

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6255516号
(P6255516)

(45) 発行日 平成29年12月27日 (2017.12.27)

(24) 登録日 平成29年12月8日 (2017.12.8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 12 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-564587 (P2016-564587)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月27日 (2015.4.27)
 (65) 公表番号 特表2017-513912 (P2017-513912A)
 (43) 公表日 平成29年6月1日 (2017.6.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/059002
 (87) 国際公開番号 W02015/165835
 (87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015.11.5)
 審査請求日 平成28年10月26日 (2016.10.26)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/076623
 (32) 優先日 平成26年4月30日 (2014.4.30)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ガレイ, グイド
 ドイツ国、79618 ラインフェルデン
 、カッツェンブッケルヴェーク 14
 (72) 発明者 フリジェ, フィリップ
 フランス国、エフ-68130 シュウォ
 ベン、リュ・デュ・ヴィニョーブル 1
 最終頁に続く

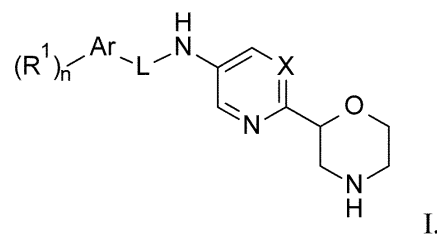
(54) 【発明の名称】 モルホリン-ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化138】



10

[式中、

X は、C R であり；

R は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

L は、 $-C(O)-$ 又は $-C(O)NH-$ であり；

Ar は、フェニル、又は1若しくは2個のN原子を含有する5員若しくは6員ヘテロアリール基であり；

R¹ は、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低

20

級アルコキシ、ハロゲンによって置換されている低級アルコキシ又はシクロアルキルであり；

n は、0、1、2 又は 3 である]

で示される化合物、又はその薬学的に好適な酸付加塩、そのすべてのラセミ混合物、すべてのそれらの対応するエナンチオマー及び/若しくは光学異性体。

【請求項 2】

「L」が -C(O)- であり、そして、他の置換基が請求項 1 に記載のとおりである、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 3】

以下である、請求項 2 に記載の式 I で示される化合物：

- (RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド 10
- (RS) - 3 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド
- (RS) - 4 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド
- (RS) - 4 - フルオロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド
- (RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
- (RS) - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド 20
- 4 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド
- 3 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド
- N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
- N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド
- N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド 30
- N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド
- 2 - エチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド
- 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
- 4 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
- 4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 40
- 4 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
- 4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
- 4 - メチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
- 4 - クロロ - 1 - メチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - プロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド
- 4 - クロロ - 1 - メチル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - プロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド 50

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

3 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

2 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - 3 - エチル - 4 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

(S) - 3 - エチル - 4 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

(R) - 6 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

(S) - 6 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

(R S) - 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

(R S) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

3 - エチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - ブロモ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - エチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - ブロモ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 -
 プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] -
 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 10
 4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1
 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボキサミド 20
 5 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 2 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1
 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 30
 3 - ブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 5 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 2 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (2 ,
 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 40
 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R S) - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリ
 フルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド
 (R S) - 4 - クロロ - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)
 - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R S) - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (ト
 リフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド
 (R S) - 4 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジ
 ル) - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 50

4 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R S) - N - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリ
 フルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド
 (R S) - 4 - クロロ - N - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)
 - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、又は
 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド。

10

【請求項 4】

「L」が - C (O) N H - である、請求項 1 に記載の式 I で示される化合物。

【請求項 5】

以下である、請求項 4 に記載の式 I で示される化合物：

(R S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリ
 ジル) ウレア
 (R S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリ
 ジル) ウレア
 (R S) - 1 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - [4 - (トリフル
 オロメチル) フェニル] ウレア
 (R S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリ
 ジル) ウレア
 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピ
 リジル] ウレア
 1 - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - [3 - (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] ウレア
 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピ
 リジル] ウレア
 1 - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - [3 - (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] ウレア
 (R S) - 1 - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (3 -
 クロロフェニル) ウレア
 (R S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イ
 ル - 3 - ピリジル) ウレア、又は
 (R S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル
 - 3 - ピリジル) ウレア。

20

30

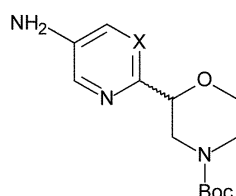
【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義したとおりの式 I で示される化合物の製造プロセス
 であって、以下を含むプロセス：

40

a) 式 1 4 :

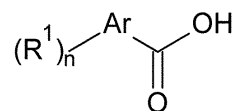
【化 1 3 9】



50

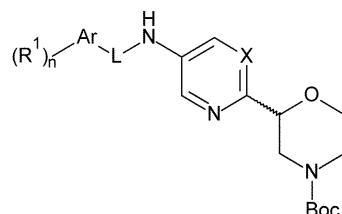
で示される化合物を、式 15 - a :

【化 1 4 0】



で示される化合物と反応させて、式 16 - a :

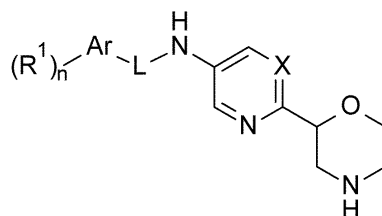
【化 1 4 1】



10

で示される化合物にし、続いて、Boc基を脱保護して、式 I :

【化 1 4 2】



20

[式中、L は、- C (O) - であり、そして、他の置換基は、請求項 1 に記載のとおりである]

30

で示される化合物にする工程、及び

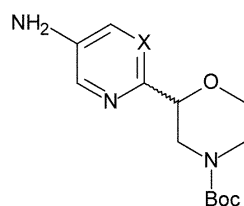
所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する工程。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に定義したとおりの式 I で示される化合物の製造プロセスであって、以下を含むプロセス :

b) 式 1 4 :

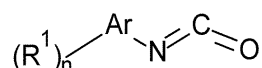
【化 1 4 3】



40

で示される化合物を、式 15 - b :

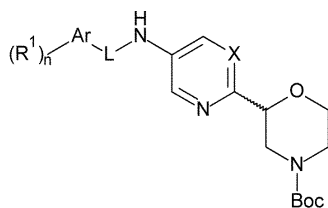
【化 1 4 4】



50

で示される化合物と反応させて、式 16 - b :

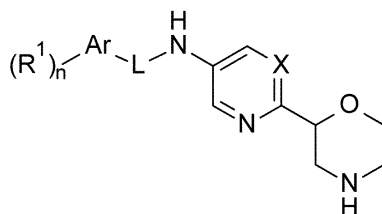
【化 145】



10

で示される化合物にし、続いて、Boc基を脱保護して、式 I :

【化 146】



20

[式中、L は、- N H C (O) - であり、そして、他の置換基は、請求項 1 に記載のとおりである]

で示される化合物にする工程、及び

所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する工程。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的な許容し得る担体及び / 又は補助剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

鬱病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、ストレス関連障害、精神病性障害、統合失調症、神経系疾患、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、癲癇、片頭痛、高血圧、薬物乱用、代謝障害、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費及び同化の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠及び概日リズムの障害、ならびに心血管障害の処置における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物と薬学的な許容し得る担体及び / 又は補助剤とを含む医薬組成物。

30

【請求項 10】

治療活性物質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

鬱病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、ストレス関連障害、精神病性障害、統合失調症、神経系疾患、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、癲癇、片頭痛、高血圧、薬物乱用、代謝障害、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費及び同化の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠及び概日リズムの障害、ならびに心血管障害の処置における治療活性物質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 12】

鬱病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、ストレス関連障害、精神病性障害、統合失調症、神経系疾患、パーキンソン病、神経変性障害、アルツハイマー病、癲癇、片頭痛、高血圧、薬物乱用、代謝障害、摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費及び同化の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠及び概日リズムの障害、ならびに心血管障害の治療的及び / 又は予防的処置のための医

50

薬の調製のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

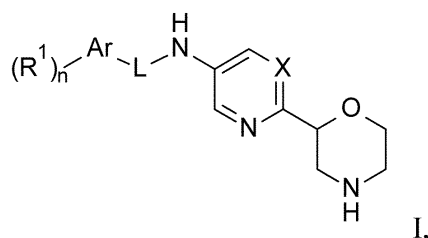
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式：

【化 1】



10

[式中、

X は、C R 又は N であり；

R は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり；

L は、結合、- C (O) - 又は - C (O) N H - であり；

Ar は、フェニル、又は 1 若しくは 2 個の N 原子を含有する 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール基であり；

R¹ は、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲンによって置換されている低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンによって置換されている低級アルコキシであるか又はシクロアルキルであり；

n は、0、1、2 又は 3 である]

で示される化合物、又はその薬学的に好適な酸付加塩、すべてのラセミ混合物、すべてのそれらの対応するエナンチオマー及び/若しくは光学異性体に関する。

【0002】

今般、式 I で示される化合物が、微量アミン関連受容体 (T A A R)、とりわけ T A A R 1 に対して、良好な親和性を有することが見出された。

【0003】

本化合物は、鬱病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害 (A D H D)、ストレス関連障害、精神病性障害、例えば統合失調症、神経系疾患、例えばパーキンソン病、神経変性障害、例えばアルツハイマー病、癲癇、片頭痛、高血圧、薬物乱用、ならびに代謝障害、例えば摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費及び同化の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠及び概日リズムの障害、ならびに心血管障害の処置に使用され得る。

【0004】

アドレナリン受容体に結合し得る化合物 (W O 0 2 / 0 7 6 9 5 0、W O 9 7 / 1 2 8 7 4 又は E P 0 7 1 7 0 3 7) に関して報告されているいくつかの生理学的作用 (すなわち、心血管系作用、低血圧、鎮静の誘導) は、上述したような中枢神経系の疾患を処置することを目的とする医薬の場合、望ましくない副作用であると見なされ得る。それゆえ、アドレナリン受容体と対比して T A A R 1 受容体に選択性を有する医薬を得ることが望ましい。本発明の対象は、アドレナリン受容体を上回る T A A R 1 受容体への選択性、特に、ヒト及びラットの 1 及び 2 アドレナリン受容体と対比して良好な選択性を示す。

【0005】

古典的な生体アミン (セロトニン、ノルエピネフリン、エピネフリン、ドーパミン、ヒスタミン) は、中枢及び末梢神経系において神経伝達物質として重要な役割を果たしてい

20

30

40

50

る [1]。それらの合成及び貯蔵、ならびにそれらの放出後の分解及び再取り込みは、緊密に制御されている。生体アミンのレベルの不均衡は、多くの病的状態下で、脳機能の変化の原因となることが知られている [2 ~ 5]。第二のクラスの内因性アミン化合物である、いわゆる微量アミン (T A) は、構造、代謝及び細胞内局在性に関して古典的な生体アミンと著しく重複する。 T A は、 p - チラミン、 - フェニルエチルアミン、トリプタミン及びオクトパミンを含み、そして、これらは、一般に古典的な生体アミンよりも低いレベルで、哺乳動物の神経系内に存在する [6]。

【 0 0 0 6 】

それらの調節障害は、統合失調症及び鬱病のような種々の精神疾患 [7]、ならびに注意欠陥多動性障害、片頭痛、パーキンソン病、薬物乱用及び摂食障害のような他の病態 [8 , 9] に関連付けられている。

10

【 0 0 0 7 】

長い間、 T A 特異的受容体は、ヒト及び他の哺乳動物の C N S 中の解剖学的に別個の高親和性 T A 結合部位に基づいて仮説を立てられていたにすぎない [1 0 , 1 1]。したがって、 T A の薬理学的作用は、古典的な生体アミンの周知の機構を介して、それらの放出を誘発すること、それらの再取り込みを阻害すること又はそれらの受容体系と「交差反応する」ことのいずれかによって媒介されると考えられていた [9 , 1 2 , 1 3]。この見解は、 G P C R の新規ファミリーの数種類のメンバーである微量アミン関連受容体 (T A A R) の最近の同定により大きく変化した [7 , 1 4]。ヒトにおいて 9 種の T A A R 遺伝子 (3 種の偽遺伝子を含む) 及びマウスにおいて 1 6 種の遺伝子 (1 種の偽遺伝子を含む) がある。 T A A R 遺伝子は、イントロンを含有せず (1 つの例外として、 T A A R 2 は、 1 個のイントロンを含有する)、同じ染色体セグメント上に互いに隣接して位置する。受容体遺伝子の系統発生的関係 (これは、 G P C R の詳細なファーマコフォア類似性比較に一致している) 及び薬理学的データは、これらの受容体が 3 種の異なるサブファミリーを形成することを示唆している [7 , 1 4]。 T A A R 1 は、ヒトとげっ歯動物との間で高度に保存された 4 種の遺伝子 (T A A R 1 ~ 4) の第一サブクラスに属する。 T A は、 G を介して T A A R 1 を活性化する。 T A の調節障害は、鬱病、精神病、注意欠陥多動性障害、薬物乱用、パーキンソン病、片頭痛、摂食障害、代謝障害のような種々の疾患の病因となると示され、それゆえ、 T A A R 1 リガンドは、これらの疾患の処置に対して高い潜在性を有する。

20

30

【 0 0 0 8 】

それゆえ、微量アミン関連受容体についての知識を増やすことに対して幅広い関心がある。

【 0 0 0 9 】

使用した参考文献：

【表 1】

- 1 Deutch, A.Y. and Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In *Fundamental Neuroscience* (2nd edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L., and Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. and Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260; 10
- 4 Tuite, P. and Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 5 Castellanos, F.X. and Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editors. *Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Amines and the Brain*. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976); 20
- 7 Lindemann, L. and Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
- 8 Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;
- 10 Mousseau, D.D. and Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291; 30
- 11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
- 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 13 Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210; 40
- 14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、式 I で示される新規化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩、微量アミン関連受容体の生物学的機能に関連する疾患の処置のための医薬の製造のためのそれらの使用、それらの製造、ならびに、鬱病、不安障害、双極性障害、注意欠陥多動性障害、ストレス関連障害、精神病性障害、例えば統合失調症、神経系疾患、例えばパーキンソン病、神経変性障害、例えばアルツハイマー病、癲癇、片頭痛、薬物乱用、ならびに代謝

障害、例えば摂食障害、糖尿病、糖尿病合併症、肥満、脂質異常症、エネルギー消費及び同化の障害、体温恒常性の障害及び機能不全、睡眠及び概日リズムの障害、ならびに心血管障害などの病気の制御又は予防における本発明に係る化合物に基づく医薬である。

【0011】

本発明の化合物を使用した好ましい適応症は、鬱病、精神病、パーキンソン病、不安症、注意欠陥多動性障害（ADHD）及び糖尿病である。

【0012】

本明細書において使用される場合、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含有する飽和直鎖又は分岐鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチルなどを示す。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する基である。

10

【0013】

本明細書において使用される場合、用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上に定義したとおりでありかつそれが酸素原子を介して連結している基を示す。

【0014】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素及び臭素を示す。好ましいハロゲン基は、フッ素又は塩素である。

【0015】

本明細書において使用される場合、用語「ハロゲンによって置換されている低級アルキル」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲン原子に置き換わっている、用語「低級アルキル」について定義したとおりの1～7個の炭素原子を含有する飽和直鎖又は分岐鎖基を示す。好ましいハロゲン原子は、フルオロである。そのような基の例は、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 又は CH_2CHF_2 である。

20

【0016】

本明細書において使用される場合、用語「ハロゲンによって置換されている低級アルコキシ」は、少なくとも1個の水素原子がハロゲンに置き換わっている、上に定義したとおりのアルコキシ基を示す。

【0017】

用語「シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を含有する飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを示す。

30

【0018】

用語「1若しくは2個のN原子を含有する5員若しくは6員ヘテロアリール基」は、少なくとも1個の炭素原子が窒素原子に置き換わっている、環状の芳香族5員又は6員環、例えば、基ピリジニル、ピリミジニル又はピラゾリルを示す。

【0019】

用語「薬学的に許容し得る酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタン-スルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸との塩を包含する。

【0020】

本発明の1つの実施態様は、式I（式中、「L」は、結合である）で示される化合物、例えば、以下の化合物である：

40

(RS)-N-(4-クロロフェニル)-6-モルホリン-2-イル-ピリジン-3-アミン

(RS)-N-(4-ブromoフェニル)-6-モルホリン-2-イル-ピリジン-3-アミン

(RS)-N-(4-エトキシフェニル)-6-モルホリン-2-イル-ピリジン-3-アミン

(RS)-N-(3-クロロフェニル)-6-モルホリン-2-イル-ピリジン-3-アミン

(RS)-N-(4-フルオロフェニル)-6-モルホリン-2-イル-ピリジン-3-

50

アミン

(RS) - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - アミン

(RS) - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン

N - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - アミン

N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン 10

N - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - N - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

N - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - アミン 20

N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - N - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン 30

N - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

(RS) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - モルホリン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - アミン

(RS) - 2 - モルホリン - 2 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 5 - アミン 40

(RS) - 5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

(RS) - 5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

(RS) - 5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

(RS) - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン、又は

(RS) - 5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) 50

) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン。

【 0 0 2 1 】

本発明の 1 つの更なる実施態様は、式 I (式中、「 L 」は、 - C (O) - である) で示される化合物、例えば、以下の化合物である：

(R S) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド

(R S) - 3 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド

(R S) - 4 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド

(R S) - 4 - フルオロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド

10

(R S) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

(R S) - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド

4 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

3 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

2 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

30

4 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - メチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

40

4 - クロロ - 1 - メチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - プロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

4 - クロロ - 1 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - プロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

3 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 2 - (トリフルオロ
 メチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド
 N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロ
 メチル) ベンズアミド
 N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (2 , 2 , 2 -
 トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド
 2 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ピリミジ
 ン - 5 - カルボキサミド
 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プ
 ロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (
 トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R) - 3 - エチル - 4 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 -
 イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (S) - 3 - エチル - 4 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 -
 イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R) - 6 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド
 (S) - 6 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 -
 (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド
 (R S) - 4 - クロロ - N - (2 - モルホリン - 2 - イルピリミジン - 5 - イル) ベンズ
 アミド
 (R S) - 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル
) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R S) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (2 ,
 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - エチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - プロモ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 -
 プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] -
 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - プロモ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - エチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

4 - ブロモ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 -
 プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] -
 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1
 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 10
 4 - フルオロ - 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 5 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 2 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド 20
 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1
 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 3 - ブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 5 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド 30
 2 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (2 ,
 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリ
 ジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R S) - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリ
 フルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド 40
 (R S) - 4 - クロロ - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)
 - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 (R S) - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (ト
 リフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド
 (R S) - 4 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジ
 ル) - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
 ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3
 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド 50

(RS) - N - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - カルボキサミド

(RS) - 4 - クロロ - N - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

4 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、又は

4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド。

【0022】

本発明の1つの更なる実施態様は、式I(式中、「L」は、-C(O)NH-である)で示される化合物、例えば、以下の化合物である：

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)ウレア

(RS) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)ウレア

(RS) - 1 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

(RS) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)ウレア

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル]ウレア

1 - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル]ウレア

1 - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (2 - モルホリン - 2 - イルピリミジン - 5 - イル)ウレア

(RS) - 1 - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (3 - クロロフェニル)ウレア

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)ウレア、又は

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル)ウレア。

【0023】

本発明の式Iで示される化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施され得る。本発明の化合物の合成を以下のスキーム1、2&3及び121の具体的な実施例の記載に示す。本反応及び得られた生成物の精製を実施するのに必要な技能は、当業者に公知である。以下のプロセスの記載において使用される置換基及び指数は、特に反対の記載のない限り、先に本明細書に示した意味を有する。

【0024】

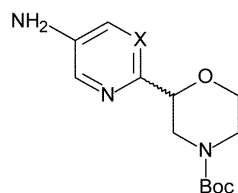
より詳細に述べると、式Iで示される化合物は、以下に示す方法によって、実施例に示す方法によって、又は同様の方法によって製造され得る。個別の反応工程についての適切な反応条件は、当業者に公知である。反応シーケンスは、スキーム1、2&3に表示したものに限定されず、出発物質及びそれらの各反応性に応じて、反応工程のシーケンスは自由に変更され得る。出発物質は、市販のものであるか、あるいは以下に示す方法と同様の方法によって、本記載若しくは実施例で引用した参考文献に記載されている方法によって、又は当技術分野において公知の方法によって調製され得るかのいずれかである。

