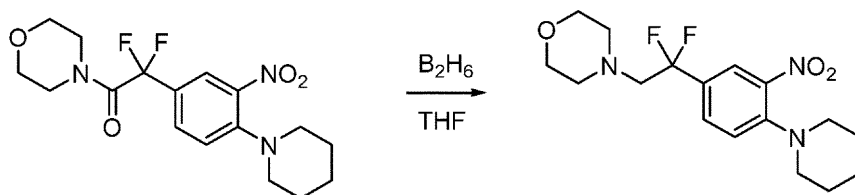
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.96 (br d, *J* = 2.3 Hz, 1H),

10

7.53 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.71 – 3.69 (m, 4H), 3.63 (br s, 4H), 3.13 – 3.09 (m, 4H), 1.76 – 1.68 (m, 4H), 1.68 – 1.61 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 370.75

【0377】

実施例162



20

4-(2,2-ジフルオロ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)モルホリン

氷浴中、2,2-ジフルオロ-1-モルホリノ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エタン-1-オン (3.37 g, 9.1 mmol) のTHF (36 mL) 溶液に、B₂H₆-THF溶液 (THF中で1M, 22.8 mL, 22.8 mmol) を10分かけて滴加した。氷浴をはずして、室温で攪拌を継続した。23時間後、LC-MSにより観察して反応を完了させ、1N HCl水溶液 (20 mL) で失活させた。室温でさらに2時間攪拌した後、THFの大部分を減圧下でロータリーエバポレーターにより除去した。水層を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した後、EtOAc (80 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、溶媒を真空で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーの後、化合物4-(2,2-ジフルオロ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)モルホリンを橙色オイル：2.69 g (83%収率) として得た。

30

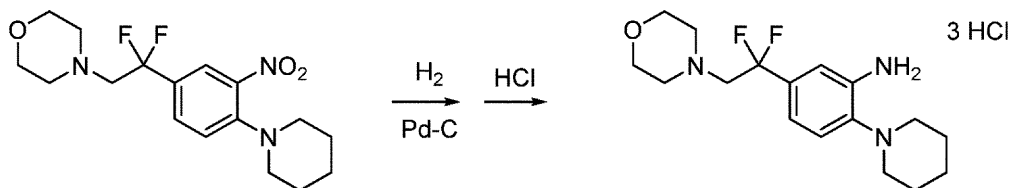
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.96 (br d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (ddt, *J* = 8.7, 2.3, 0.6

Hz, 1H), 7.10 (dt, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 3.09 – 3.06 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H),

2.58 – 2.55 (m, 4H), 1.76 – 1.69 (m, 4H), 1.67 – 1.60 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 356.69

【0378】

実施例163



40

5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩

Parr社のフラスコ中で、30 psiのH₂下、4-(2,2-ジフルオロ-2-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)エチル)モルホリン (2.69 g, 7.57 mmol) およびPd-C (炭素上の10% Pd, 50% 湿潤, 0.25 g) のEtOAc (30 mL) 溶液を室温で4時間振とうした。LC-MS

50

により観察して反応を完了させた。固体を、セライトパッドを通して濾去し、EtOAcで洗浄した。濾液を、6 mLの4 M HCl-ジオキサン溶液を含有する受けフラスコに集めて、EtOHの添加後、流動性の固体を形成させた。沈殿を濾過により集めて、EtOAcで洗浄し、真空中で乾燥した。化合物5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)アニリン 三塩化水素塩を白色固体：2.83 g (86%収率)として得た。

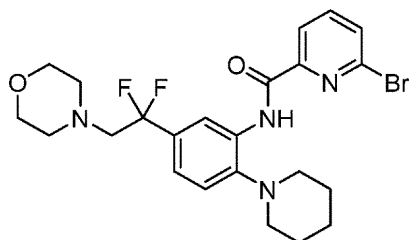
^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J