【0025】

式 I で示される本化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、当技術分野において公知の方法によって、例えば、後述のプロセスによって調製され得、該プロセスは、以下を含む：

a) 式 1 4 :

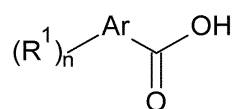
【化 2】



10

で示される化合物を、式 1 5 - a :

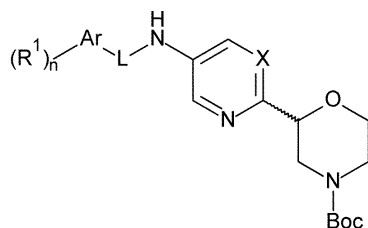
【化 3】



20

で示される化合物と反応させて、式 1 6 - a :

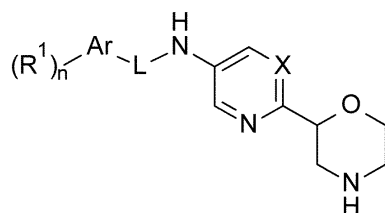
【化 4】



30

で示される化合物にし、続いて、Boc基を脱保護して、式 I :

【化 5】



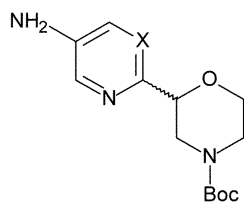
40

[式中、L は、- C (O) - であり、そして、他の置換基は、上述したとおりである]

で示される化合物にする工程、又は

b) 式 1 4 :

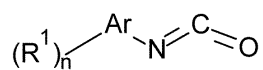
【化 6】



で示される化合物を、式 15 - b :

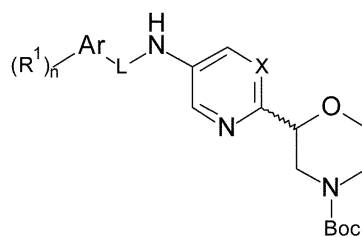
10

【化 7】



で示される化合物と反応させて、式 16 - b :

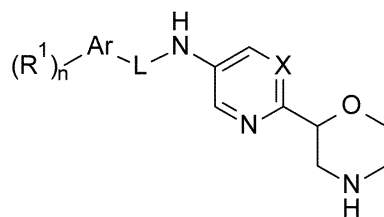
【化 8】



20

で示される化合物にし、続いて、Boc基を脱保護して、式 I :

【化 9】



30

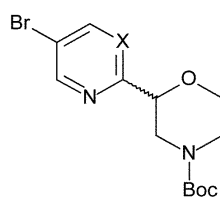
[式中、L は、-NHCO- であり、そして、他の置換基は、上述したとおりである]

で示される化合物にする工程、又は

c) 式 8、9 又は 10 :

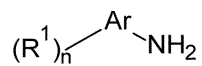
【化 10】

40



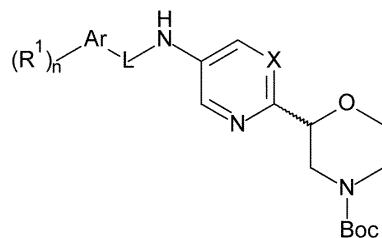
で示される化合物を、式 11 :

【化 1 1】



で示される化合物と反応させて、式 1 2 :

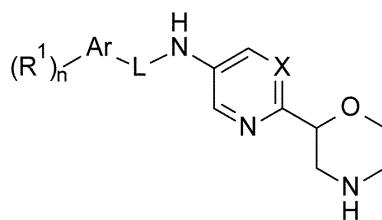
【化 1 2】



10

で示される化合物にし、続いて、B o c 基を脱保護して、式 I :

【化 1 3】



20

[式中、L は、結合であり、そして、他の置換基は、上述したとおりである]

で示される化合物にする工程、又は

所望により、得られた化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩に変換する工程。

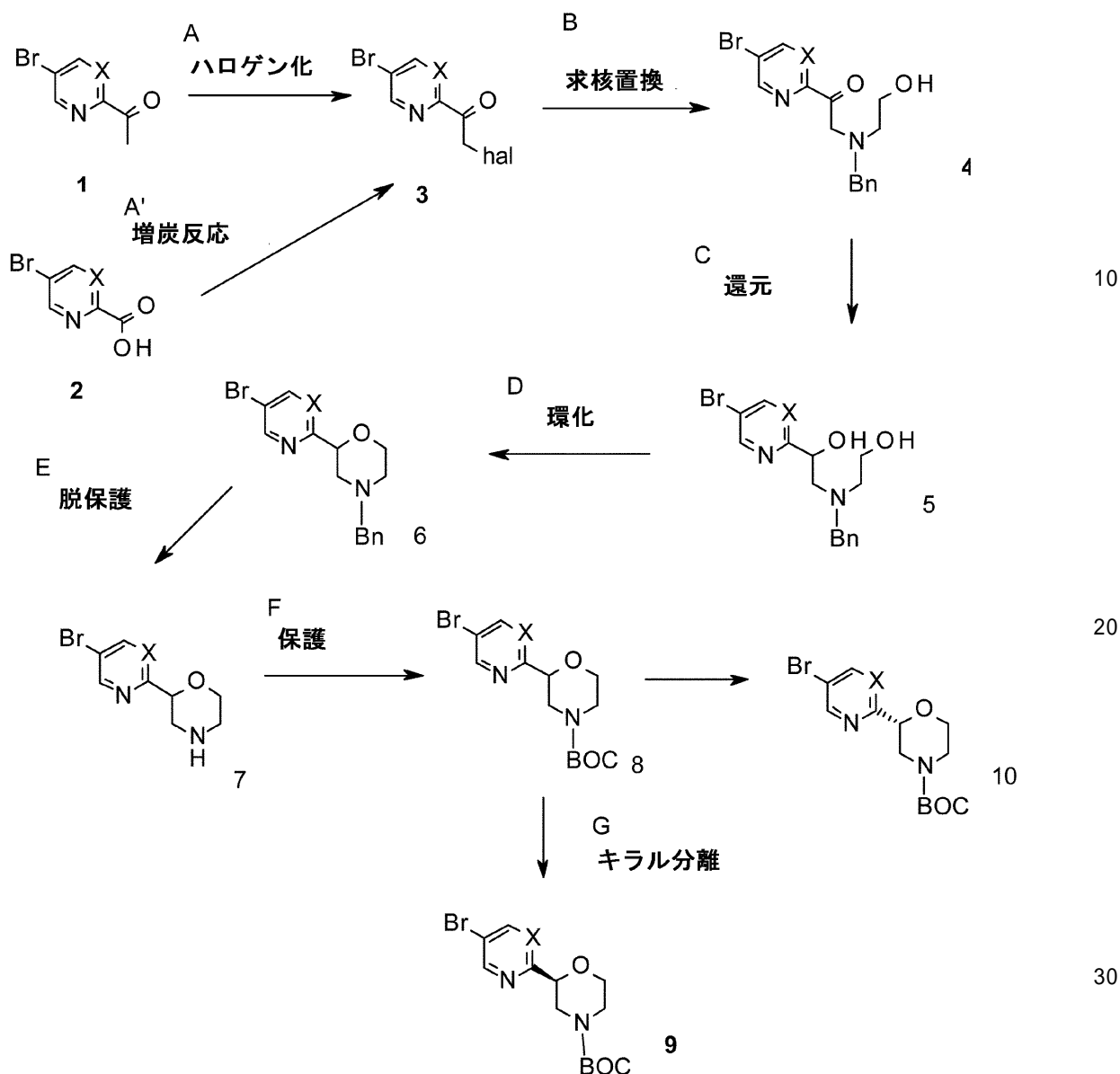
【 0 0 2 6 】

30

一般手順

スキーム 1

【化 1 4】



【0027】

置換基は、上述したとおりである。

【0028】

工程 A：ケトン 1 の - ハロゲン化ケトン 3 への変換は、溶媒（ CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、ジオキサン、THF、アセトニトリルなど）中、室温～高温での、場合により添加剤としての酸（HBr、HCl、HOAc、p-トルエンスルホン酸など）を用いた、ハロゲン化試薬（塩素、臭素、N-クロロスクシイミド（NCS）、N-ブロモスクシイミド（NBS）又は三塩化テトラエチルアンモニウムなど）での処理によって達成される。

【0029】

好ましい条件は、HBr/HOAc 溶液中の臭素、70 で 3 時間であり、- ブロモケトン 3（hal = Br）を形成する。

【0030】

工程 A'：代替的に、- ハロゲン化ケトン 3 は、ハロゲン化アシル中間体が関与する段階プロセスによって得られ得る。カルボン酸 2 は、0 ～高温での、場合により溶媒（ CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、ベンゼン又はトルエンなど）中の、ハロゲン化試薬（ $(\text{COCl})_2$ 、 SOCl_2 、 PCl_3 、 PBr_3 又は $\text{Ph}_3\text{P} \cdot \text{Br}_2$ など）での処理によ

て対応するハロゲン化アシルへと変換され得る。第二の工程では、ハロゲン化アシル中間体を、(トリメチルシリル)ジアゾメタンで、次に、濃HCl又はHBrで処理することができる。反応は、溶媒としてアセトニトリルとTHFとジエチルエーテルの混合物を使用して、0～室温の間の温度で実施され得る。

【0031】

好ましい条件は、第一の工程について、 CH_2Cl_2 中の $(\text{COCl})_2$ 、0～室温であり、そして、0～5で反応体を混合し、続いて、室温で30分間反応させて、 α -クロロケトン3(hal=Cl)を形成する。

【0032】

工程B：C-N結合形成は、N-ベンジルアミノエタノールを用いた求核置換を通して達成され、 α -アミノケトン4を与えることができる。反応は、塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 KO^tBu など)を用いて、非プロトン性溶媒(DMF、アセトニトリル、DMSO、THF、DME又はジオキサンなど)中、室温～高温で実施され得る。

【0033】

好ましい条件は、塩基として K_2CO_3 、無水DMF中、室温である。

【0034】

工程C：ケトン4のジオール5への変換は、溶媒(MeOH、EtOH、THF、ジエチルエーテル又はトルエンなど)中、 α -78～室温での、還元剤(LiBH_4 、 NaBH_4 、 LiAlH_4 又はDIBAL-Hなど)による処理によって達成され得る。

【0035】

好ましい条件は、エタノール中の NaBH_4 、室温で1時間である。

【0036】

工程D：ジオール5の環化は、酸介在カチオン環化又はスルホン酸エステル中間体が関与する段階プロセスによって達成され得る。

【0037】

酸介在カチオン環化では、変換は、高温での、無機酸(H_2SO_4 又は H_3PO_4 など)での処理によって達成され得る。

【0038】

段階プロセスでは、変換は、1当量のスルホニル化試薬(例えば、1-(p-トルエンスルホニル)イミダゾール、メタンスルホニルクロリド又はトルエンスルホニルクロリドなど)を用いて、又は無機塩基(NaH 及び KO^tBu など)若しくは有機塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリンなど)の存在下で、エーテル溶媒(ジエチルエーテル、ジオキサン、THF又はTBMEなど)中、又は溶媒として有機塩基を使用し、0～50で、ジオール5を処理することによって達成され得る。得られたスルホン酸エステルは、エーテル溶媒(ジエチルエーテル、ジオキサン、THF又はTBMEなど)中、非求核塩基(水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド又はカリウム2-メチル-2-ブトキシドなど)での処理によってモルホリン6へと変換され得る。

【0039】

好ましい条件は、THF中、室温で16時間の、塩基として NaH 及びスルホニル化試薬として1-(p-トルエンスルホニル)イミダゾールを使用した段階プロセスである。

【0040】

工程E：ベンジル保護基の除去は、溶媒(ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、TBME、メタノール及びエタノールなど)中、室温～高温での、Pd触媒によって触媒される水素化反応、又は、場合により塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン及び水酸化ナトリウムなど)を用いた、クロロホルマー(ClCOOCH₂CH₂Cl、ClCOOCH(Cl)Me、ClCOOCH₂Ph及びClCOOCH₂CCl₃など)での処理のいずれかによって達成され得る。

【 0 0 4 1 】

好ましい条件は、ジクロロメタン中 $\text{ClCOOCH}(\text{Cl})\text{Me}$ を使用し、室温で4時間、続いて、 MeOH 及びトルエン中、還流温度で1時間である。

【 0 0 4 2 】

工程 F：モルホリン7の保護は、場合により有機又は無機塩基（トリエチルアミン、 N 、 N -ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムなど）の存在下、ハロゲン化溶媒（ジクロロメタン又は1,2-ジクロロエタンなど）又はエーテル溶媒（ジエチルエーテル、ジオキサン、 THF 又は TBM など）中、炭酸ジ-tert-ブチルでの処理によって達成され得る。

【 0 0 4 3 】

好ましい条件は、 THF 、塩基として炭酸カリウムの存在下、室温で2時間である。

【 0 0 4 4 】

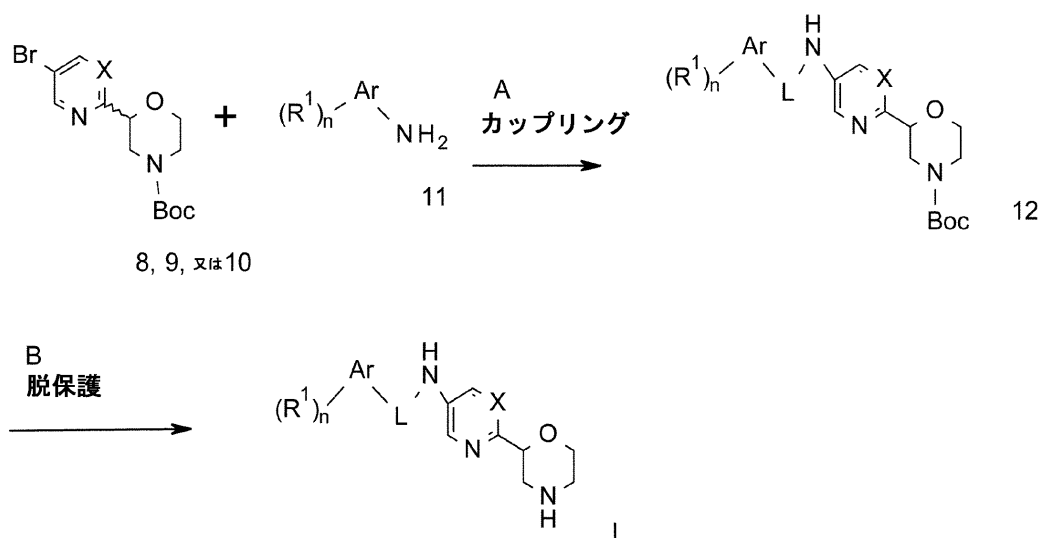
工程 G：8のエナンチオマーは、キラル HPLC を使用して分離され得る。好ましい条件は、 CO_2 中、5%～40%のエタノール（0.05% DEA ）を移動相とする、 SFC （カラム：Chiralpak AD-3 100×4.6mm（内径）、3 μm ）を使用することである。

【 0 0 4 5 】

スキーム 2

【 化 1 5 】

L = 結合：



【 0 0 4 6 】

工程 A：臭化アリール 8、9 又は 10 とアリールアミン 11 とのカップリングは、溶媒（ジオキサン、 DMF 、 THF 、トルエン、 DMF 及び DMSO など）中、高温で、パラジウム又は銅触媒、配位子及び塩基での処理によって、例えば、パラジウム触媒ブッフバルト・ハートウィッグ（Buchwald-Hartwig）反応を使用して達成され得る。

【 0 0 4 7 】

好ましい条件は、触媒のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、触媒の 4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（キサントホス）及び Cs_2CO_3 、ジオキサン中、90℃で12時間である。

【 0 0 4 8 】

工程 B： Boc N -保護基の除去は、鉱酸（ HCl 、 H_2SO_4 又は H_3PO_4 など）又は有機酸（ CF_3COOH 、 CHCl_2COOH 、 HOAc 又は p -トルエンスルホン酸など）を用いて、溶媒（ CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 THF 、 MeOH 、 EtOH 又は H_2O など）中、0～80℃で実行され得る。

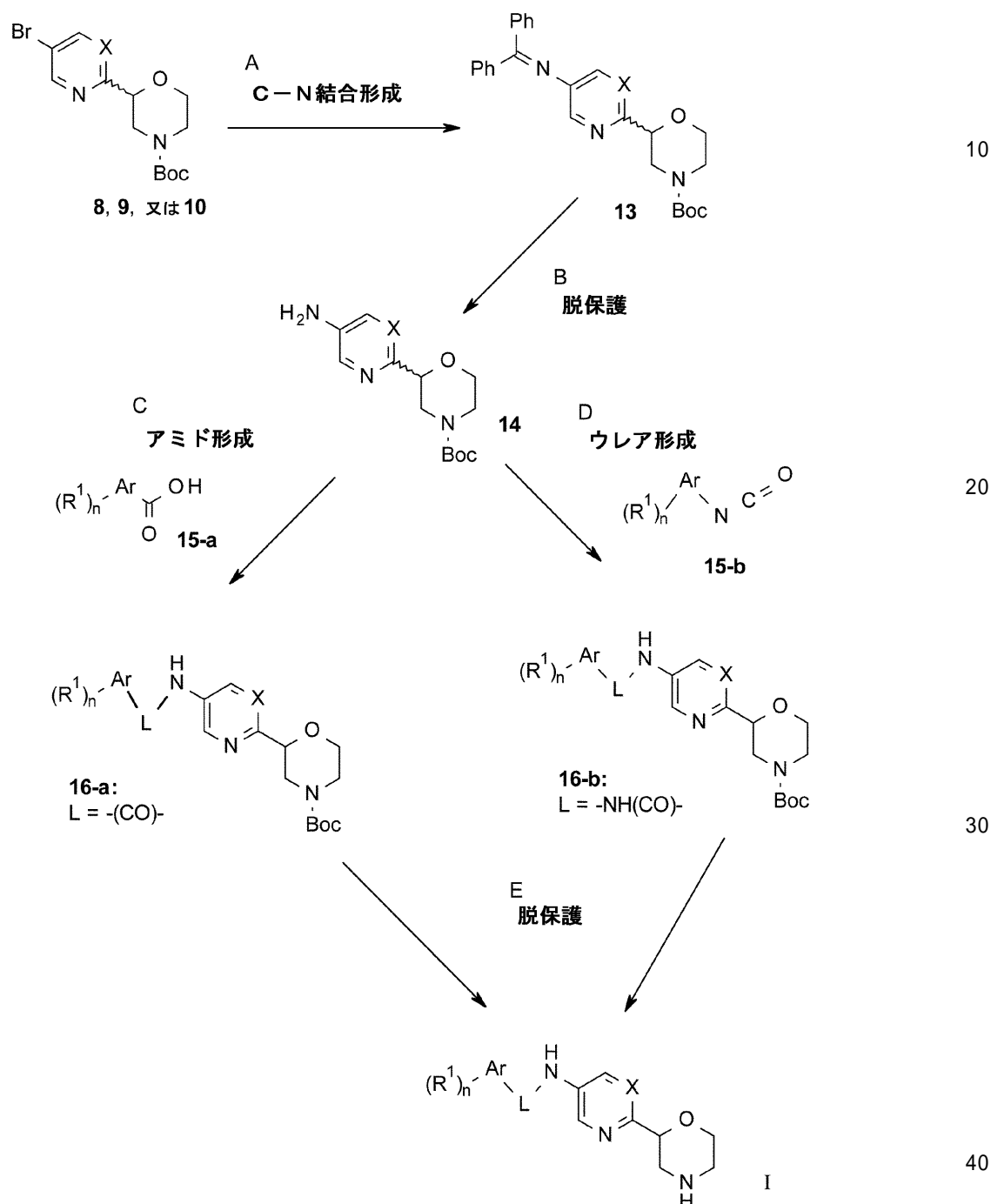
【 0 0 4 9 】

好ましい条件は、酸として CF_3COOH 、 CH_2Cl_2 中、室温で 1 時間である。

【 0 0 5 0 】

スキーム 3

【 化 1 6 】



【 0 0 5 1 】

工程 A : C - N 結合形成は、パラジウム又は銅触媒、配位子及び塩基の存在下、溶媒（ジオキサン、DME、THF、トルエン及び DMSO など）中、高温での、ベンゾフェノンイミンでの臭化物 8、9 又は 10 の処理によって、例えば、パラジウム触媒ブッフバルト・ハートウィッグ反応を使用して達成され得る。