= 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 16.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 4H), 3.65 – 3.57 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 4H), 2.13 – 2.04 (m, 4H), 1.83 – 1.75 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 326.27

10

【 0 3 7 9 】

実施例164



20

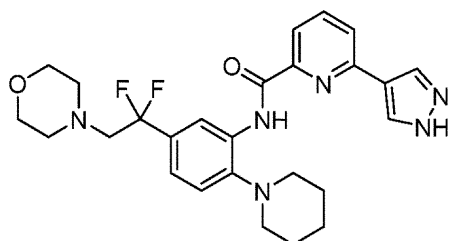
6-ブロモ-N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール, 82%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 11.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.78 ddt, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, 部分的に CHCl_3 と重複, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 4H), 2.99 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 2.62 – 2.59 (m, 4H), 1.98 – 1.90 (m, 4H), 1.72 – 1.62 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 509.24

【 0 3 8 0 】

実施例165



30

I-33 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 42%収率。

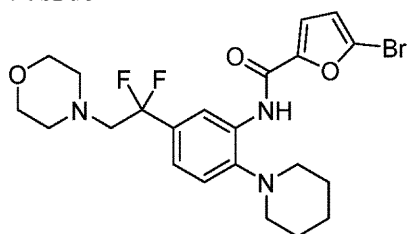
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 10.98 (s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.18 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 部分的に CHCl_3 と重複, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 4H), 3.01 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 4H), 2.64 – 2.61 (m, 4H), 1.85 – 1.78 (m, 4H), 1.65 – 1.56 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 497.41

40

【 0 3 8 1 】

50

実施例166



5-ブromo-N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド

10

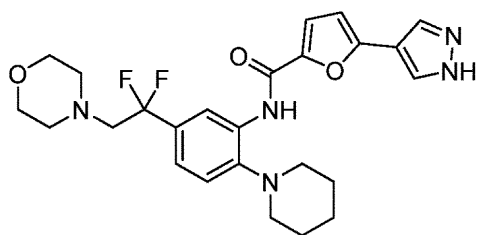
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，77%収率。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.58 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 2.5, 0.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 4H), 2.98 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 4H), 2.62 – 2.58 (m, 4H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.74 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 500.25

【0382】

実施例167

20



I-34：N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フラン-2-カルボキサミド

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，59%収率。

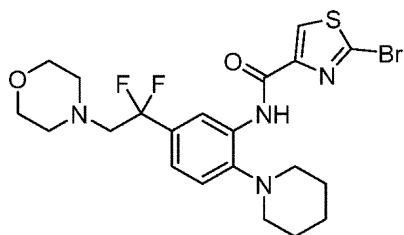
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.38 (v br s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.24 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 4H), 2.99 (t, $J = 14.5$ Hz, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 4H), 2.63 – 2.60 (m, 4H), 1.88 – 1.81 (m, 4H), 1.71 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) m/z 486.40

30

【0383】

実施例168

40



2-ブromo-N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)チアゾール-4-カルボキサミド

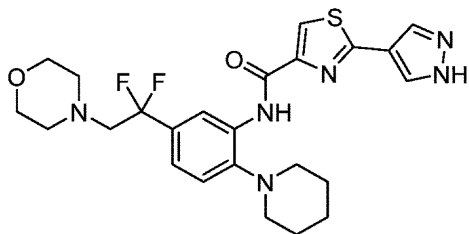
化合物を一般手順(A)に従って調製した：1.0 mmolスケール，> 99%収率。

50

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.35 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.26 (dd, 部分的に CHCl₃と重複, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 4H), 2.98 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.89 – 2.86 (m, 4H), 2.62 – 2.59 (m, 4H), 1.91 – 1.84 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 517.10

【 0 3 8 4 】

実施例 169



10

I-35 : N-(5-(1,1-ジフルオロ-2-モルホリノエチル)-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド

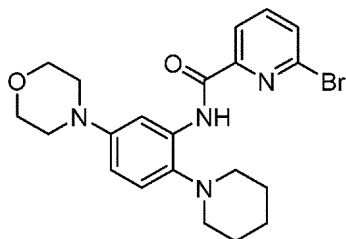
化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール, 68%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.50 (s, 1H), 10.22 (v br s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 部分的に CHCl₃と重複, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 4H), 2.64 – 2.61 (m, 4H), 1.92 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.64 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 503.37

20

【 0 3 8 5 】

実施例 170



30

6-ブromo-N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ピコリンアミド

化合物を一般手順(A)に従って調製した：1 mmolスケール, 63%収率。

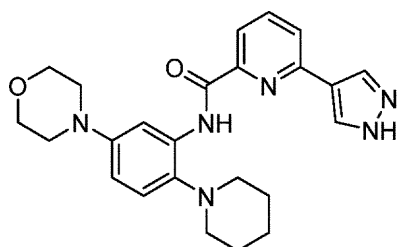
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.25 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.9, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.22 – 3.18 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 4H), 1.92 – 1.89 (m, 4H), 1.69 – 1.55 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 445.64, 447.87

40

【 0 3 8 6 】

実施例 171

50



I-75 : N-(5-モルホリノ-2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピコリンアミド

10

化合物を一般手順(B)に従って調製した：0.1 mmolスケール，47%収率。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 11.12 (s, 1H), 10.39 (v br s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.289 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.88 – 3.85 (m, 4H), 3.22 – 3.19 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 4H), 1.83 – 1.76 (m, 4H), 1.63 – 1.54 (m, 2H); LRMS (M+H) *m/z* 433.64

【0387】

実施例172

THP-1細胞 (IFN γ でプライミングした) におけるLPS誘導性IL23p19検定

20

材料および装置

THP-1細胞 (ATCC、Cat#TIB-202)、ジメチルスルホキシド (DMSO) (Sigma-Aldrich、Cat#D2650)、RPMI 1640 (Cellgro、Cat#10-040-CM)、ウシ胎仔血清 (Sigma、Cat#F4135)、ウシ血清アルブミン (BSA) (Sigma-Aldrich、Cat#A7906)、LPS (血清型K-235、Sigma、製品番号L 2143)、IFN γ (Peprotech、Cat#300-02)、捕捉抗体：ヒトIL-23p19 ELISA (e-Bioscience、Cat. #14-7238-85)、検出抗体：一次マウスビオチン化抗ヒトIL-12(p40/p70) (e-Bioscience、Cat. #13-7129-85)、二次HRP結合ストレプトアビジン (R&D Systems、Cat#DY998)、1×PBST洗浄緩衝液 (PBS-Tween錠) (VWR International、Cat#80058-558)、ELISAブロッキング緩衝液 (1%BSA含有PBS)、ELISA希釈緩衝液 (1%BSA含有PBS)、384穴平底、MaxiSorp黒色イムノプレート (Thermo Scientific、Cat#12-565-346)、384穴平底、組織培養白色プレート (Thermo Scientific、Cat#12-565-343)、Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific、Cat#37070)、Cell Titer Glo試薬 (Promega、Cat#G7573)、陽性対照、IKK2VI阻害剤 (Calbiochem、Cat#401483)、AquaMax 4000プレートウォッシャー (Molecular Devices)、ルミノメーター、Wallac Victor2 1420 Multilabel Counter。

30

【0388】

方法

THP-1細胞刺激：

第1日に、384穴プレート中に50K/ウェルのTHP-1細胞を播種し、10%FBS含有RPMI培地中、IFN γ (50ng/mL) で約18時間プライミングした。第2日に、化合物をDMSO中で5mMから3倍希釈で連続希釈し、次いで10%FBS含有RPMI培地中で1：125希釈した。384穴組織培養プレート中、50 μL/ウェルの2×化合物を50 μL/ウェルのTHP-1細胞 (IFN γ でプライミングした) に二つ組で加えた。10 μL/ウェルの11×LPSを加える前に、細胞を化合物と共に37℃、5%CO₂で1時間プレインキュベートし、最終濃度1 μg/mL LPSとした。第3日に、37℃、5%CO₂で18時間の刺激後、検定プレートを遠心分離し、70 μL/ウェルの上清を回収した。70 μL/ウェルの上清中のIL-23p19タンパク質をサンドイッチELISAにより測定し、25 μL/ウェルのCell Titer Glo試薬を残りの細胞に加えて、化合物毒性を測定した。