【 0 0 5 2 】

好ましい条件は、触媒のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、触媒の 4, 5 - ビス（ジフェニルホスフィノ） - 9, 9 - ジメチルキサンテン（キサントホス

）及び Cs_2CO_3 、ジオキサン中、90 で12時間である。

【0053】

工程B：ジフェニルメチレンN-保護基の除去は、溶媒（MeOH、EtOH、 H_2O 、ジオキサン、THF、EtOAc、ジクロロメタン、クロロホルム、DMF又はそれらの混合物など）中、触媒（ PtO_2 、Pd-C又はラネーニッケルなど）を用いた、常圧若しくは高圧下での水素による水素化によって、又は、水素源としてギ酸アンモニウム若しくはシクロヘキサジエンを使用した転移水素化によって、達成され得る。

【0054】

変換はまた、溶媒（MeOH、EtOH、ジオキサン、THF、DMF又はそれらの混合物など）中、塩基（酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）と合わせたヒドロキシルアミン塩酸塩での処理によって実行され得る。

10

【0055】

好ましい条件は、酢酸ナトリウムと合わせたヒドロキシルアミン塩酸塩、MeOH中、室温で1時間である。

【0056】

工程C：アミド形成は、有機塩基（トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリンなど）の存在下、溶媒（ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、DMF、DMSOなど）又はエーテル溶媒（ジエチルエーテル、ジオキサン、THF、DME又はTBMEを含む）中、カルボン酸15-a及びカップリング剤（DCC、EDC、TBTU、HBTU又はHATUなど）での処理によって達成され得る。

20

【0057】

好ましい条件は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを伴う、HATU、DMF中、室温で16時間である。

【0058】

工程D：ウレア形成は、有機塩基（トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン又はN-メチルモルホリンなど）の存在下、ハロゲン化溶媒（ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン又はクロロベンゼンなど）中、イソシアナート15-bでの処理によって達成され得る。

【0059】

好ましい条件は、塩基としてトリエチルアミン、ジクロロメタン中、室温である。

30

【0060】

工程E：Boc-N-保護基の除去は、鉱酸（HCl、 H_2SO_4 又は H_3PO_4 など）又は有機酸（ CF_3COOH 、 CHCl_2COOH 、HOAc又はp-トルエンスルホン酸など）を用いて、溶媒（ CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、THF、MeOH、EtOH又は H_2O など）中、0~80 で実行され得る。

【0061】

好ましい条件は、酸として CF_3COOH 、 CH_2Cl_2 中、室温で1時間である。

【0062】

化合物の単離及び精製

40

本明細書に記載される化合物及び中間体の単離及び精製は、所望により、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、厚層クロマトグラフィー、分取低圧若しくは高圧液体クロマトグラフィー又はこれらの手順の組み合わせなどの任意の好適な分離又は精製手順によって実行され得る。好適な分離及び単離手順の具体的例示は、本明細書以下の調製及び実施例を参照することによって得られ得る。しかし、当然ながら、他の等価な分離又は単離手順を使用することもできる。式Iで示されるキラル化合物のラセミ混合物は、キラルHPLCを使用して分離され得る。キラルな合成中間体のラセミ混合物もまた、キラルHPLCを使用して分離され得る。

【0063】

式Iで示される化合物の塩

50

式 I で示される化合物は、塩基性であり、対応する酸付加塩に変換され得る。この変換は、少なくとも化学量論量の適切な酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）及び有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、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、サリチル酸など）での処理によって達成される。典型的には、遊離塩基を、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール又はメタノールなどの不活性有機溶媒に溶解し、類似の溶媒中の酸を加える。温度は、0 ~ 50 で維持される。得られた塩は、自然に沈殿するか、又はより極性の小さい溶媒によって溶液から析出し得る。

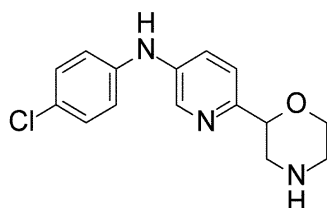
【 0 0 6 4 】

10

実施例 1

(R S) - N - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

【 化 1 7 】



20

【 0 0 6 5 】

a) 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノン

H B r / H O A c 溶液 (3 5 % ~ 3 9 % 、 8 0 m L) 中の 2 - アセチル - 5 - ブロモピリジン (1 0 . 0 g 、 C A S : 2 1 4 7 0 1 - 4 9 - 2) を、70 で 5 分間攪拌した。B r ₂ (9 . 6 g) を滴下した。反応を 7 0 で 3 時間続けて、T L C 分析が出発物質の完全な消費を示した。混合物を室温に冷やし、ろ紙で濾過した。揮発物を減圧下で除去し、更に残留物を高真空下で乾燥させて、粗 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノン (1 6 . 8 g 、 収率 : 9 3 . 3 %) を褐色の油状物として与えた。粗生成物を精製することなく次の工程に用いた。M S (E S I) : 2 8 1 . 9 ([{ ⁸¹ B r } M + H] ⁺) 、 2 7 7 . 9 ([{ ⁷⁹ B r } M + H] ⁺) 。

30

【 0 0 6 6 】

b) 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノン

無水 D M F (1 5 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノン (1 6 . 8 g) の溶液に、K ₂ C O ₃ (1 9 . 5 g) を室温で少量ずつ加えた。その後、N - ベンジルアミノエタノール (1 0 . 2 g 、 C A S : 1 0 4 - 6 3 - 2) を滴下した。反応の完了が T L C 分析により示されるまで、反応を室温で続けた。混合物を水 (1 0 0 0 m L) に注ぎ、そして E t O A c (2 x 1 0 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、N a ₂ S O ₄ を用いて乾燥させた。揮発物を減圧下で除去した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c = 1 0 : 1 (容量)) により精製して、2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノンを明褐色の油状物 (9 g 、 収率 : 5 5 %) として与えた。

40

【 0 0 6 7 】

c) (R S) - 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノール

室温で、E t O H (4 0 m L) 中の 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノン (4 . 1 g) の溶液に、N a B H ₄ (5 4 0 m g 、 1 4 m m o l) を少量ずつ加えた。反応の完了 (T L C 分析により示された) 後、反応物を、飽和 N H ₄ C l 水溶液 (2 0 0 m L) の添加により注意深くクエンチした。E t O H を

50

減圧下で除去した。残留物を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。更に、残留物を高真空下で乾燥させて、粗 (RS) - 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノール (3 g、73%) を与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。MS (ESI): 352.9 ([⁸¹Br} M + H]⁺)、350.9 ([⁷⁹Br} M + H]⁺)。

【0068】

d) (RS) - 4 - ベンジル - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン

水素化ナトリウム (60%、2.7 g) を、THF (100 mL) 中の (RS) - 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) エタノール (12 g) の溶液に、室温で少量ずつ加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、1 - (p - トルエンシルホニル) イミダゾール (7 g、CAS: 2232-08-8) を少量ずつ加えた。30分後、混合物を室温に温めた。攪拌を一晩続けた。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させた。クロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1 (容量)) による精製が、(RS) - 4 - ベンジル - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン (4 g、収率: 34.5%) を与えた。

MS (ESI): 335.0 ([⁸¹Br} M + H]⁺)、333.0 ([⁷⁹Br} M + H]⁺)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.60 (1 H), 8.05 (1H), 7.42 (1H), 7.30 (5H), 4.51(1H), 3.97 (1 H), 3.82 (1H), 3.59 (1H), 3.47 (1H), 3.07 (1H), 2.75 (1H), 2.19 (1H), 1.91 (m, 1 H)。

【0069】

e) (RS) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の (RS) - 4 - ベンジル - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン (4.35 g) 及び 1 - クロロエチルクロロホルマート (2.5 g、CAS: 50893-53-3) の溶液を、室温で4時間攪拌した。TLC分析が出発物質の完全な消費を示した。揮発物を減圧下で除去し、更に残留物を高真空下で乾燥させた。残留物を MeOH (40 mL) に溶解した。溶液を還流温度で1時間攪拌した。TLC分析が反応の完了を示した。揮発物を減圧下で除去し、更に残留物を高真空下で乾燥させて、(RS) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン (4.35 g、13 mmol、収率: 100%) を与えた。粗生成物をそのまま次の工程に用いた。

MS (ESI): 244.9 ([⁸¹Br} M + H]⁺)、242.9 ([⁷⁹Br} M + H]⁺)。

【0070】

f) (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

THF (50 mL) 中の K₂CO₃ (5.38 g)、ジ - tert - ブチル ジカルボナート (3.4 g、CAS: 424-99-5)、及び上記反応 (工程 e) からの (RS) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン (4.35 g、13 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌した。TLC分析が反応の完了を示した。水 (200 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc = 3:1 (容量)) が、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (3.95 g、収率 89%) を与えた。

MS (ESI): 344.8 ([⁸¹Br} M + H]⁺)、342.8 ([⁷⁹Br} M + H]⁺)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 8.69 (1 H), 8.09 (1H), 7.46 (1H), 4.45(2H), 4.00 (1H), 3.82 (1

10

20

30

40

50

H), 3.63 (1H), 2.89 (2H), 1.43(9H).

【0071】

g) (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (4 - クロロアニリン) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラート

ジオキサン (3 mL) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (60 mg)、4 - クロロアニリン (25 mg、CAS : 106 - 47 - 8)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス、20 mg、CAS : 161265 - 03 - 8)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (16 mg、CAS : 51364 - 51 - 3)、及び Cs_2CO_3 (170 mg) の混合物を、 N_2 雰囲気下、90 で 12 時間撹拌した。LCMS が反応の完了を示した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、粗 (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (4 - クロロアニリン) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラートを褐色の油状物として与えた。粗生成物を精製することなく次の工程に用いた。

【0072】

h) (RS) - N - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

上記反応 (工程 g) からの粗 (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (4 - クロロアニリン) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラートを、 CH_2Cl_2 (3 mL) に室温で溶解した。トリフルオロ酢酸 (TFA、1 mL、CAS : 76 - 05 - 1) を加えた。反応を室温で 1 時間続けた。揮発物を減圧下で除去した。分取 HPLC (移動相 A : H_2O 、B : 0.1% TFA を含む CH_3CN 、C18 カラム) による精製が、(RS) - N - (4 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン (25 mg) を明黄色の口ウ状の固体として与えた。

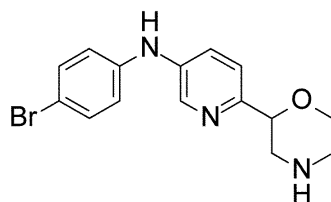
MS (ESI) : 292.1 ([$\{^3\text{ }^7\text{Cl}\} \text{M} + \text{H} \]^+)$ 、290.1 ([$\{^3\text{ }^5\text{Cl}\} \text{M} + \text{H} \]^+)$ 。

【0073】

実施例 2

(RS) - N - (4 - ブロモフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

【化 18】



標記化合物を、実施例 1 と同様に、工程 (g) の 4 - クロロアニリンの代わりに、4 - ブロモアニリン (CAS : 106 - 40 - 1) を用いて得た。明黄色の口ウ状の固体。MS (ESI) : 336.0 ([$\{^8\text{ }^1\text{Br}\} \text{M} + \text{H} \]^+)$ 、334.1 ([$\{^7\text{ }^9\text{Br}\} \text{M} + \text{H} \]^+)$ 。

【0074】

実施例 3

(RS) - N - (4 - エトキシフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

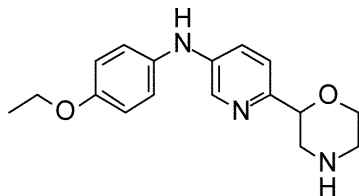
10

20

30

40

【化 19】



標記化合物を、実施例 1 と同様に、工程 (g) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、4 - エトキシアニリン (CAS : 156 - 43 - 4) を用いて得た。明黄色の油状物。MS (ESI) : 300 . 2 ([M + H] ⁺)。

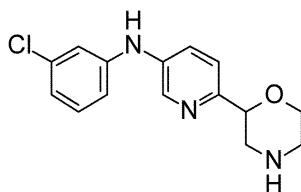
10

【0075】

実施例 4

(RS) - N - (3 - クロロフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

【化 20】



20

標記化合物を、実施例 1 と同様に、工程 (g) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、3 - クロロアニリン (CAS : 108 - 42 - 9) を用いて得た。明黄色の油状物。MS (ESI) : 292 . 0 ([{ ³⁷Cl } M + H] ⁺)、290 . 0 ([{ ³⁵Cl } M + H] ⁺)。

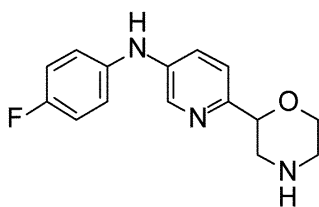
【0076】

実施例 5

(RS) - N - (4 - フルオロフェニル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

30

【化 21】



40

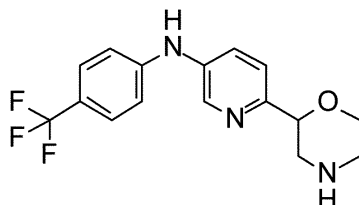
標記化合物を、実施例 1 と同様に、工程 (g) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、4 - フルオロアニリン (CAS : 371 - 40 - 4) を用いて得た。明黄色の油状物。MS (ESI) : 274 . 1 ([M + H] ⁺)。

【0077】

実施例 6

(RS) - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ピリジン - 3 - アミン

【化 2 2】



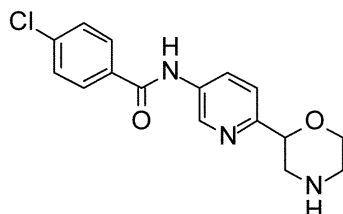
標記化合物を、実施例 1 と同様に、工程 (g) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、4 - (トリフルオロメチル) アニリン (CAS : 455 - 14 - 1) を用いて得た。明黄色の口ウ状の固体。MS (ESI) : 324 . 1 ([M + H] ⁺)。

【0078】

実施例 7

(RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド

【化 2 3】



a) (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラート

ジオキサン (40 mL) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (1 . 0 g)、実施例 1 (f)、ベンゾフェノイミン (580 mg、CAS : 1013 - 88 - 3)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス、500 mg、CAS : 161265 - 03 - 8)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (265 mg、CAS : 51364 - 51 - 3) 及び Cs₂CO₃ (2 . 8 g) の混合物を、その混合物にアルゴン数を数分間バブリングすることにより脱気した。反応混合物を Ar 雰囲気下、90 で 12 時間撹拌した。TLC 分析が反応の完了を示した。粗反応混合物を室温に冷やし、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残留物を水 (100 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、濃縮乾固した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ : MeOH = 30 : 1 (容量)) により精製して、(RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラート (1 . 28 g、収率 : 99 . 9 %) を黄色の固体として与えた。

【0079】

b) (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

メタノール (50 mL) 中の上記反応 (工程 a) からの (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラート (1 . 28 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (320 mg、CAS : 5470 - 11 - 1) 及び NaOAc (2 . 38 g、CAS : 127 - 09 - 3) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。TLC 分析が反応の完了を示した。混合物を濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ : MeOH = 100 : 1 ~ 50 : 1 (容量)) による精製が、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) モルホリ

ン - 4 - カルボキシラート (4 5 0 mg、収率 : 5 5 . 4 %) を白色の固体として与えた。
MS (ESI) : 2 8 0 . 0 ([M + H] ⁺)。

【 0 0 8 0 】

c) (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラート

(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (3 5 mg)、4 - クロロ安息香酸 (2 3 mg、CAS : 7 4 - 1 1 - 3)、HATU (5 7 mg、CAS : 1 4 8 8 9 3 - 1 0 - 1)、及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、4 9 mg、CAS : 7 0 8 7 - 6 8 - 5) を、DMF (1 . 5 mL) に溶解した。TLC 分析が反応の完了を示すまで、溶液を室温で撹拌した。反応物を水 (3 0 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、粗 (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラートを黄色の固体として与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

【 0 0 8 1 】

d) (RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド

上記反応 (工程 c) からの (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - [(4 - クロロベンゾイル) アミノ] - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラートを、CH₂Cl₂ (2 mL) とトリフルオロ酢酸 (1 mL) の混合物に溶解した。LCMS が反応の完了を示すまで、溶液を室温で 1 時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮した。分取 HPLC (移動相 A : H₂O、B : 0 . 1 % TFA を含む CH₃CN、C18 カラム) による精製が、(RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド (3 2 mg) を白色の固体として与えた。

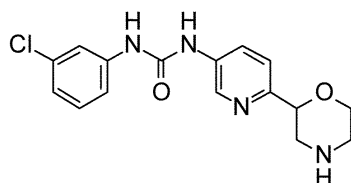
MS (ESI) : 3 2 0 . 1 ([{ ^{3 7}Cl } M + H] ⁺)、3 1 8 . 1 ([{ ^{3 5}Cl } M + H] ⁺)。

【 0 0 8 2 】

実施例 8

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

【 化 2 4 】



a) (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - [(3 - クロロフェニル) カルバモイルアミノ] - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラート

(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (8 0 mg)、実施例 7 (b)、3 - クロロフェニルイソシアナート (4 4 mg、CAS : 2 9 0 9 - 3 8 - 8) 及びトリエチルアミン (9 0 mg、CAS : 1 2 1 - 4 4 - 8) を、CH₂Cl₂ (1 mL) に溶解した。TLC 分析が反応の完了を示すまで、溶液を室温で撹拌した。水 (2 0 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (2 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、粗 (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - [(3 - クロロフェニル) カルバモイルアミノ] - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシラートを黄色の油状物として与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

【 0 0 8 3 】

b) (RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

上記反応(工程 a)からの(RS) - tert - ブチル 2 - [5 - [(3 - クロロフェニル)カルバモイルアミノ] - 2 - ピリジル]モルホリン - 4 - カルボキシラートを、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)とCH₂Cl₂(2 mL)との混合物に溶解した。TLC分析が反応の完了を示すまで、溶液を室温で撹拌した。水(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチル(2 × 20 mL)で抽出した。中性のpHになるまで、水層を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、CH₂Cl₂/CH₃OH(10:1(容量)、20 mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(移動相A: H₂O、B: 0.1 % TFAを含むCH₃CN、C18カラム)により精製して、(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレアを白色の固体(40 mg)として与えた。

MS(ESI): 335.1([³⁷Cl]M + H)⁺、333.1([³⁵Cl]M + H)⁺。

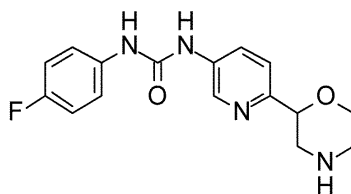
¹H NMR(メタノール-d₄): 8.75 (1H), 8.10 (1H), 7.68 (1H), 7.59 (1H), 7.30 (2H), 7.16 (1H), 4.91 (1H), 4.15 (1H), 4.37 (1H), 3.67 (1H), 3.36 (1H), 3.29 (2H)。

【 0 0 8 4 】

実施例 9

(RS) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

【 化 2 5 】



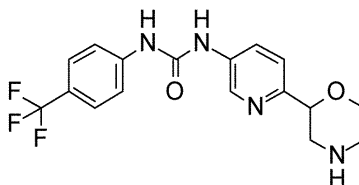
標記化合物を、実施例 8 と同様に、工程(a)中の3 - クロロフェニルイソシアナートの代わりに、4 - フルオロフェニルイソシアナート(CAS: 1195 - 45 - 5)を用いて得た。明黄色の油状物。MS(ESI): 317.1([M + H]⁺)。

【 0 0 8 5 】

実施例 10

(RS) - 1 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] ウレア

【 化 2 6 】



標記化合物を、実施例 8 と同様に、工程(a)中の3 - クロロフェニルイソシアナートの代わりに、4 - (トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート(CAS: 1548 - 13 - 6)を用いて得た。明黄色の固体。MS(ESI): 367.1([M + H]⁺)。