40

【0389】

50

ヒトIL-23p19サンドイッチELISA：

Maxisorp immuno ELISAプレートを、25 μ L/ウェルの抗IL-23p19捕捉抗体/PBS（2.5 μ g/mL）により室温で終夜プレコートした。1×PBSTで洗浄した後、プレートを、100 μ L/ウェルのPBS中1%BSAを用い、室温で2時間ブロックした。プレートを1×PBSTで3回洗浄し、70 μ L/ウェルの上清を加えた。プレートを室温で2時間、振盪しながらインキュベートし、1×PBSTで3回洗浄した。25 μ L/ウェルの1%BSA含有PBS中ビオチン標識抗IL-12(p40/p70)検出抗体（100ng/mL）を加え、プレートを室温で2時間、振盪しながらインキュベートした。1×PBSTで3回洗浄した後、25 μ L/ウェルの1%BSA含有PBS中ストレプトアビジン-HRP（1：200）を加え、プレートを室温で20分間、振盪しながらインキュベートした。プレートを1×PBSTで3回洗浄し、25 μ L/ウェルのSuper Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrateを加えた。プレートをルミノメーターで読み取り、化学発光値をカーブフィッティングに供し、EC₅₀計算、およびデータベース保存のためにAthena（Rigel）に入力した。結果を表1に示す。

10

【0390】

実施例173

DC細胞を用いての化合物スクリーニング

材料

ヒトPBMC細胞（全細胞、Cat No. PB002）

10%FBS含有RPMI増殖培地

IFN γ （Peprotech、Cat No. 300-02）

20

GMCSF（Peprotech、Cat No. 300-03）およびIL4（Peprotech Cat No. 200-04）

白色透明底96穴プレート（Fisher、Cat No. 07-200-587、Corning #3903）

LPS（PBS中で2.5mg/ml保存液を作製）（Sigma Aldrich、Cat No. L2018-5MG）

Cell Titer Glo試薬（Promega、Cat No. G7573）

陽性対照、IKK2VI阻害剤（Calbiochem、Cat No. 401483）。

【0391】

プロトコル

1. DC細胞へのPBMC細胞の分化：

販売業者から得たヒトPBMC細胞（4億個）を、15mlのRPMI培地（10%FBS）を含むT-175フラスコに移し、37℃で2時間インキュベートした。2時間後、浮遊細胞を含む培地を注意深く吸引し、GMCSF（100ng/ml）およびIL4（20ng/ml）を含む新鮮RPMI培地（10%FBS）12mlを加え、フラスコを37℃のインキュベーター中で7日間維持した。

30

【0392】

3日後、新鮮なGMCSF（100ng/ml）およびIL4（20ng/ml）をフラスコに加え、インキュベーションを続けた。7日後、完全に分化した細胞を遠心沈降（1200rpm/5分）により回収し、培地を吸引した。細胞を50ng/mlのIFN γ （1000U/ml）を含む新鮮RPMI培地（10%FBS）中に懸濁し、次いで白色透明底96穴プレート上に播種（100 μ l中50K/ウェル）し、37℃のインキュベーター中に24時間放置した。

【0393】

2. 化合物の添加：

40

24時間のインキュベーション後、ウェルごとに2×濃縮試験化合物を含む100 μ lのRPMI培地を、前述の細胞培養培地に加え（最終濃度が1×になる）、プレートを37℃で1時間プレインキュベートした後、LPSで刺激した。