【 0 0 8 6 】

実施例 11

10

20

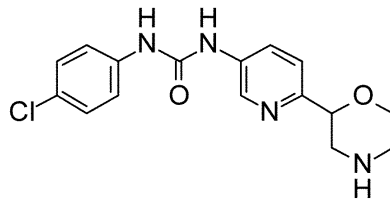
30

40

50

(R S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

【化 2 7】



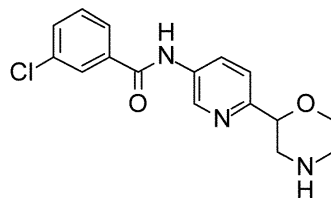
10

標記化合物を、実施例 8 と同様に、工程 (a) 中の 3 - クロロフェニルイソシアナートの代わりに、4 - クロロフェニルイソシアナート (C A S : 1 0 4 - 1 2 - 1) を用いて得た。オフホワイトの固体。MS (E S I) : 3 3 5 . 1 ([{ ^{3 7} C l } M + H] ⁺)、3 3 3 . 1 ([{ ^{3 5} C l } M + H] ⁺)。

【 0 0 8 7 】

実施例 1 2

(R S) - 3 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド
【化 2 8】



20

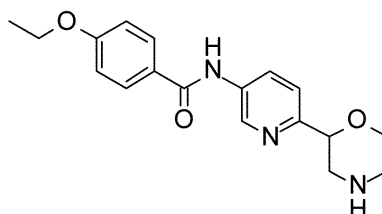
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - クロロ安息香酸 (C A S : 5 3 5 - 8 0 - 8) を用いて得た。明黄色の固体。MS (E S I) : 3 2 0 . 1 ([{ ^{3 7} C l } M + H] ⁺)、3 1 8 . 1 ([{ ^{3 5} C l } M + H] ⁺)。

30

【 0 0 8 8 】

実施例 1 3

(R S) - 4 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミド
【化 2 9】



40

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - エトキシ安息香酸 (C A S : 6 1 9 - 8 6 - 3) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 2 8 . 2 ([M + H] ⁺)。

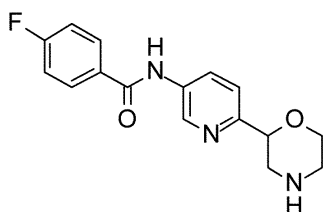
【 0 0 8 9 】

実施例 1 4

(R S) - 4 - フルオロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ベンズアミ

50

【化 3 0】

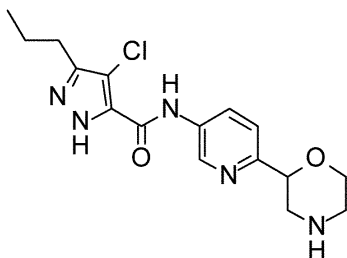


標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - フルオロ安息香酸 (C A S : 4 5 6 - 2 2 - 4) を用いて得た。白色の固体。M S (E S I) : 3 0 2 . 1 ([M + H] ⁺)。

实施例 15

(RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 3 1】

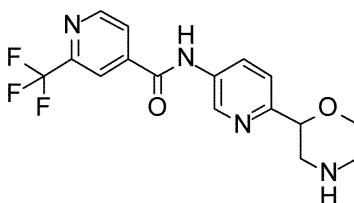


標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C A S : 1 3 4 0 5 7 8 - 2 0 - 2) を用いて得た。白色の固体。M S (E S I) : 3 5 2 . 1 ([{ ³ 7 C 1 } M + H] ⁺)、3 5 0 . 1 ([{ ³ 5 C 1 } M + H] ⁺)。

实施例 16

(RS) - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 3 2】



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸 (CAS : 131747-41-6) を用いて得た。明黄色の固体。MS (ESI) : 353.0 ($[M+H]^+$)。

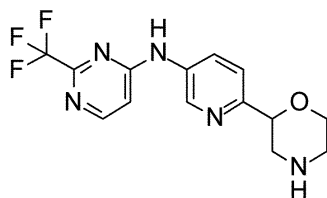
实施例 17

(RS) - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチ

50

ル) ピリミジン - 4 - アミン

【化 3 3】



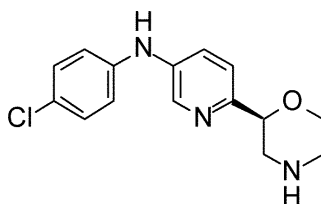
標記化合物を、実施例 1 と同様に、工程 (g) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - アミン (CAS : 672 - 42 - 4) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 326 . 2 ([M + H] ⁺)。

【0093】

実施例 18

N - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

【化 3 4】



【0094】

a) tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート及びtert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート

(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレートを、以下の条件 : Chiralpak AD-3カラム (100 × 4 . 6 mm I . D . : 3 um) ; 移動相としてCO₂ 中 5 % ~ 40 % エタノール (0 . 05 % DEA) ; 流速 3 mL / 分 ; 波長 : 220 nm を用いて、SFC により分離した。tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (1 . 6 g、保持時間 : 1 . 421 分) を、第 1 の画分として得た。tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (1 . 6 g、保持時間 : 1 . 571 分) を、第 2 の画分として得た。

【0095】

b) N - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミン

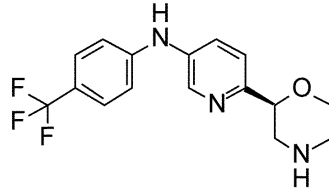
N - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 - アミンを、実施例 1 と同様に、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレートを用い、工程 (g) の 4 - クロロアニリン (CAS : 106 - 47 - 8) と反応させて得た。ロウ状の固体。MS (ESI) : 292 . 1 ([{ ³⁷C1 } M + H] ⁺)、290 . 2 ([{ ³⁵C1 } M + H] ⁺)。

【0096】

実施例 19

6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 3 - アミン

【化 3 5】



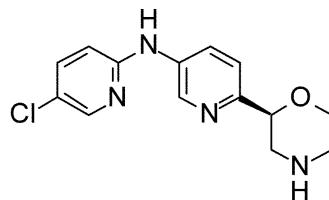
標記化合物を、実施例 18 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、
4 - (トリフルオロメチル) アニリン (CAS : 455 - 14 - 1) を用いて得た。白色
の固体。MS (ESI) : 324.0 ([M + H]⁺)。 10

【0097】

実施例 20

N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン
- 3 - アミン

【化 3 6】



20

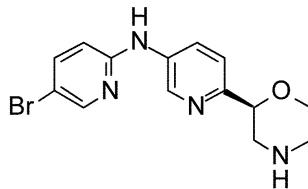
標記化合物を、実施例 18 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、
2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (CAS : 1072 - 98 - 6) を用いて得た。白色の
固体。MS (ESI) : 293.0 ([³⁷Cl} M + H]⁺)、291.0 ([³⁵Cl} M + H]⁺)。 30

【0098】

実施例 21

N - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン
- 3 - アミン

【化 3 7】



40

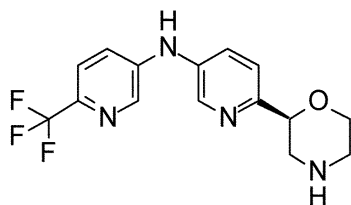
標記化合物を、実施例 18 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、
2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン (CAS : 1072 - 97 - 5) を用いて得た。白色の
固体。MS (ESI) : 337.0 ([⁸¹Br} M + H]⁺)、335.0 ([⁷⁹Br} M + H]⁺)。 40

【0099】

実施例 22

6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - N - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピ
リジル] ピリジン - 3 - アミン

【化 3 8】



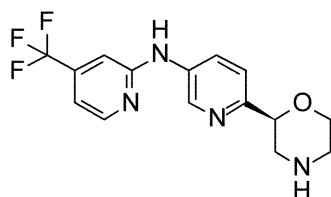
標記化合物を、実施例 18 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、
5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン (CAS : 106877 - 33 - 2)
を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 325 . 1 ([M + H] ⁺)。

【0100】

実施例 23

6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピ
リジル] ピリジン - 3 - アミン

【化 3 9】



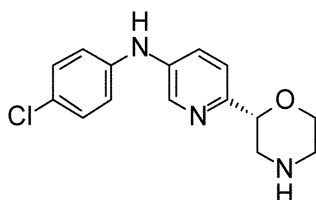
標記化合物を、実施例 18 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、
2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (CAS : 106447 - 97 - 6)
を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 325 . 1 ([M + H] ⁺)。

【0101】

実施例 24

N - (4 - クロロフェニル) - 6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン - 3 -
アミン

【化 4 0】



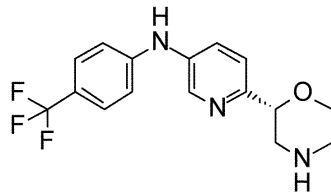
標記化合物を、実施例 1 と同様に、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 -
ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2
- (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートを用い、工程 (g)
中の 4 - クロロアニリン (CAS : 106 - 47 - 8) と反応させて得た。ロウ状の固体
。MS (ESI) : 292 . 1 ([{ ³⁷C1 } M + H] ⁺)、290 . 1 ([{ ³⁵C1 } M + H] ⁺)。

【0102】

実施例 25

6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル

】ピリジン - 3 - アミン
【化 4 1】



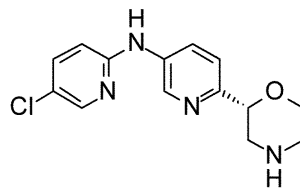
標記化合物を、実施例 2 4 と同様に、4 - クロロアニリンの代わりに、4 - (トリフル
オロメチル) アニリン (C A S : 4 5 5 - 1 4 - 1) を用いて得た。白色の固体。M S (E
S I) : 3 2 4 . 0 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 0 3 】

実施例 2 6

N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] ピリジン
- 3 - アミン

【化 4 2】



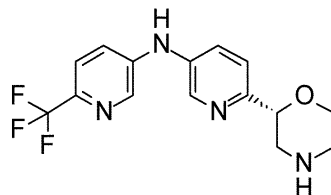
標記化合物を、実施例 2 4 と同様に、4 - クロロアニリンの代わりに、2 - アミノ - 5
- クロロピリジン (C A S : 1 0 7 2 - 9 8 - 6) を用いて得た。白色の固体。M S (E
S I) : 2 9 3 . 1 ([{ ^{3 7} C 1 } M + H] ⁺)、2 9 1 . 1 ([{ ^{3 5} C 1 } M + H
] ⁺)。

【 0 1 0 4 】

実施例 2 7

6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - N - [6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピ
リジル] ピリジン - 3 - アミン

【化 4 3】



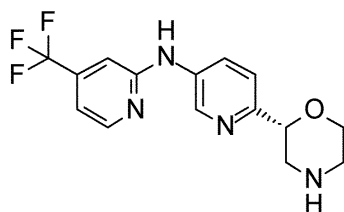
標記化合物を、実施例 2 4 と同様に、4 - クロロアニリンの代わりに、5 - アミノ - 2
- (トリフルオロメチル) ピリジン (C A S : 1 0 6 8 7 7 - 3 3 - 2) を用いて得た。
白色の固体。M S (E S I) : 3 2 5 . 0 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 0 5 】

実施例 2 8

6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピ
リジル] ピリジン - 3 - アミン

【化 4 4】



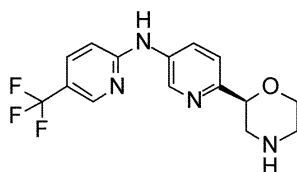
標記化合物を、実施例 2 4 と同様に、4 - クロロアニリンの代わりに、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (CAS : 1 0 6 4 4 7 - 9 7 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 3 2 5 . 0 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 0 6 】

実施例 2 9

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

【化 4 5】



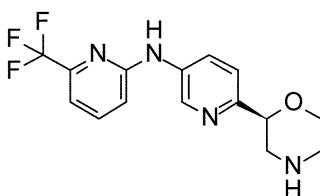
標記化合物を、実施例 1 8 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (CAS : 7 4 7 8 4 - 7 0 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 3 2 5 . 1 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 0 7 】

実施例 3 0

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

【化 4 6】



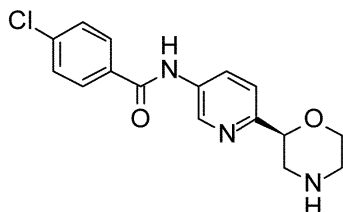
標記化合物を、実施例 1 8 と同様に、工程 (b) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、2 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (CAS : 3 4 4 8 6 - 2 4 - 3) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 3 2 5 . 0 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 0 8 】

実施例 3 1

4 - クロロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

【化 4 7】



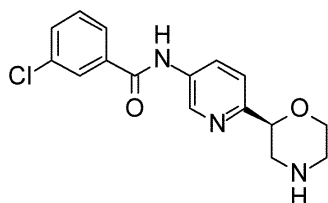
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートを用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 319.9 ([$\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}$ M + H] $^{+}$)、317.9 ([$\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}$ M + H] $^{+}$)。

【0109】

実施例 3 2

3 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

【化 4 8】



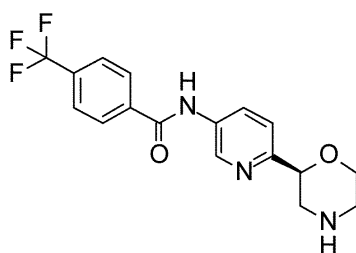
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - クロロ安息香酸 (CAS : 535 - 80 - 8) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 319.9 ([$\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}$ M + H] $^{+}$)、317.9 ([$\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}$ M + H] $^{+}$)。

【0110】

実施例 3 3

N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 4 9】



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及

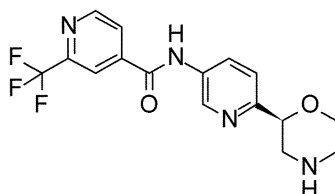
び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (CAS : 455 - 24 - 3) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 352 . 0 ([M + H] ⁺)。

【0111】

実施例 3 4

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化 5 0】



10

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸 (CAS : 131747 - 41 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 352 . 9 ([M + H] ⁺)。

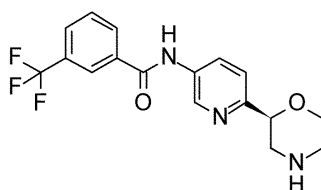
20

【0112】

実施例 3 5

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 5 1】



30

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (CAS : 454 - 92 - 2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 352 . 0 ([M + H] ⁺)。

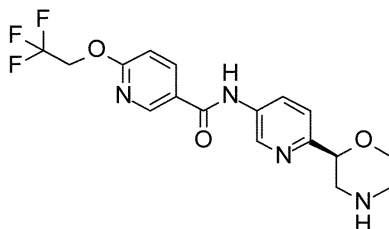
【0113】

40

実施例 3 6

N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 2】



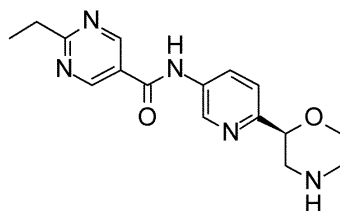
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ニコチン酸 (C A S : 1 7 5 2 0 4 - 9 0 - 7) を用いて得た。白色の固体。M S (E S I) : 3 8 2 . 9 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 1 4 】

実施例 3 7

2 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

【化 5 3】



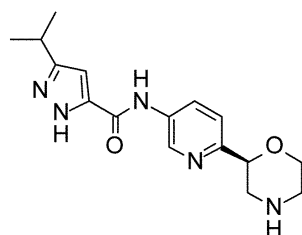
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、2 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸 (C A S : 7 2 7 9 0 - 1 6 - 0) を用いて得た。白色の固体。M S (E S I) : 3 1 4 . 0 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 1 5 】

実施例 3 8

3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 4】



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及

10

20

30

40

50

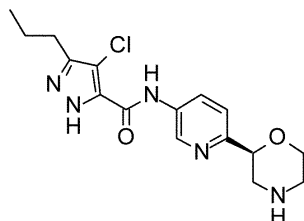
び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - イソプロピルピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 92933 - 47 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 316.0 ($[M+H]^+$)。

【0116】

実施例 39

4 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化55】



10

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1340578 - 20 - 2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 352.1 ($[^3\text{7Cl}]M+H^+$)、350.1 ($[^3\text{5Cl}]M+H^+$)。

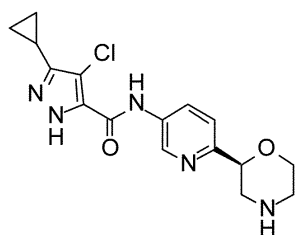
20

【0117】

実施例 40

4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化56】



30

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 1291275 - 83 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 349.9 ($[^3\text{7Cl}]M+H^+$)、347.9 ($[^3\text{5Cl}]M+H^+$)。

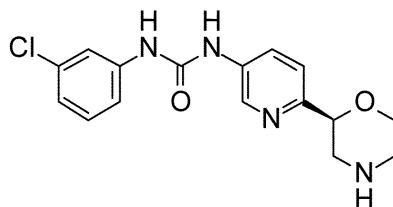
40

【0118】

実施例 41

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ウレア

【化 5 7】



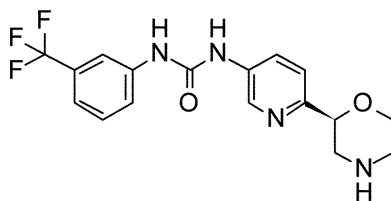
標記化合物を、実施例 8 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 -
 プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル
 (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートを用
 いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 335.0 ([³⁷Cl] M + H)⁺、3
 33.0 ([³⁵Cl] M + H)⁺。

【0119】

実施例 4 2

1 - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - [3 - (トリフ
 ルオロメチル) フェニル] ウレア

【化 5 8】



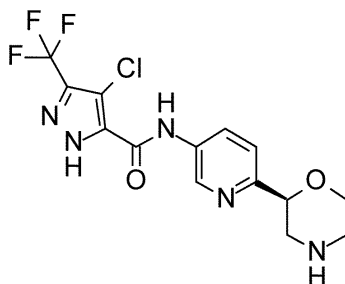
標記化合物を、実施例 8 と同様に、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 -
 ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2
 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (a) 中
 の 3 - クロロフェニルイソシアナートの代わりに、3 - (トリフルオロメチル) フェニル
 イソシアナート (CAS : 329 - 01 - 1) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI)
 : 367.0 ([M + H]⁺)。

【0120】

実施例 4 3

4 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (
 トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 9】



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 -
 プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル
 (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及

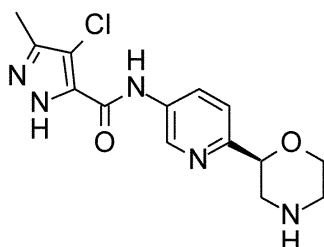
び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 934758 - 95 - 9) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 377.9 ([$\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}\]^+$)、375.9 ([$\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}\]^+)$ 。

【0121】

実施例 44

4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化60】



10

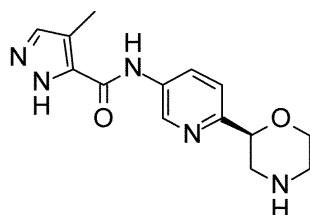
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 29400 - 84 - 8) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 324.1 ([$\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}\]^+$)、322.2 ([$\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}\]^+)$ 。

【0122】

実施例 45

4 - メチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化61】



30

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 82231 - 51 - 4) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 288.2 ([M + H] $^+$)。

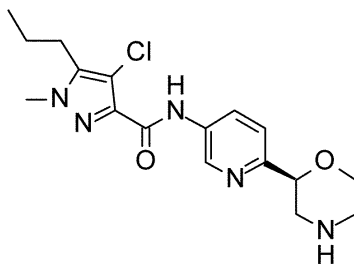
【0123】

実施例 46

4 - クロロ - 1 - メチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - プロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【化 6 2】



10

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 1 - メチル - 5 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1248078 - 41 - 2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 366.0 ([^{37}Cl] M + H)⁺、364.0 ([^{35}Cl] M + H)⁺。

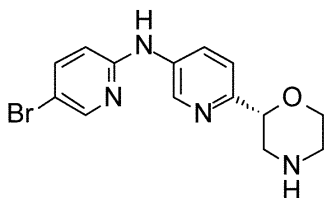
【0124】

実施例 47

N - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) - 6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル]ピリジン - 3 - アミン

20

【化 6 3】



30

標記化合物を、実施例 1 と同様に、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (g) 中の 4 - クロロアニリン (CAS : 106 - 47 - 8) の代わりに、2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン (CAS : 1072 - 97 - 5) を用いて得た。ロウ状の固体。MS (ESI) : 337.0 ([^{81}Br] M + H)⁺、335.1 ([^{79}Br] M + H)⁺。

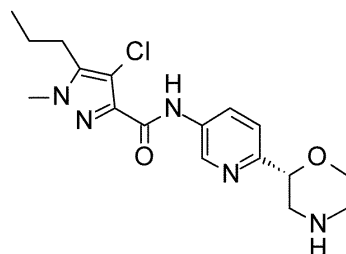
【0125】

実施例 48

4 - クロロ - 1 - メチル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - プロピル - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【化 6 4】



50

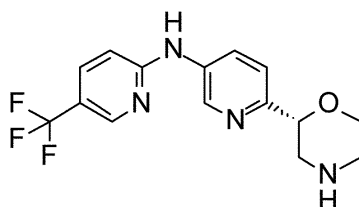
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 1 - メチル - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C A S : 1 2 4 8 0 7 8 - 4 1 - 2) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 6 6 . 2 ([{ ^{3 7} C 1 } M + H] ⁺)、3 6 4 . 2 ([{ ^{3 5} C 1 } M + H] ⁺)。

【 0 1 2 6 】

実施例 4 9

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

【 化 6 5 】



10

20

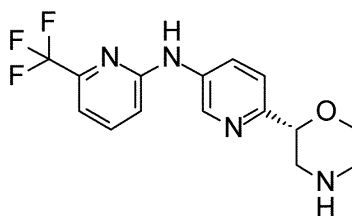
標記化合物を、実施例 1 と同様に、(R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (g) 中の 4 - クロロアニリン (C A S : 1 0 6 - 4 7 - 8) の代わりに、2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (C A S : 7 4 7 8 4 - 7 0 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 2 5 . 2 ([M + H] ⁺)。

【 0 1 2 7 】

実施例 5 0

N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン

【 化 6 6 】



30

40

標記化合物を、実施例 1 と同様に、(R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (g) 中の 4 - クロロアニリン (C A S : 1 0 6 - 4 7 - 8) の代わりに、2 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (C A S : 3 4 4 8 6 - 2 4 - 3) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 2 5 . 2 ([M + H] ⁺)。

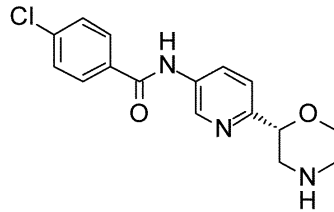
【 0 1 2 8 】

実施例 5 1

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

50

【化 6 7】



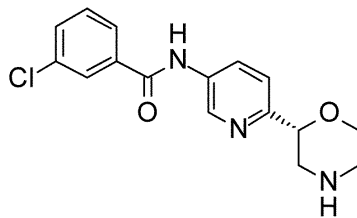
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートを用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 320.1 ([³⁷Cl] M + H)⁺、318.1 ([³⁵Cl] M + H)⁺。

【0129】

実施例 52

3 - クロロ - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ベンズアミド

【化 6 8】



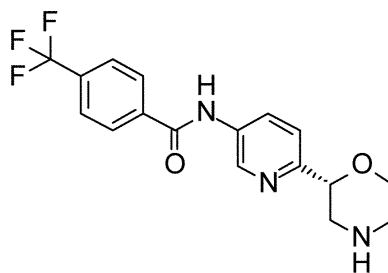
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - クロロ安息香酸 (CAS : 535 - 80 - 8) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 320.1 ([³⁷Cl] M + H)⁺、318.1 ([³⁵Cl] M + H)⁺。

【0130】

実施例 53

N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

【化 6 9】



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及

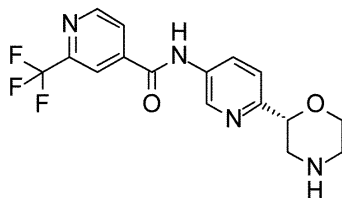
び工程(c)中の4-クロロ安息香酸の代わりに、4-(トリフルオロメチル)安息香酸(CAS: 455-24-3)を用いて得た。白色の固体。MS(ESI): 352.2([M+H]⁺)。

【0131】

実施例54

N-[6-[(2R)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド

【化70】



10

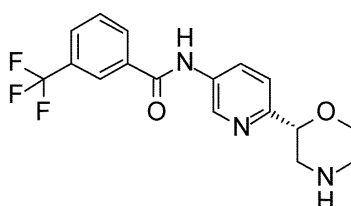
標記化合物を、実施例7と同様に、工程(a)中の(RS)-tert-ブチル 2-(5-ブromo-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラートの代わりに、tert-ブチル(2R)-2-(5-ブromo-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート、及び工程(c)中の4-クロロ安息香酸の代わりに、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸(CAS: 131747-41-6)を用いて得た。白色の固体。MS(ESI): 353.1([M+H]⁺)。

【0132】

実施例55

N-[6-[(2R)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化71】



30

標記化合物を、実施例7と同様に、工程(a)中の(RS)-tert-ブチル 2-(5-ブromo-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラートの代わりに、tert-ブチル(2R)-2-(5-ブromo-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート、及び工程(c)中の4-クロロ安息香酸の代わりに、3-(トリフルオロメチル)安息香酸(CAS: 454-92-2)を用いて得た。白色の固体。MS(ESI): 352.1([M+H]⁺)。

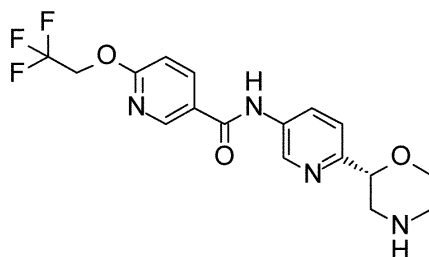
【0133】

実施例56

N-[6-[(2R)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 7 2】



10

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ニコチン酸 (CAS : 175204 - 90 - 7) を用いて得た。ロウ状の固体。MS (ESI) : 383 . 2 ([M + H] ⁺)。

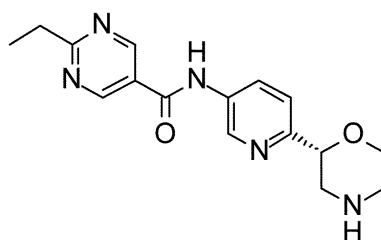
【0134】

実施例 5 7

2 - エチル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

20

【化 7 3】



30

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、2 - エチルピリミジン - 5 - カルボン酸 (CAS : 72790 - 16 - 0) を用いて得た。ロウ状の固体。MS (ESI) : 314 . 2 ([M + H] ⁺)。

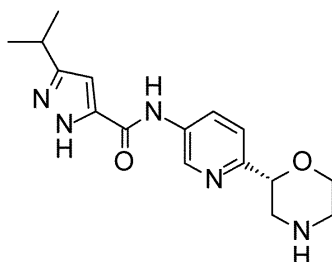
【0135】

実施例 5 8

3 - イソプロピル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

40

【化 7 4】



50

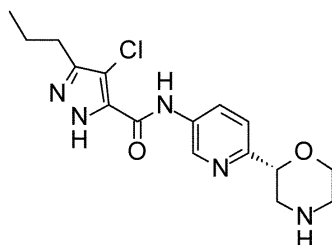
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - イソプロピルピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 92933 - 47 - 6) を用いて得た。ロウ状の固体。MS (ESI) : 316 . 2 ([M + H] ⁺)。

【0136】

実施例 59

4 - クロロ - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化75】



10

20

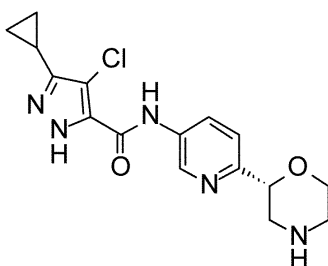
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1340578 - 20 - 2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 352 . 2 ([{ ³⁷Cl } M + H] ⁺), 350 . 2 ([{ ³⁵Cl } M + H] ⁺)。

【0137】

実施例 60

4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化76】



40

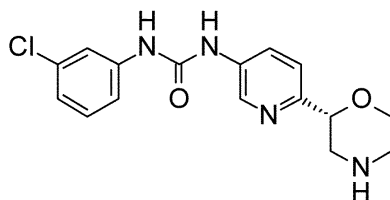
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 1291275 - 83 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 350 . 2 ([{ ³⁷Cl } M + H] ⁺), 348 . 2 ([{ ³⁵Cl } M + H] ⁺)。

【0138】

実施例 61

50

1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] ウレア
【化 7 7】



10

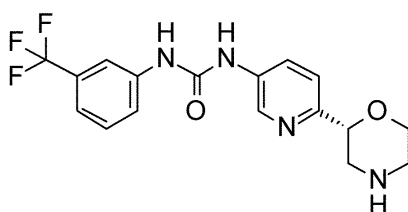
標記化合物を、実施例 8 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートを用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 335 . 1 ([{ ³⁷C1 } M + H] ⁺)、333 . 2 ([{ ³⁵C1 } M + H] ⁺)。

【0139】

実施例 6 2

1 - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] ウレア
【化 7 8】

20



標記化合物を、実施例 8 と同様に、(R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (a) 中の 3 - クロロフェニルイソシアナートの代わりに、3 - (トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート (CAS : 329 - 01 - 1) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 367 . 1 ([M + H] ⁺)。

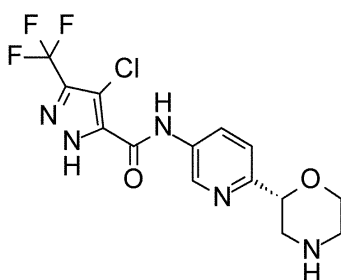
30

【0140】

実施例 6 3

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化 7 9】

40



50

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C A S : 9 3 4 7 5 8 - 9 5 - 9) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 7 8 . 1 ([{ ^{3 7} C 1 } M + H] ⁺)、3 7 6 . 1 ([{ ^{3 5} C 1 } M + H] ⁺)。

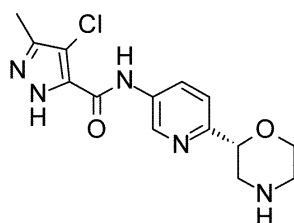
【 0 1 4 1 】

実施例 6 4

4 - クロロ - 3 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

10

【化 8 0 】



20

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (C A S : 2 9 4 0 0 - 8 4 - 8) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 2 4 . 1 ([{ ^{3 7} C 1 } M + H] ⁺)、3 2 2 . 1 ([{ ^{3 5} C 1 } M + H] ⁺)。

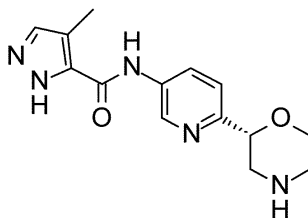
【 0 1 4 2 】

実施例 6 5

4 - メチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

30

【化 8 1 】



40

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C A S : 8 2 2 3 1 - 5 1 - 4) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 2 8 8 . 2 ([M + H] ⁺)。

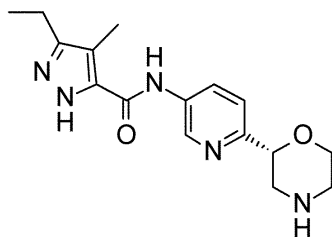
【 0 1 4 3 】

実施例 6 6

(R) - 3 - エチル - 4 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

50

【化 8 2】



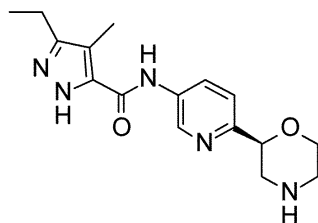
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2R) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 957129 - 38 - 3) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 316 . 2 ([M + H]⁺)。

【0144】

実施例 6 7

(S) - 3 - エチル - 4 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 8 3】



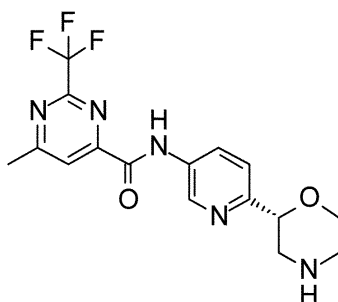
標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2S) - 2 - (5 - プロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 957129 - 38 - 3) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 316 . 2 ([M + H]⁺)。

【0145】

実施例 6 8

(R) - 6 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【化 8 4】



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5

10

20

30

40

50

- ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 (C A S : 9 4 5 7 1 7 - 5 9 - 9) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 6 8 . 1 ([M + H] ⁺)。

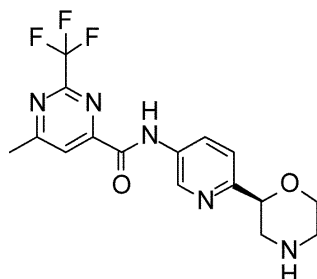
【 0 1 4 6 】

実施例 6 9

(S) - 6 - メチル - N - (6 - (モルホリン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 化 8 5 】

10



標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (a) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラートの代わりに、tert - ブチル (2 S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート、及び工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - カルボン酸 (C A S : 9 4 5 7 1 7 - 5 9 - 9) を用いて得た。白色の固体。MS (E S I) : 3 6 8 . 1 ([M + H] ⁺)。

20

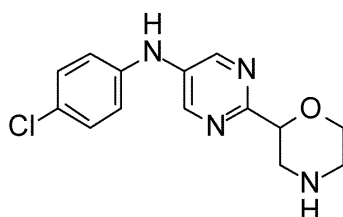
【 0 1 4 7 】

実施例 7 0

(R S) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - モルホリン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - アミン

【 化 8 6 】

30



【 0 1 4 8 】

a) 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボニルクロリド

CH₂Cl₂ (1 0 0 mL) 中の 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボン酸 (1 0 . 0 g 、 C A S : 3 7 1 3 1 - 8 7 - 6) の溶液に、塩化オキサリル (6 . 4 g) を室温に加えた。DMF (0 . 5 mL) を加えた。反応を室温で 5 時間続けた。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、更に高真空下で乾燥させ、粗 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボニルクロリド (1 0 . 9 g 、 収率 : 1 0 0 %) を灰色の固体として与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

40

【 0 1 4 9 】

b) 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノン

CH₃CN (2 0 0 mL) 中の工程 (a) (1 0 . 9 g 、 4 9 . 5 mmol) からの 5 - ブロモピリミジン - 2 - カルボニルクロリドの溶液に、ヘキサン (2 M 、 7 4 . 3 mL) 中の TMSCHN₂ を、N₂ 雰囲気下、0 で滴下した。溶液を室温で 1 6 時間撹拌した。次に

50

、AcOH (48%、20 mL) 中の HBr 溶液を 0 で加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。EtOAc (500 mL) 及び水 (100 mL) を加えた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル : EtOAc = 30 / 1 ~ 10 / 1 (容量)) により精製して、2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノン (13.8 g、収率 : 100%) を黄色の油状物として与えた。

MS (ESI) : 282.8 ({ ⁸¹Br + ⁸¹Br } M + H)⁺、280.8 ({ ⁷⁹Br + ⁸¹Br } M + H)⁺、278.8 ({ ⁷⁹Br + ⁷⁹Br } M + H)⁺。

【0150】

c) 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノン

10

CH₃CN (200 mL) 中の工程 (b) からの 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノン (13.8 g、49.5 mmol) の溶液に、N - ベンジルアミノエタノール (7.5 g、CAS : 104 - 63 - 2) 及び K₂CO₃ (13.7 g) を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、そして CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ : MeOH = 200 / 1 ~ 50 / 1 (容量)) により精製して、2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノン (3.3 g、収率 : 工程 (a) から 3 工程で合計 18.7%) を黄色の油状物として与えた。

20

MS (ESI) : 349.9 ({ ⁷⁹Br } M + H)⁺、351.9 ({ ⁸¹Br } M + H)⁺。

【0151】

d) (RS) - 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノール

MeOH (70 mL) 中の 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノン (3.3 g) の溶液に、NaBH₄ (394 mg) を 0 で加えた。TLC 分析が出発物質の消費を示すまで、溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、そして CH₂Cl₂ (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 (RS) - 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノール (3.5 g、収率 : 100%) を与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

30

【0152】

e) (RS) - 4 - ベンジル - 2 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン

THF (80 mL) 中の (RS) - 2 - [ベンジル (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) エタノール (3.5 g、9.93 mmol、工程 d から直接に) の溶液に、Et₃N (1.5 g) 及びメタンスルホニルクロリド (1.14 g) を 0 で加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌し、次に濾過した。濾液に、THF (20 mL) 中のカリウム tert - ペントキシド (1.5 g) の溶液を 0 で加えた。混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応液を EtOAc (500 mL) に注ぎ、ブライン (50 mL) で洗浄して、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH = 200 / 1 ~ 50 / 1 (容量)) により精製して、(RS) - 4 - ベンジル - 2 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (0.5 g、工程 d から 2 工程で収率 16%) を与えた。

40

MS (ESI) : 333.9 ({ ⁷⁹Br } M + H)⁺、335.9 ({ ⁸¹Br } M + H)⁺。

【0153】

f) (RS) - 2 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の (RS) - 4 - ベンジル - 2 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (0.5 g) の溶液に、2 - クロロエチルクロロホルマート (64

50

3 mg、C A S : 6 2 7 - 1 1 - 2) を加えた。次に、T L C が出発物質の消費を示すまで、溶液を還流温度で 4 時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。残留物をメタノール (1 0 mL) に溶解し、還流温度で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、粗 (R S) - 2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (3 6 5 mg、収率 : 1 0 0 %) を与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

【 0 1 5 4 】

g) (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

T H F (1 0 mL) と水 (5 mL) の混合物中の工程 (f) からの (R S) - 2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン (3 6 5 mg、1 . 5 mmol) 及び K ₂ C O ₃ (4 1 4 mg) の溶液に、ジ - tert - ブチル ジカルボナート (4 8 6 mg、C A S : 2 4 4 2 4 - 9 9 - 5) を室温で加えた。反応を一晩続けた。混合物を C H ₂ C l ₂ (2 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 mL) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、C H ₂ C l ₂ / M e O H = 2 0 0 / 1 ~ 5 0 / 1 (容量)) による精製が、(R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (3 0 0 mg、収率 5 8 %) を黄色の油状物として与えた。

M S (E S I) : 3 6 6 . 0 ({ ⁷⁹ B r } M + N a) ⁺、3 6 8 . 0 ({ ⁸¹ B r } M + N a) ⁺、2 8 7 . 8 ({ ⁷⁹ B r } M - C ₄ H ₈ + H) ⁺、2 8 9 . 8 ({ ⁸¹ B r } M - C ₄ H ₈ + H) ⁺。

【 0 1 5 5 】

h) (R S) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - モルホリン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - アミン

ジオキサン (1 mL) 中の (R S) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (3 0 mg) 及び 4 - クロロアニリン (1 1 mg、C A S : 1 0 6 - 4 7 - 8) の溶液に、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス、1 5 mg、C A S : 1 6 1 2 6 5 - 0 3 - 8)、C s ₂ C O ₃ (8 5 mg、C A S : 5 3 4 - 1 7 - 8)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (8 mg、C A S : 5 1 3 6 4 - 5 1 - 3) を加えた。反応を、N ₂ 雰囲気下、9 0 ° で一晩進行させた。溶液を C H ₂ C l ₂ (1 0 mL) で希釈し、ブライン (2 0 mL) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、C H ₂ C l ₂ (1 mL) と T F A (1 mL) の混合物に溶解した。溶液を室温で 3 時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。残留物を、分取 H P L C (移動相 A : H ₂ O、B : 0 . 1 % T F A を含む C H ₃ C N、C 1 8 カラム) により精製して、(R S) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - モルホリン - 2 - イル - ピリミジン - 5 - アミン (1 0 mg、2 工程で収率 4 0 %) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : 8.54 (2H), 7.33 (2H), 7.17 (2H), 4.9 (1H), 4.1 (1H), 3.97 (1H), 3.63 (1H), 3.51 (1H), 3.35-3.23 (2H) .