【0394】

1時間の化合物プレインキュベーション後、10 μ l/ウェルのRPMI培地中20×濃縮LPS溶液を加えて、最終濃度1 μ g/mlとした。混合物を振盪し、プレートを37℃でさらに18時間インキュベートした。

【0395】

155 μ lの上清を各ウェルから注意深く（先端がウェルの底に触れないように）回収し、細胞培養プレートの残りの50 μ l/ウェルに50 μ lのCell Titer Glo試薬を加えた。混合物

50

を振盪機上で1～2分間インキュベートし、プレートの発光強度を読み取って、化合物の細胞毒性を判定した。上で回収した細胞培養上清を用いて、IL23 ELISA（65 µl上清）およびIL10 ELISA（90 µl上清）を以下に記載するとおりに実施した。

【0396】

実施例174

ヒトIL-23(p19/p40) ELISAプロトコル (e-Biosciences)

材料：

96穴高結合不透明白色プレート (Pierce、Cat No. 15042) ；

1×PBS；1×TBST洗浄緩衝液；

ブロッキング液：PBS中0.5%カゼイン (BDH、Cat No. 440203H) ；

希釈液：PBS中1%BSA (10%BSA、Fisher、Cat No. 37525) ；

捕捉抗体：ラット抗ヒトIL-23(p19) (e-Biosciences、Cat. No. 14-7238-85) ；

検出抗体：一次マウスビオチン化抗ヒトIL-12(p40/p70) (e-biosciences、Cat No. 13-7129-85) ；

二次HRP結合ストレプトアビジン (R&D Systems、Cat No. DY998) ；

rヒトIL-23 (e-biosciences、Cat No. 34-8239) (推奨出発濃度=5ng/ml/RPMI細胞培養培地) ；

細胞培養上清 (65 µl、IFN γ (50ng/ml-1000U/ml) でプライミングし、0.01% SAC で刺激したTHP-1細胞から) ；

SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent substrate (Pierce、Cat No. 37069) 。

【0397】

プレートのコーティング：

10.5mlのPBSに50 µlの抗IL23(p19)を加え、捕捉抗体 (2.5 µg/ml) を加えた。混合物をよく混合し、100 µlのコーティング溶液をPierce製96穴白色プレートの各ウェルに加えた。ウェルにカバーをし、4℃で終夜インキュベートした。

【0398】

プレートのブロッキング：

抗IL23(p19)-抗体コートしたプレートをTBSTを用いて2回洗浄し (プレート洗浄機を用いて)、200 µlの0.5%カゼインを用い、振盪しながら室温で1.5～2時間ブロックした。

【0399】

上清の添加および検出：

プレートをTBSTを用いて2回洗浄し、上清を上のプレブロック/IL23(p19)-抗体コートした96穴プレートに移し (65 µl/ウェル)、振盪しながら室温で1.5時間インキュベートした。

【0400】

プレートをTBSTを用いて4回洗浄し (プレート洗浄機)、11mlの1%BSA/PBS溶液 (1-5000希釈) 中2 µlのビオチン標識抗IL-12(p40/p70)抗体から調製した100 µl/ウェルの検出抗体溶液を加えた。プレートを室温で振盪しながら1時間インキュベートした。

【0401】

再度、プレートをTBSTで4回洗浄し、100 µlのHRP標識ストレプトアビジン (R&D Systems) 溶液 (10 µl/10ml 1%BSA溶液) を加え、プレートを振盪しながら室温でさらに45分間インキュベートした。

【0402】

45分後、プレートをTBSTで4回洗浄し、100 µl/ウェルのPierce製Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (3.5ml A+3.5ml B+3.5ml MQ水) を加えた。プレートを1～2分間振盪し、次いでプレートリーダーで読み取った。