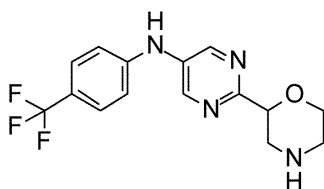
M S (E S I) : 2 9 0 . 9 ({ ³⁵ C l } M + H) ⁺、2 9 2 . 9 ({ ³⁷ C l } M + H) ⁺。

【 0 1 5 6 】

実施例 7 1

(R S) - 2 - モルホリン - 2 - イル - N - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 5 - アミン

【化 8 7】



標記化合物を、実施例 70 と同様に、工程 (h) 中の 4 - クロロアニリンの代わりに、4 - (トリフルオロメチル) アニリン (CAS : 455 - 14 - 1) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 325 . 0 ([M + H] ⁺) 。

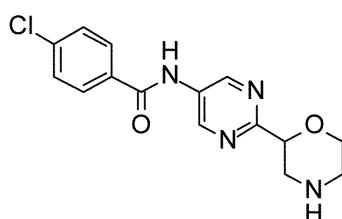
10

【 0 1 5 7 】

実施例 7 2

(RS) - 4 - クロロ - N - (2 - モルホリン - 2 - イルピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド

【化 8 8】



20

【 0 1 5 8 】

a) (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) ピリミジン - 2 - イル] モルホリン - 4 - カルボキシラート

ジオキサン (10 mL) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - プロモピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (230 mg) 及びベンゾフェノンイミン (127 mg、CAS : 1013 - 88 - 3) の溶液に、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (キサントホス、116 mg、CAS : 161265 - 03 - 8)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (61 . 3 mg、CAS : 51364 - 51 - 3)、及び Cs₂CO₃ (653 mg、CAS : 534 - 17 - 8) を加えた。反応を、N₂ 雰囲気下、90 ° で一晩進行させた。溶液を水 (100 mL) に注ぎ、そして CH₂Cl₂ (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) ピリミジン - 2 - イル] モルホリン - 4 - カルボキシラート (297 mg、収率 : 100 %) を与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

30

【 0 1 5 9 】

b) (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

40

MeOH (10 mL) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) ピリミジン - 2 - イル] モルホリン - 4 - カルボキシラート (297 mg、0 . 668 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (274 mg、CAS : 127 - 09 - 3) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (69 . 6 mg、CAS : 5470 - 11 - 1) を加えた。TLC 分析が出発物質の完全な消費を示すまで、混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を水 (50 mL) に注ぎ、そして CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、CH₂Cl₂ / MeOH = 100 / 1 ~ 50 / 1 (容量)) により精製して、(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (100 mg、収率 : 55 . 6 %) を黄色の固体として与えた。

50

MS (ESI): 281.2 (M + H)⁺.

【0160】

c) (RS) - 4 - クロロ - N - (2 - モルホリン - 2 - イルピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド

DMF (1 mL) 中の 4 - クロロ安息香酸 (16.7 mg、CAS: 74-11-3) の溶液に、HATU (40.3 mg、CAS: 148893-10-1) 及び DIPEA (37.2 mg、CAS: 7087-68-5) を加えた。混合物を、室温で 30 分間撹拌した。(RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (27 mg) を加えた。反応を室温で一晩続けた。次に、溶液を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂ (1 mL) とトリフルオロ酢酸 (TFA、1 mL、CAS: 76-05-1) の混合物に溶解した。溶液を室温で 2 時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。残留物を、分取 HPLC (移動相 A: H₂O、B: 0.1% TFA を含む CH₃CN、C18 カラム) により精製して、(RS) - 4 - クロロ - N - (2 - モルホリン - 2 - イルピリミジン - 5 - イル) ベンズアミド (8 mg、2 工程で収率 26%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 9.24 (2H), 7.98 (2H), 7.57 (2H), 4.97 (1H), 4.21 (1H), 4.02 (1H), 3.73 (1H), 3.54 (1H), 3.73-3.30 (2H).

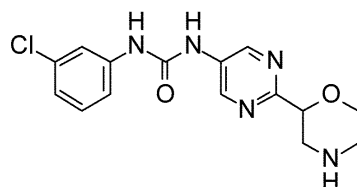
MS (ESI): 319.0 ({ ³⁵Cl } M + H)⁺、321.0 ({ ³⁷Cl } M + H)⁺.

【0161】

実施例 73

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (2 - モルホリン - 2 - イルピリミジン - 5 - イル) ウレア

【化 89】



CH₂Cl₂ (1 mL) 中の (RS) - tert - ブチル 2 - (5 - アミノピリミジン - 2 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (27 mg) の溶液に、Et₃N (19.4 mg、CAS: 121-44-8) 及び 3 - クロロフェニルイソシアナート (14.7 mg、CAS: 2909-38-8) を加えた。反応を室温で一晩進行させた。溶液を CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、クエン酸水溶液 (2 × 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂ (1 mL) とトリフルオロ酢酸 (TFA、1 mL、CAS: 76-05-1) の混合物に溶解した。溶液を室温で 2 時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。残留物を、分取 HPLC (移動相 A: H₂O、B: 0.1% TFA を含む CH₃CN、C18 カラム) により精製して、標記化合物 (7 mg、2 工程で収率 22%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 9.00 (2H), 7.67 (1H), 7.32-7.26 (2H), 7.05 (1H), 4.95 (1H), 4.18 (1H), 4.01 (1H), 3.67 (1H), 3.53 (1H), 3.36-3.30 (2H).

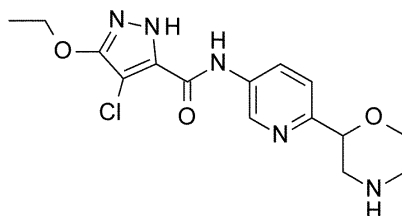
MS (ESI): 334.1 ({ ³⁵Cl } M + H)⁺、336.1 ({ ³⁷Cl } M + H)⁺.

【0162】

実施例 74

(RS) - 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 9 0】



【 0 1 6 3 】

a) メチル 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート

10

トルエン (3 0 mL) 中のヒドラジーン水和物 (3 . 8 5 g , 0 . 0 7 7 mol , C A S : 7 8 0 3 - 5 7 - 8) の溶液に、酢酸 (1 5 mL) を加え、そしてジメチル アセチレンジカルボキシラート (1 0 g , 0 . 0 7 mol , C A S : 7 6 2 - 4 2 - 5) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。次に、混合物を氷水に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷水で洗浄した。高真空下での更なる乾燥が、メチル 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (7 . 5 g , 収率 7 5 %) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) : 12.81 (s , 1H) , 10.04 (br , 1H) , 5.96 (br , 1H) , 3.77 (s , 3H) .

【 0 1 6 4 】

b) メチル 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート

20

D M F (2 5 mL) 中のメチル 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (4 g , 2 8 . 1 7 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (5 . 8 3 g , 4 2 . 2 mmol) 及びヨードエタン (4 . 8 g , 3 1 mmol) を加えた。溶液を室温で 1 5 時間撹拌した。次に、混合物を氷水に注いだ。混合物を酢酸エチル (1 0 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (3 0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (1 0 mL) から再結晶化し、メチル 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (2 . 2 g , 収率 4 6 %) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) : 13.13 (s , 1H) , 6.23 (s , 1H) , 4.11 (d , 2H) , 3.81 (s , 3H) , 1.28 (m , 3H) .

【 0 1 6 5 】

c) メチル 4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート

30

D M F (4 0 mL) 中のメチル 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (2 . 2 g , 1 2 . 9 4 mmol) の溶液に、N - クロロスクシンイミド (2 . 0 6 g , 1 5 . 5 3 mmol , C A S : 1 2 8 - 0 9 - 6) を 0 で加えた。次に、混合物を 5 0 に温めた。撹拌を 1 5 時間続けた。反応液を減圧下で濃縮して、約 5 0 % の量の D M F を除去した。次に、溶液を氷水に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷水により洗浄した。高真空下での更なる乾燥で、メチル 4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (1 . 6 5 g , 収率 6 3 %) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) : 13.44 (br , 1H) , 4.24 (d , 2H) , 3.85 (s , 3H) , 1.32 (t , 3H) .

40

【 0 1 6 6 】

d) 4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

T H F (3 0 mL) 中のメチル 4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (1 . 6 5 g , 8 . 0 6 mmol) の溶液に、1 M NaOH 水溶液 (1 6 . 1 mL , 1 6 . 1 mmol) を 0 で加えた。次に、溶液を 3 時間還流させた。反応混合物を室温に冷やし、水に注いだ。p H を、濃 HCl で約 1 に調整した。沈殿物を濾過により回収し、冷水で洗浄した。高真空下での更なる乾燥が、4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 . 4 g , 収率 9 1 . 5 %) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) : 13.25 (s , 1H) , 4.23 (d , 2H) , 1.32 (t , 3H) .

【 0 1 6 7 】

50

e) (RS) - 4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d^4): 8.91 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.29 (m, 2H), 1.43 (t, 3H).

MS (ESI): 352.1 ({ ^{35}Cl } M + H)⁺, 354.1 ({ ^{37}Cl } M + H)⁺.

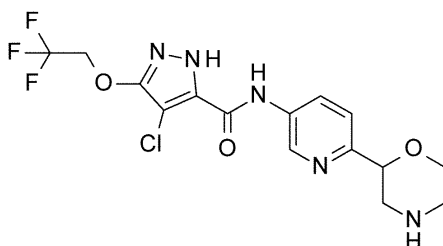
10

【 0 1 6 8 】

実施例 7 5

(RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 9 1 】



20

【 0 1 6 9 】

a) メチル 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート

DMF (100 mL) 中のメチル 5 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (10 g、70.4 mmol)、 Cs_2CO_3 (25 g、77.5 mmol) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (16.3 g、70.4 mmol、CAS : 6226 - 25 - 1) を少量ずつ加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、氷水 500 mL に注意深く注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷却した水で洗浄した。高真空下での更なる乾燥が、メチル 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (12 g、収率 76 %) を白色の固体として与えた。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): 13.41 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)

MS (ESI): 225.1 ([M + H]⁺)。

【 0 1 7 0 】

b) メチル 4 - クロロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート

40

DMF (30 mL) 中のメチル 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (1.9 g、8.47 mmol) の溶液に、N - クロロスクシンイミド (1.35 g、10.17 mmol) を 0 で加えた。次に、溶液を 50 で 15 時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮して、50 % の DMF を除去した。次に、溶液を水に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、メチル 4 - クロロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (1.9 g、収率 87 %) を白色の固体として与えた。

【 0 1 7 1 】

c) 4 - クロロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

50

THF (15 mL) と MeOH (15 mL) の混合物中のメチル 4 - クロロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1.9 g、7.35 mmol) の溶液に、1M NaOH 水溶液 (14.7 mL、14.7 mmol) を 0 で加えた。次に、溶液を還流温度で 3 時間撹拌した。反応液を水に注いだ。pH を、濃 HCl 溶液で約 1 に調整した。沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、4 - クロロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1.5 g、収率 83%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 13.91 (br, 1H), 13.56 (s, 1H), 4.91 (m, 2H).

MS (ESI): 245.0 ($\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}$ M + H) $^+$ 、247.0 ($\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}$ M + H) $^+$ 。

10

【0172】

d) (RS) - 4 - クロロ - N - (6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

標記化合物を、実施例 7 と同様に、工程 (c) 中の 4 - クロロ安息香酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): 8.90 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.81 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.29 (m, 2H).

MS (ESI): 406.1 ($\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}$ M + H) $^+$ 、408.1 ($\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}$ M + H) $^+$ 。

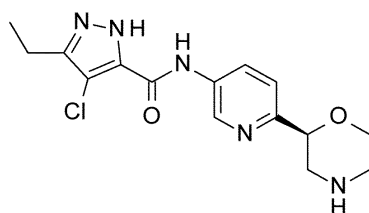
20

【0173】

実施例 76

4 - クロロ - 3 - エチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化92】



30

標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 3 - エチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS: 158668-22-5) を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI): 336.0 ($\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}$ M + H) $^+$ 、338.0 ($\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}$ M + H) $^+$ 。

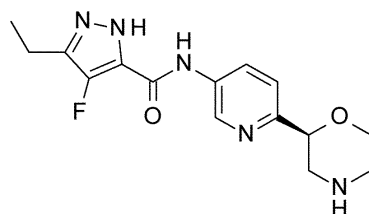
【0174】

40

実施例 77

3 - エチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 9 3】



標記化合物を、実施例 6 7 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 6 8 1 0 3 4 - 6 3 - 9) を用いて得た。白色の固体。

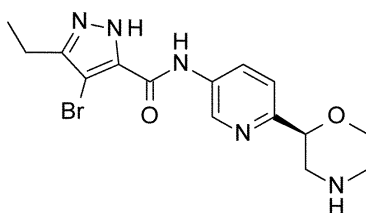
MS (ESI) : 3 2 0 . 0 (M + H) ⁺。

【0 1 7 5】

実施例 7 8

4 - ブロモ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 9 4】



標記化合物を、実施例 6 7 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - ブロモ - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1 2 9 1 1 7 7 - 2 2 - 4) を用いて得た。ロウ状の固体。

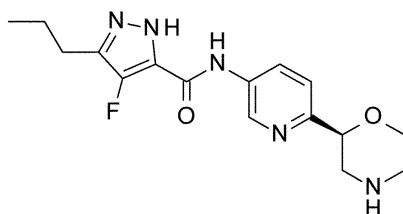
MS (ESI) : 3 8 1 . 9 ([{ ^{8 1} Br } M + H] ⁺)、3 7 9 . 9 ([{ ^{7 9} Br } M + H] ⁺)。

【0 1 7 6】

実施例 7 9

4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 9 5】



標記化合物を、実施例 6 7 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - フルオロ - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 6 8 1 0 3 4 - 6 4 - 0) を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI) : 3 3 4 . 0 (M + H) ⁺。

【0 1 7 7】

実施例 8 0

10

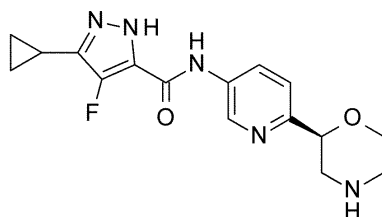
20

30

40

50

3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化 9 6】



10

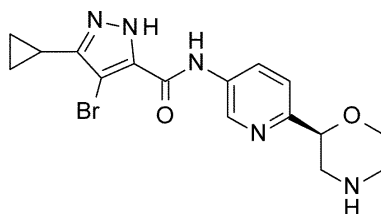
標記化合物を、実施例 6 7 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 6 8 1 0 3 4 - 7 4 - 2) を用いて得た。ロウ状の固体。
MS (ESI) : 3 3 2 . 0 (M + H)⁺。

【0 1 7 8】

実施例 8 1

4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化 9 7】

20

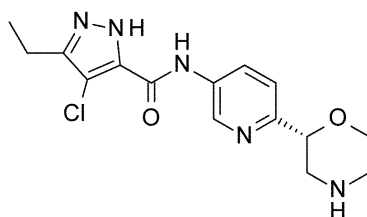


標記化合物を、実施例 6 7 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1 2 9 0 7 6 4 - 9 8 - 5) を用いて得た。白色の固体。
MS (ESI) : 3 9 4 . 0 ([{ ^{8 1} Br } M + H] ⁺), 3 9 2 . 0 ([{ ^{7 9} Br } M + H] ⁺)。

【0 1 7 9】

実施例 8 2

4 - クロロ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化 9 8】



40

標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 3 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 1 5 8 6 6 8 - 2 2 - 5) を用いて得た。白色の固体。
MS (ESI) : 3 3 6 . 1 ({ ^{3 5} Cl } M + H) ⁺ , 3 3 8 . 1 ({ ^{3 7} Cl } M +

50

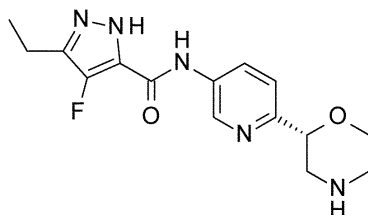
H)⁺。

【0180】

実施例 83

3 - エチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 99】



10

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 681034-63-9) を用いて得た。白色の固体。

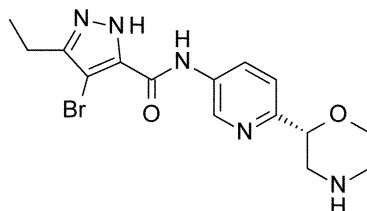
MS (ESI) : 320.2 (M + H)⁺。

【0181】

実施例 84

4 - ブロモ - 3 - エチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 100】



30

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - ブロモ - 5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1291177-22-4) を用いて得た。白色の固体。

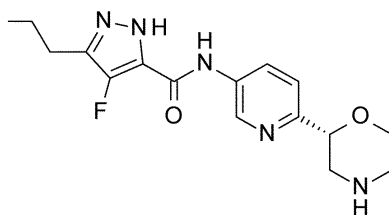
MS (ESI) : 382.1 ([⁸¹Br] M + H)⁺、380.1 ([⁷⁹Br] M + H)⁺。

【0182】

実施例 85

4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 101】



40

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5

50

- カルボン酸の代わりに、4 - フルオロ - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 681034 - 64 - 0) を用いて得た。白色の固体。

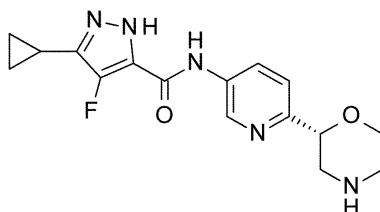
MS (ESI) : 334 . 2 (M + H)⁺。

【0183】

実施例 86

3 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化102】



10

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - シクロプロピル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 681034 - 74 - 2) を用いて得た。ロウ状の固体。

MS (ESI) : 332 . 2 (M + H)⁺。

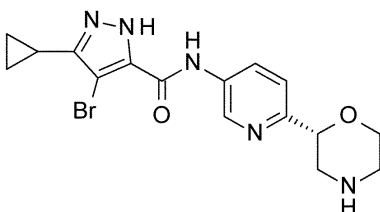
20

【0184】

実施例 87

4 - ブロモ - 3 - シクロプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化103】



30

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1290764 - 98 - 5) を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI) : 394 . 0 ([{ ⁸¹Br } M + H]⁺)、392 . 0 ([{ ⁷⁹Br } M + H]⁺)。

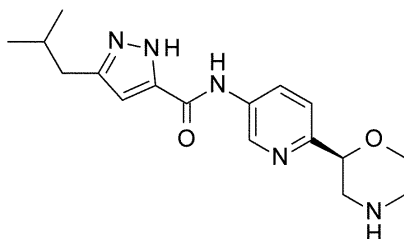
【0185】

実施例 88

3 - イソブチル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

40

【化 1 0 4】



10

標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、3 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 92933 - 49 - 8) を用いて得た。白色の固体。

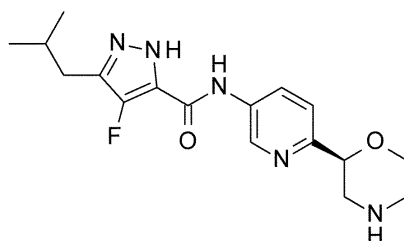
MS (ESI) : 330 . 2 (M + H) ⁺。

【0186】

実施例 89

4 - フルオロ - 3 - イソブチル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 0 5】



20

【0187】

a) エチル 6 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - ヘプタノアート

無水エタノール (150 mL) 中のナトリウムエトキシド (7 g、0 . 1 mol) の溶液に、シュウ酸ジエチル (15 g、0 . 1 mol、CAS : 95 - 92 - 1) を 0 で加えた。その後、4 - メチル - 2 - ペンタノン (10 g、0 . 1 mol、CAS : 108 - 10 - 1) を少量ずつ加えた。混合物を 50 で 20 時間撹拌した。溶液を室温に冷やし、次の工程でそのまま使用した。

30

【0188】

b) エチル 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

工程 (a) からの、エタノール (150 mL) 中のエチル 6 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - ヘプタノアート (0 . 1 mol) の溶液に、酢酸 (9 g、0 . 15 mol) 及びヒドラジン - 水和物 (8 . 1 g、0 . 15 mol、CAS : 7803 - 57 - 8) を加えた。反応混合物を 12 時間撹拌した。次に、反応液を減圧下で濃縮し、水で希釈して、酢酸エチル (2 × 300 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、薄いシリカパッドで濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを白色の固体として与えた (13 g、収率 68%)。

40

MS (ESI) : 197 . 2 (M + H) ⁺。

【0189】

c) エチル 4 - フルオロ - 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

CH₃CN (300 mL) 中のエチル 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (5 . 0 g、25 . 5 mmol) の溶液に、Selectfluor (登録商標) (18 . 0

50

g、51.0 mmol、CAS: 140681-55-6) を 0 で加えた。次に、溶液を 70 に加熱した。攪拌を 15 時間続けた。反応液を室温に冷やし、減圧下で濃縮した。残留物を HCl 水溶液 (3N、200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / MeOH = 200 / 1 ~ 100 / 1 (容量)) による精製が、エチル 4-フルオロ-5-イソブチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシラート (1.4 g、収率 26%) を黄色の油状物として与えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 4.42 (q, 2H), 2.55 (d, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.40 (t, 3H), 0.96 (d, 6H).

MS (ESI): 215.1 (M + H)⁺.

【0190】

d) 4-フルオロ-5-イソブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

THF / MeOH (V / V = 1 : 1、20 mL) 中の 4-フルオロ-5-イソブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.4 g、6.54 mmol) の溶液に、1M NaOH 水溶液 (13.1 mL、13.1 mmol) を 0 で加えた。次に、溶液を 3 時間還流した。反応液を水に注いだ。pH を、濃 HCl で約 1 に調整した。混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮し、酢酸エチル (30 mL) から再結晶化して、4-フルオロ-5-イソブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.2 g、収率 99%) を黄色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.44 (d, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.87 (d, 6H).

MS (ESI): 187.1 (M + H)⁺.

【0191】

e) 4-フルオロ-3-イソブチル-N-[6-[(2S)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

標記化合物を、実施例 67 と同様に、3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、4-フルオロ-5-イソブチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて得た。ロウ状の固体。

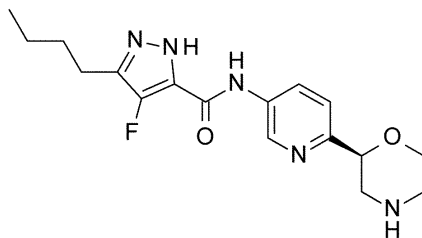
MS (ESI): 348.2 (M + H)⁺.

【0192】

実施例 90

3-ブチル-4-フルオロ-N-[6-[(2S)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化106】



標記化合物を、実施例 67 と同様に、3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、5-ブチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (CAS: 681034-65-1) を用いて得た。ロウ状の固体。

MS (ESI): 348.2 (M + H)⁺.

【0193】

実施例 91

3-ブチル-N-[6-[(2S)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

10

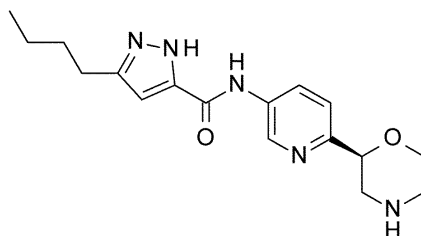
20

30

40

50

【化 107】



標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 92933 - 48 - 7) を用いて得た。ロウ状の固体。

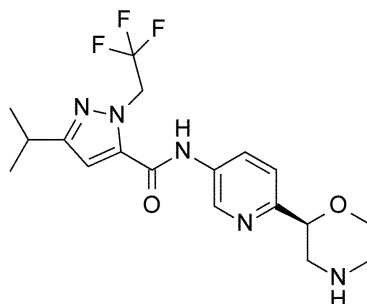
MS (ESI) : 330 . 2 (M + H) ⁺。

【0194】

実施例 92

5 - イソプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化 108】



【0195】

a) エチル 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート

エタノール (100 mL) 中のエチル 4 - メチル - 3 - オキソペンタノアート (4 g、21 . 6 mmol、CAS : 7152 - 15 - 0) の溶液に、酢酸 (1 . 9 g、32 . 4 mmol) 及びヒドラジン - 水和物 (1 . 7 g、0 . 032 mol、CAS : 7803 - 57 - 8) を加えた。LCMS 分析が反応の完了を示すまで、反応混合物を 12 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水で希釈した。混合物をジクロロメタン (2 × 100 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、薄いシリカパッドで濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (2 . 1 g、収率 54%) を黄色の油状物として与えた。

MS (ESI) : 183 . 2 (M + H) ⁺。

【0196】

b) エチル 5 - イソプロピル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキシラート

DMF (10 mL) 中のエチル 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (1 g、5 . 5 mmol) の溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロエチルヨード (1 . 7 g、8 . 3 mmol、CAS : 353 - 83 - 3) 及び Cs₂CO₃ (2 . 1 g、11 mmol) を加えた。反応混合物を 50 ° で 12 時間撹拌した。次に、反応液を減圧下で濃縮し、水で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、薄いシリカパッドで濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 5 - イソプロピル - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキシラート (500 mg、収率 36%) を白色の固体として与えた。

MS (ESI): 265.2 (M + H)⁺.

【0197】

c) 5-イソプロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-カルボン酸

MeOH / H₂O (V / V = 3 : 1、12 mL) 中のエチル 5-イソプロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-カルボキシレート (2 g、7.6 mmol) の溶液に、NaOH (1.2 g、30.3 mmol) を加えた。反応混合物を 30 で 2 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水で希釈した。混合物を、2N HCl (30 mL) で約 pH = 2 に酸性化した。混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、薄いシリカパッドで濾過して、減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、5-イソプロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-カルボン酸 (1.6 g、収率 89%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 6.91 (s, 1H), 5.25 (q, 2H), 3.04 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS (ESI): 237.2 (M + H)⁺.

【0198】

d) 5-イソプロピル-N-[6-[(2S)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-カルボキサミド

標記化合物を、実施例 67 と同様に、3-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の代わりに、5-イソプロピル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

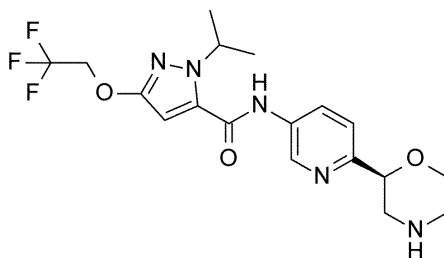
MS (ESI): 398.2 (M + H)⁺.

【0199】

実施例 93

2-イソプロピル-N-[6-[(2S)-モルホリン-2-イル]-3-ピリジル]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾール-3-カルボキサミド

【化109】



【0200】

a) メチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

トルエン (300 mL) 中のヒドラジン-水和物 (44.8 g、0.894 mol、CAS : 7803-57-8) の溶液に、酢酸 (180 mL) 及びアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル (100 mL、0.813 mol、CAS : 762-42-5) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。混合物を氷水に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、メチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (67.5 g、収率 59%) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.81 (bra, 1H), 10.03 (br, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

【0201】

b) メチル 5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

DMF (100 mL) 中のメチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシ

ラート (10 g、70.4 mmol)、 Cs_2CO_3 (25 g、77.5 mmol) の溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナート (16.3 g、70.4 mmol) を少量ずつ加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。次に、反応混合物を氷水 500 mL に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷却した水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、メチル 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (12 g、収率 76%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13.41 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)

MS (ESI): 225.1 (M + H)⁺。

【0202】

c) メチル 2 - イソプロピル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキシラート

DMF (100.0 mL) 中のメチル 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシラート (12.0 g、53.4 mmol) 及び Cs_2CO_3 (52.0 g、161 mmol) の溶液に、2 - ブロモプロパン (7.2 g、56.0 mmol) を少量ずつ加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。次に、反応液を真空下で濃縮して、少なくとも 50% の DMF を除去した。残留した混合物を水に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、メチル 2 - イソプロピル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキシラート (10.3 g、収率 74%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6.45 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.82 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.371 (d, 6H)。

MS (ESI): 267.0 (M + H)⁺。

【0203】

d) 2 - イソプロピル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボン酸

$\text{MeOH} / \text{H}_2\text{O}$ (V/V = 3:1、50.0 mL) 中のメチル 2 - イソプロピル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキシラート (4.3 g、16.2 mmol) 及び NaOH (1.9 g、48.5 mmol) の溶液を、室温で一晩撹拌した。濃 HCl (約 5 mL) を 0 で加えることにより、反応混合物を pH = 4 ~ 5 に酸性化した。溶液を氷水 500 mL に注いだ。沈殿物を濾過により回収し、冷却した水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、2 - イソプロピル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボン酸 (3.86 g、収率 95%) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6.37 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.79 (q, 2H), 1.34 (d, 6H)。

MS (ESI): 252.9 (M + H)⁺。

【0204】

e) 2 - イソプロピル - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド

標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、2 - イソプロピル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI): 414.2 (M + H)⁺。

【0205】

実施例 94

3 - イソブチル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

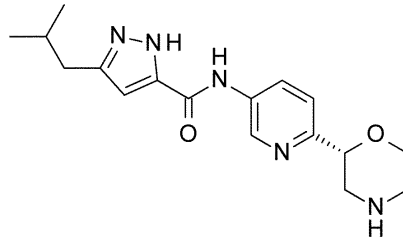
10

20

30

40

【化 1 1 0】



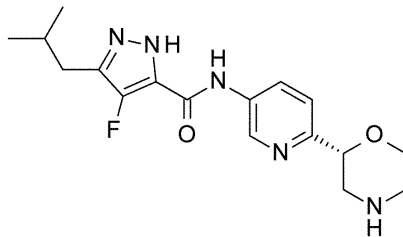
標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、3 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (CAS : 9 2 9 3 3 - 4 9 - 8) を用いて得た。白色の固体。
MS (ESI) : 330 . 2 (M + H) ⁺。

【0 2 0 6】

実施例 9 5

4 - フルオロ - 3 - イソブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 1】



標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - フルオロ - 5 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。ロウ状の固体。

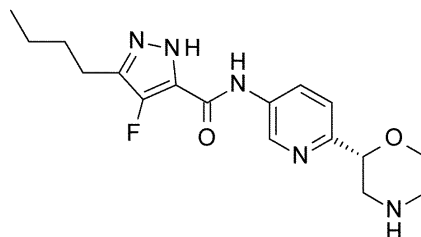
MS (ESI) : 348 . 2 (M + H) ⁺。

【0 2 0 7】

実施例 9 6

3 - ブチル - 4 - フルオロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 1 2】



標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、5 - ブチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 6 8 1 0 3 4 - 6 5 - 1) を用いて得た。ロウ状の固体。

MS (ESI) : 348 . 2 (M + H) ⁺。

【0 2 0 8】

実施例 9 7

10

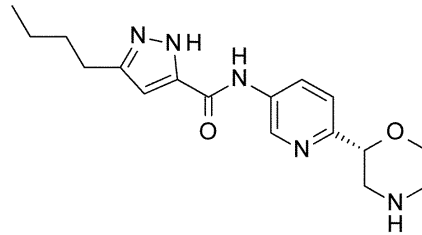
20

30

40

50

3 - ブチル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 【化 1 1 3】



10

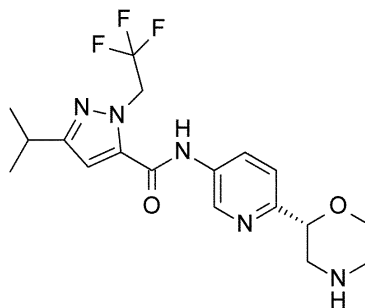
標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
 - カルボン酸の代わりに、5 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (C A S : 9
 2 9 3 3 - 4 8 - 7) を用いて得た。白色の固体。
 M S (E S I) : 3 3 0 . 2 (M + H) ⁺。

【 0 2 0 9 】

実施例 9 8

5 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 【化 1 1 4】

20



30

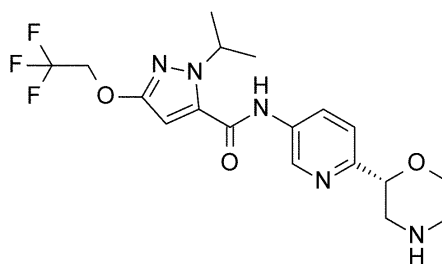
標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
 - カルボン酸の代わりに、5 - イソプロピル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)
 ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。
 M S (E S I) : 3 9 8 . 1 (M + H) ⁺。

【 0 2 1 0 】

実施例 9 9

2 - イソプロピル - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] -
 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボキサミド
 【化 1 1 5】

40



標記化合物を、実施例 6 6 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5

50

- カルボン酸の代わりに、2 - イソプロピル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

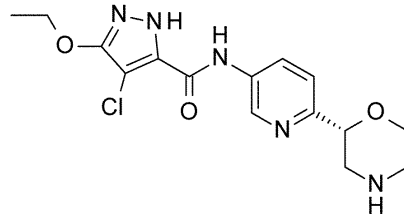
MS (ESI) : 414 . 2 (M + H) ⁺。

【0211】

実施例100

4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化116】



10

標記化合物を、実施例66と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI) : 352 . 1 ({ ³⁵Cl } M + H) ⁺、354 . 1 ({ ³⁷Cl } M + H) ⁺。

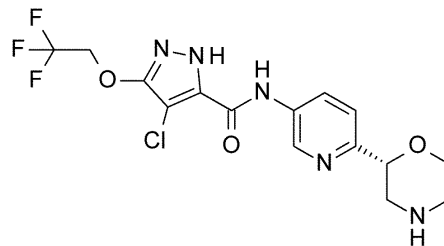
20

【0212】

実施例101

4 - クロロ - N - [6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化117】



30

標記化合物を、実施例66と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI) : 406 . 1 ({ ³⁵Cl } M + H) ⁺、408 . 0 ({ ³⁷Cl } M + H) ⁺。

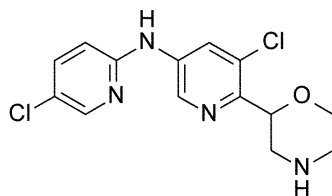
40

【0213】

実施例102

(RS) - 5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

【化 1 1 8】



a) 5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボニルクロリド

ジクロロメタン (50 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - クロロピリジン - 2 - カルボン酸 (5.0 g、21.06 mmol、CAS: 1189513-51-6) の懸濁液に、塩化オキサリル (3.38 g、31.6 mmol、CAS: 79-37-8) 及び DMF (0.1 mL) を室温で加えた。反応を 5 時間続けた。溶液を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、粗 5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボニルクロリド (5.4 g、収率 100%) を黄色の固体として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

【0214】

b) 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) エタノン

CH₃CN (100 mL) 中の粗 5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボニルクロリド (5.4 g、21.06 mmol) の溶液に、(トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液 (ヘキサン中 2 M、31.6 mL、63.2 mmol、CAS: 18107-18-1) を 0 ~ 5 で滴下した。混合物を室温で一晩撹拌した。HBr (水中 48%、10 mL) を 0 ~ 5 で加えた。溶液を 1 時間撹拌した。反応液を水 (200 mL) に注いだ。混合物を EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 100 / 1 (容量)) により精製して、5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボニルクロリド (5.17 g、収率 78.3%) を黄色の固体として与えた。

MS (ESI): 315.8 ([⁸¹Br + ⁸¹Br} M + H]⁺)、313.8 ([⁸¹Br + ⁷⁹Br} M + H]⁺)、311.8 ([⁷⁹Br + ⁷⁹Br} M + H]⁺)。

【0215】

c) 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン

エタノール (100 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボニルクロリド (5.17 g、16.5 mmol) の溶液に、NaBH₄ (752.4 mg、19.8 mmol) を 0 ~ 5 で加えた。溶液を室温で 1 時間撹拌した。K₂CO₃ (2.3 g、16.5 mmol) を加えた。反応を一晩続けた。反応混合物を水 (200 mL) に注ぎ、そして酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (3.86 g、収率 100%) を黄色の油状物として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

MS (ESI): 235.9 ([⁸¹Br} M + H]⁺)、233.9 ([⁷⁹Br} M + H]⁺)。

【0216】

d) 1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エタノール

THF (20 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (3.86 g、16.5 mmol) の溶液に、エタノールアミン (10 mL、CAS: 141-43-5) を加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。次に、溶液を酢酸エチル (200 mL) で希釈した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、粗 1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピ

10

20

30

40

50

リジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エタノール (3 . 0 g、収率 6 1 . 6 %) を黄色の油状物として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

【 0 2 1 7 】

e) tert - ブチル N - [2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート

T H F (3 0 mL) と水 (2 0 mL) の混合物中の 1 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エタノール (3 . 0 g、1 6 . 5 mmol) の溶液に、ジ - tert - ブチル ジカルボナート (3 . 2 9 g、1 5 . 2 2 mmol、C A S : 2 4 4 2 4 - 9 9 - 5) 及び K_2CO_3 (2 . 8 g、2 0 . 3 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。反応液を水 (5 0 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (2 0 0 mL) で抽出した。有機層をブライン (1 0 0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / MeOH = 1 0 0 / 1 ~ 5 0 / 1 (容量)) により精製して、tert - ブチル N - [2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート (1 . 5 g、収率 3 7 . 5 %) を黄色の油状物として与えた。

MS (ESI) : 2 9 5 . 0 ([{ ^{79}Br } M - Boc + H] $^{+}$)、2 9 6 . 9 ([{ ^{81}Br } M - Boc + H] $^{+}$)、3 3 8 . 9 ([{ ^{79}Br } M - 5 6 + H] $^{+}$)、3 4 0 . 9 ([{ ^{81}Br } M - 5 6 + H] $^{+}$)。

【 0 2 1 8 】

f) tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

トルエン (2 0 mL) 中の tert - ブチル N - [2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート (1 . 5 g、3 . 7 9 mmol) の溶液に、 PPH_3 (1 . 1 9 g、4 . 5 5 mmol) 及び Et_3N (9 5 7 mg、9 . 4 7 mmol) を室温に加えた。次に、トルエン (1 0 mL) 中のジイソプロピルアゾジカルボキシラート (0 . 9 2 g、4 . 5 5 mmol、C A S : 2 4 4 6 - 8 3 - 5) の溶液を、0 ~ 5 で加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。次に、反応液を酢酸エチル (2 0 0 mL) で希釈した。混合物を $NaHCO_3$ 水溶液 (1 0 0 mL \times 3) 及びブライン (1 0 0 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 5 / 1 (容量)) により精製して、tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (1 . 0 g、収率 7 0 %) を白色の固体として与えた。

1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.62 (d, J=2 Hz, 1H), 7.89 (d, J=2 Hz, 1H), 4.89 (d, J=10 Hz, 1H), 4.30-3.8 (m, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.13 (br, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【 0 2 1 9 】

g) (RS) - 5 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

ジオキサン (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (8 0 mg、0 . 2 1 1 mmol) 及び 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (2 7 mg、0 . 2 1 1 mmol、C A S : 1 0 7 2 - 9 8 - 6) の溶液に、キサントホス (4 , 5 - ピス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン、3 6 . 7 mg、0 . 0 6 3 mmol、C A S : 1 6 1 2 6 5 - 0 3 - 8)、 Cs_2CO_3 (2 0 6 . 2 mg、0 . 6 3 3 mmol)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1 9 . 3 mg、0 . 0 2 1 mmol、C A S : 5 1 3 6 4 - 5 1 - 3) を N_2 雰囲気下で加えた。混合物を 8 0 で一晩撹拌した。次に、溶液を水 (1 0 0 mL) に注いだ。混合物を CH_2Cl_2 (1 5 0 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 (1 mL) に溶解した。次に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。溶液を室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (CH_3CN 中 0 . 5 % TFA) により精製して、(RS) - 5 - クロロ

- N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン (50 mg) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d^4) : 8.62 (dd, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.23 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H).