【0403】

実施例171および173に記載されるアッセイからのEC₅₀結果を表1に示す。

【0404】

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物コード	IL23-p19 ELISA, 樹状, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	IL23-p19 ELISA, THP1- IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	化合物コード	IL23-p19 ELISA, 樹状, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)	IL23-p19 ELISA, THP1- IFNy, LPS, 10pt EC ₅₀ (μM)
I-1	0.843	0.3079	I-39	3.229	6.594
I-2	0.1195	0.0368	I-40	ND*	3.376
I-3	0.0712	0.0259	I-41	9.225	3.921
I-4	3.598	0.3144	I-42	3.075	1.045
I-5	0.1816	0.1449	I-43	3.453	2.692
I-6	0.1141	0.0764	I-44	0.229	0.2217
I-7	0.6892	0.8802	I-45	0.084	0.1172
I-8	0.182	0.0637	I-46	2.66	1.362
I-9	0.0672	0.036	I-47	2.456	0.1644
I-10	1.738	0.3032	I-48	0.4676	0.1774
I-11	0.162	0.1336	I-49	2.961	1.27
I-12	0.06	0.0841	I-50	0.0717	0.1299
I-13	14.37	1.726	I-51	0.1536	0.0656
I-14	1.915	0.1782	I-52	3.168	1.057
I-15	0.4841	0.1726	I-53	0.4085	0.1674
I-16	1.717	0.7405	I-54	0.163	0.093
I-17	0.1658	0.2162	I-55	ND*	9.777
I-18	0.1055	0.0951	I-56	9.561	2.374
I-19	ND*	2.517	I-57	1.15	0.4982
I-20	1.116	2.328	I-58	5.596	1.499
I-21	1.004	0.4652	I-59	0.2943	0.2528
I-22	16.4	3.231	I-60	0.1081	0.1088
I-23	2.267	2.862	I-61	3.839	0.7674
I-24	0.7939	0.8358	I-62	0.3113	0.3062
I-25	0.5324	0.645	I-63	0.1596	0.1505
I-26	0.8468	0.5543	I-64	1.317	3.675
I-27	0.8574	2.989	I-65	0.1244	0.1952
I-28	0.0638	0.1889	I-66	0.0418	0.0924
I-29	0.0512	0.1047	I-67	0.4796	0.3071
I-30	ND*	ND*	I-68	0.0476	0.0625
I-31	0.0638	17.21	I-69	2.824	2.634
I-32	0.3245	0.1731	I-70	1.918	1.439
I-33	ND*	1670	I-71	2.275	19.28
I-34	6.615	1.539	I-72	1.839	0.8702
I-35	2.603	1.076	I-73	0.1749	0.0827
I-36	1.304	2.72	I-74	0.1044	0.0514
I-37	0.1533	0.2618	I-75	ND*	52.79
I-38	3.979	31.05			

* NDは、化合物の難溶性、アッセイにおける人為的な影響、および/または他の因子によって、正確な阻害曲線がもたらされなかった可能性があることを示す。

【0405】

本発明の原理を適用しうる多くの可能な態様を考慮して、例示する態様は本発明の好ましい例にすぎないことが理解されるべきで、本発明の範囲を限定すると考えるべきではない。むしろ、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によって規定される。したがって、本発明者らは本発明として、これらの特許請求の範囲の精神および範囲内に入るすべての特許請求する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 15/08 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 27/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 31/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 0 7 D 405/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)

F I

A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 15/08
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 405/04
 C 0 7 D 417/04
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 417/14

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 タイラー バネッサ
アメリカ合衆国 9 4 1 2 1 カリフォルニア州 サンフランシスコ トウェンティーナインス アベ
ニュー 5 6 4

(72)発明者 チェン ヤン
アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 フォスター シティ アルバコー レーン 1 7 8

(72)発明者 イェン ローズ
アメリカ合衆国 9 4 1 1 0 カリフォルニア州 サンフランシスコ ショットウェル ストリート
1 1 5 6

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 4 5 9 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 3 9 4 1 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 6 / 1 7 2 5 6 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 7 / 0 0 9 7 9 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)