MS (ESI) : 325.1 ({ ^{35}Cl } M + H)⁺、327.0 ({ ^{37}Cl } M + H)⁺。

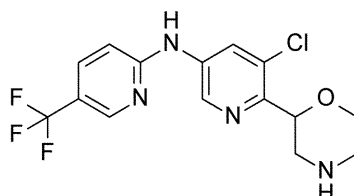
【 0220 】

実施例 103

(RS) - 5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

10

【 化 119 】



標記化合物を、実施例 102 と同様に、工程 (g) 中の 2 - アミノ - 5 - クロロピリジンの代わりに、2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (CAS : 74784 - 70 - 6) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 361.0 ([{ ^{37}Cl } M + H]⁺)、359.1 ([{ ^{35}Cl } M + H]⁺)。

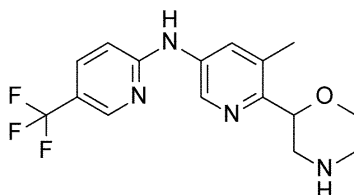
20

【 0221 】

実施例 104

(RS) - 5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

【 化 120 】



30

【 0222 】

a) 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) エタノン

CH_3CN (60 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボニルクロリド (4 g、17 mmol、CAS : 1114809 - 24 - 3) の溶液を、0 で撹拌した。(トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中 2M、21 mL、42 mmol、CAS : 18107 - 18 - 1) を加えた。TLC 分析が出発物質の完全な消費を示すまで、混合物を室温で一晩撹拌した。HBr (12 mL、48 % 水溶液) を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で処理して、pH を約 7 に調整した。層を分離した。水層を酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物 (4.5 g) を精製することなく次の工程に用いた。

40

【 0223 】

b) 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン

EtOH (80 mL) 中の 2 - ブロモ - 1 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) エタノン (4 g、13.7 mmol) の溶液を、0 で撹拌した。 NaBH_4 (623 mg、16.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 時間撹拌した。 K_2CO_3 (945 mg、6.9

50

mmol)を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を水(300 mL)で希釈した。層を分離した。水層をEtOAc(300 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(300 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を精製することなく次の工程に用いた。

【0224】

c) 1-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール

THF(15 mL)中の5-ブromo-3-メチル-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(3.5 g、16.4 mmol)の撹拌した溶液に、2-アミノエタノール(15 mL、CAS: 41-43-5)を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。次に、反応混合物をTHF/EtOAc(1:1、200 mL)に注ぎ、そしてブライン(100 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗1-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール(2.6 g、収率58%)を油状物として与えて、これを精製することなく次の工程に用いた。

MS(ESI): 277.0([⁸¹Br}M+H]⁺)、275.0([⁷⁹Br}M+H]⁺)。

【0225】

d) tert-ブチル N-[2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバマート

THF(30 mL)中の1-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール(2.6 g、9.5 mmol、粗)、K₂CO₃(3.0 g、22 mmol)及び(Boc)₂O(1.9 g、7.3 mmol、CAS: 24424-99-5)の混合物を、室温で12時間撹拌した。次に、混合物を水(200 mL)で希釈して、酢酸エチル(200 mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製が、tert-ブチル N-[2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバマート(1.31 g、収率37%)を明黄色の油状物として与えた。

【0226】

e) tert-ブチル 2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート

tert-ブチル N-[2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバマート(1.3 g、3.5 mmol)、PPH₃(1.02 g、4.2 mmol)、及びEt₃N(900 mg、9 mmol)の混合物を、0で10分間撹拌した。ジイソプロピルアゾカルボキシラート(848 mg、4.2 mmol、CAS: 2446-83-5)を滴下した。反応を一晩続けた。混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによる精製が、tert-ブチル 2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート(600 mg、収率48%)をオフホワイトの固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 8.46 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

MS(ESI): 359.0([⁸¹Br}M+H]⁺)、357.0([⁷⁹Br}M+H]⁺)。

【0227】

f) (RS)-5-メチル-6-モルホリン-2-イル-N-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]ピリジン-3-アミン

ジオキサン(5 mL)中のtert-ブチル 2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート(60 mg、0.17 mmol)、2-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジン(26 mg、CAS: 74784-70-6)、キサントホス(2

10

20

30

40

50

0 mg、0.034 mmol、CAS : 161265-03-8)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg、0.017 mmol、CAS : 51364-51-3) 及び Cs_2CO_3 (166 mg、0.51 mmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下、90 で12時間撹拌した。次に、混合物を水 (100 mL) で希釈して、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄して、減圧下で濃縮した。更に、残留物を高真空下で乾燥させた。

【0228】

次に、残留物をジクロロメタン (2 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製が、(RS) - 5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン (15 mg) を白色の固体として与えた。

10

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d^4): 9.05 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.21 (dd, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

MS (ESI): 339.1 (M + H)⁺.

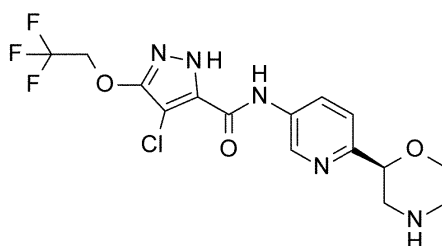
【0229】

実施例 105

4 - クロロ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化121】

20



標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

30

MS (ESI): 406.1 ({ ^{35}Cl } M + H)⁺, 408.1 ({ ^{37}Cl } M + H)⁺.

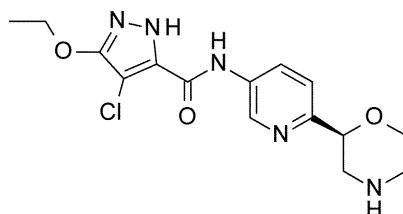
【0230】

実施例 106

4 - クロロ - 3 - エトキシ - N - [6 - [(2S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化122】

40



標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

50

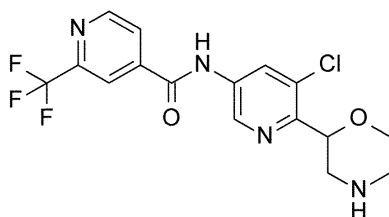
MS (ESI): 352.1 ($\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}\text{ }^+$), 354.1 ($\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}\text{ }^+$).

【0231】

実施例107

(RS) - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - カルボキサミド

【化123】



10

【0232】

a) tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - クロロ - 2 - ピリジル]モルホリン - 4 - カルボキシラート

ジオキサソ (15 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル)モルホリン - 4 - カルボキシラート (0.4 g, 1.057 mmol) 及びベンゾフェノンイミン (191.3 mg, 1.057 mmol, CAS: 1013-88-3) の溶液に、キサントホス (4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン, 183.5 mg, 0.317 mmol, CAS: 161265-03-8), Cs_2CO_3 (1.03 g, 3.17 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (96.8 mg, 0.1 mmol, CAS: 51364-51-3) を N_2 雰囲気下で加えた。混合物を 85 で一晩撹拌した。次に、反応混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮して、粗 tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - クロロ - 2 - ピリジル]モルホリン - 4 - カルボキシラート (505 mg, 収率 100%) を黄色の油状物として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

20

【0233】

b) tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル)モルホリン - 4 - カルボキシラート

メタノール (10 mL) 中の tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - クロロ - 2 - ピリジル]モルホリン - 4 - カルボキシラート (505 mg, 1.057 mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (433.4 mg, 5.28 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (110.2 mg, 1.58 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。溶液を水 (50 mL) に注ぎ、そして CH_2Cl_2 (100 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / メタノール = 100 / 1 ~ 50 / 1 (容量)) で精製して、tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル)モルホリン - 4 - カルボキシラート (270 mg, 収率 81%) を黄色の固体として与えた。

40

MS (ESI): 258.0 ($[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M} - 56 + \text{H}]^+$), 314.0 ($[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}]^+$), 316.0 ($[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M} + \text{H}]^+$), 336.0 ($[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M} + \text{Na}]^+$).

【0234】

c) (RS) - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - カルボキサミド

DMF (1 mL) 中の 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - カルボン酸 (40 mg, 0.21 mmol, CAS: 131747-41-6) の溶液に、HATU (79.7 mg, 0.21 mmol, CAS: 148893-10-1), ジイソプロピルエチルアミン (73.7 mg, 0.57 mmol), 及び tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - ピリジ

50

ル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (60 mg、0.19 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈した。溶液をブライン (50 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空下で濃縮した。残留物を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (0.5% CH_3CN 中トリフルオロ酢酸) で精製して、(RS) - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (11 mg) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) : 8.95 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 5.28 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H).

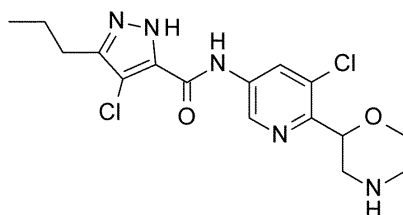
MS (ESI) : 387.1 ([$\{^3\text{C}\}$ M + H] $^+$), 389.1 ([$\{^3\text{C}\}$ M + H] $^+$).

【 0235 】

実施例 108

(RS) - 4 - クロロ - N - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【 化 124 】



20

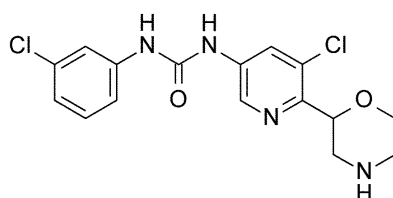
標記化合物を、実施例 107 と同様に、工程 (c) 中の 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS : 1340578 - 20 - 2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI) : 386.1 ([$\{^3\text{C}\}$ M + H] $^+$), 384.1 ([$\{^3\text{C}\}$ M + H] $^+$).

【 0236 】

実施例 109

(RS) - 1 - (5 - クロロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - (3 - クロロフェニル) ウレア

【 化 125 】



40

CH_2Cl_2 (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (60 mg、0.19 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (38.4 mg、0.38 mmol) 及びクロロフェニルイソシアナート (29.2 mg、0.19 mmol、CAS : 2909 - 38 - 8) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、真空下で濃縮した。残留物を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) の混合物に溶解した。溶液を室温で 2 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除

50

去した。残留物を、分取HPLC(CH₃CN中0.5%トリフルオロ酢酸)で精製して、標記化合物(20mg)を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.27-5.24 (dd, J=12 Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 4.99-3.98 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H).

化合物RW-04-035-05についてのLCMS: MS(ESI): 367.1({³⁵Cl}M+H)+、369.0({³⁷Cl}M+H)+。

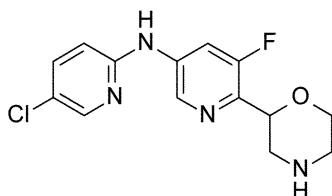
【0237】

実施例110

(RS)-N-(5-クロロ-2-ピリジル)-5-フルオロ-6-モルホリン-2-イル-ピリジン-3-アミン

10

【化126】



【0238】

a) 2-ブロモ-1-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)エタノン

20

酢酸(30mL)中の1-(5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エタノン(5.5g、25.2mmol、CAS:1160936-52-6)の溶液に、臭化水素酸溶液(酢酸中33重量%、30mL)及び三臭化水素酸ピロリドン(8.4g、26.4mmol、CAS:22580-55-8)を室温で加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(800mL)で希釈した。沈殿物を濾過により回収し、高真空下で乾燥させて、2-ブロモ-1-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)エタノン(7.52g、収率79%)をHBr塩として与えた。

【0239】

b) 5-ブロモ-3-フルオロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン

30

エタノール(140mL)中の2-ブロモ-1-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)エタノン(7.52g、20mmol、HBr塩)の溶液に、NaBH₄(910mg、24mmol)を0~5で加えた。次に、溶液を室温で1時間撹拌した。ナトリウムエトキシド(660mg、10mmol)を加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。反応液を水(100mL)に注ぎ、そして酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、5-ブロモ-3-フルオロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(4.4g、収率100%)を黄色の油状物として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

MS(ESI): 219.9([⁸¹Br}M+H]⁺)、217.9([⁷⁹Br}M+H]⁺)。

【0240】

40

c) 1-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール

THF(20mL)中の5-ブロモ-3-フルオロ-2-(オキシラン-2-イル)ピリジン(4.8g、22.12mmol)の溶液に、2-アミノエタノール(10mL、CAS:41-43-5)を加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチル(200mL)で希釈した。有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗1-(5-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エタノール(5.0g、収率81%)を黄色の固体として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

【0241】

50

d) tert - ブチル N - [2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート

THF (50 mL) と H₂O (30 mL) の混合物中の 1 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) エタノール (5.0 g、17.9 mmol) の溶液に、ジ - tert - ブチル ジカルボナート (5.8 g、26.9 mmol、CAS : 24424 - 99 - 5) 及び K₂CO₃ (4.9 g、36 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を水 (50 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH = 100 / 1 ~ 50 / 1 (容量)) で精製して、tert - ブチル N - [2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート (5.2 g、収率 77%) を黄色の油状物として与えた。

MS (ESI) : 278.9 ([{ ⁷⁹Br } M - Boc + H]⁺), 280.9 ([{ ⁸¹Br } M - Boc + H]⁺)。

【 0242 】

e) tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート

トルエン (100 mL) 中の tert - ブチル N - [2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバマート (5.2 g、13.7 mmol) の溶液に、PPh₃ (4.3 g、16.4 mmol) 及び Et₃N (3.46 g、34.25 mmol) を室温に加えた。次に、トルエン (30 mL) 中の DIAD (3.32 g、16.4 mmol) の溶液を、0 ~ 5 で加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を NaHCO₃ 水溶液 (100 mL × 3) 及びブライン (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1 (容量)) で精製して、tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (3.2 g、収率 65%) を白色の固体として与えた。

MS (ESI) : 361.0 ([{ ⁷⁹Br } M + H]⁺), 363.0 ([{ ⁸¹Br } M + H]⁺)。

【 0243 】

f) (RS) - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン

ジオキサン (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (80 mg、0.221 mmol) 及び 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (28.4 mg、0.221 mmol、CAS : 1072 - 98 - 6) の溶液に、キサントホス (4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン、38.4 mg、0.066 mmol、CAS : 161265 - 03 - 8)、Cs₂CO₃ (216 mg、0.663 mmol)、及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (20 mg、0.022 mmol、CAS : 51364 - 51 - 3) を N₂ 雰囲気下に加えた。混合物を 80 で一晩攪拌した。次に、溶液を水 (100 mL) に注いだ。混合物を CH₂Cl₂ (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (1 mL) に溶解した。次に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (CH₃CN 中 0.5% TFA) で精製して、(RS) - N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - ピリジン - 3 - アミン (44 mg) を白色の固体として与えた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) : 8.45 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 1H)

), 3.33 (m, 1H), 3.31 (m, 1H).

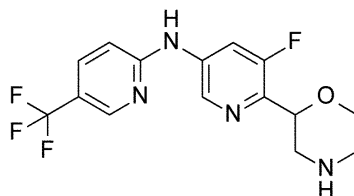
MS (ESI): 308.9 ([$\{^3\text{C}^1\}$ M + H] $^+$), 310.9 ([$\{^3\text{C}^1\}$ M + H] $^+$).

【0244】

実施例 111

(RS) - 5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - N - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] ピリジン - 3 - アミン

【化127】



10

標記化合物を、実施例 110 と同様に、工程 (f) 中の 2 - アミノ - 5 - クロロピリジンの代わりに、2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (CAS: 74784 - 70 - 6) を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI): 343.0 (M + H) $^+$.

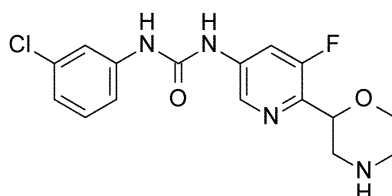
【0245】

20

実施例 112

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

【化128】



30

【0246】

a) tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシレート

ジオキサン (30 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (0.6 g, 1.66 mmol) 及びベンゾフェノンイミン (300 mg, 1.66 mmol, CAS: 1013 - 88 - 3) の溶液に、キサントホス (4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン, 288 mg, 0.5 mmol, CAS: 161265 - 03 - 8)、Cs₂CO₃ (1.62 g, 4.98 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (152 mg, 0.166 mmol, CAS: 51364 - 51 - 3) を N₂ 雰囲気下で加えた。混合物を 85 で一晩撹拌した。次に、反応混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮して、粗 tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシレート (766 mg, 収率 100%) を黄色の油状物として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。

40

【0247】

b) tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート

メタノール (20 mL) 中の tert - ブチル 2 - [5 - (ベンズヒドリリデンアミノ) - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル] モルホリン - 4 - カルボキシレート (766 mg, 1.66

50

mmol) の溶液に、酢酸ナトリウム (681 mg、8.3 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (173 mg、2.5 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を水 (50 mL) に注ぎ、そして CH_2Cl_2 (100 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / メタノール = 100 / 1 ~ 50 / 1 (容量)) で精製して、tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (350 mg、収率 71%) を黄色の固体として与えた。

MS (ESI): 242.0 ($\text{M} - 56 + \text{H}$)⁺、298.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0248】

c) (RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

10

ジクロロメタン (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (70 mg、0.235 mmol) の溶液に、 Et_3N (48 mg、0.47 mmol) 及び 3 - クロロフェニルイソシアナート (36 mg、0.24 mmol、CAS: 2909 - 38 - 8) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応液をジクロロメタン (50 mL) で希釈した。次に、溶液をブライン (50 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させた。残留物を、ジクロロメタン (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。溶液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (CH_3CN 中 0.5% TFA) で精製して、(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア (52 mg) を白色の固体として与えた。

20

¹H NMR (400 MHz, メタノール- d^4): 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.13 (dd, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H)。

MS (ESI): 351.1 ([³⁵C] M + H)⁺、353.1 ([³⁷C] M + H)⁺。

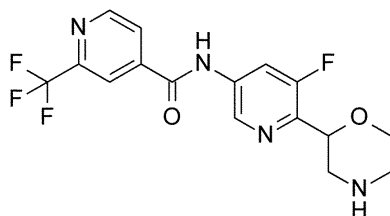
【0249】

実施例 113

(RS) - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド

30

【化129】



DMF (1 mL) 中の 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸 (57 mg、0.30 mmol、CAS: 131747 - 41 - 6) の溶液に、HATU (112.2 mg、0.295 mmol、CAS: 148893 - 10 - 1)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (104 mg、0.804 mmol、CAS: 7087 - 68 - 5) 及び tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (80 mg、0.27 mmol) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈した。次に、溶液を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させた。残留物を、ジクロロメタン (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。溶液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (CH_3CN 中 0.5% TFA) で精製して、(RS) - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリ

40

50

ジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (10 mg) を白色の固体として与えた。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d^4): 8.94 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.34-8.30 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 5.19 (dd, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 2H).

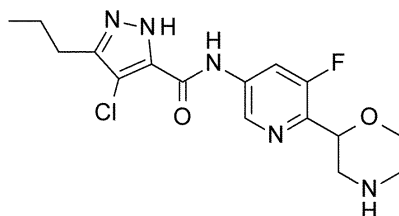
MS (ESI): 393.0 ($M + Na$)⁺, 371.0 ($M + H$)⁺.

【0250】

実施例 114

(RS) - 4 - クロロ - N - (5 - フルオロ - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化130】

10



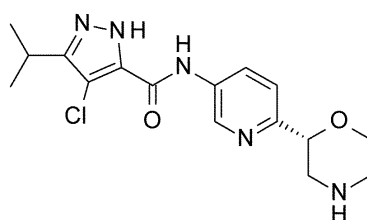
標記化合物を、実施例 113 と同様に、2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS: 1340578-20-2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI): 370.0 ([$^3\text{7Cl}$] $M + H$)⁺, 368.0 ([$^3\text{5Cl}$] $M + H$)⁺。

20

【0251】

実施例 115

4 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化131】



30

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロパン - 2 - イル - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS: 1291271-55-0) を用いて得た。白色の固体。

MS (ESI): 350.0 ($^3\text{5Cl}$ $M + H$)⁺, 352.0 ($^3\text{7Cl}$ $M + H$)⁺。

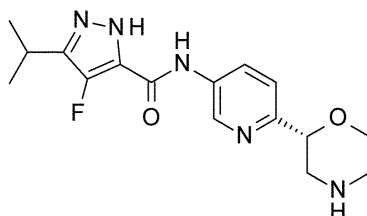
40

【0252】

実施例 116

4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 3 2】



【 0 2 5 3】

a) エチル 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート 10

CH₃CN (300 mL) 中のエチル 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート (5.0 g、0.027 mmol、CAS : 78208 - 72 - 7) の溶液に、Selectfluor (登録商標) (12.7 g、35.7 mmol、CAS : 140681 - 55 - 6) を 0 で加えた。次に、溶液を 70 に加熱した。攪拌を 15 時間続けた。反応液を室温に冷やし、減圧下で濃縮した。残留物を HCl 水溶液 (3N、200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / MeOH = 200 / 1 ~ 100 / 1 (容量)) での精製が、エチル 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート (90 20

0 mg、収率 17%) を黄色の油状物として与えた。
MS (ESI) : 223.1 (M + Na)⁺、201.1 (M + H)⁺。

【 0 2 5 4】

b) 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸

THF / MeOH (10 / 10 mL) 中のエチル 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート (900 mg、4.49 mmol) の溶液に、1M NaOH 水溶液 (9 mL、9 mmol) を 0 で加えた。次に、溶液を 3 時間還流した。反応液を水に注いだ。pH を、濃 HCl で 1 に調整した。混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (10 mL) から再結晶化して、4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - 30

カルボン酸 (450 mg、収率 58%) を白色の固体として与えた。
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 3.08 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)。

MS (ESI) : 173.1 (M + H)⁺。

【 0 2 5 5】

c) 4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2R) - モルホリン - 2 - イル] - 3 - ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

標記化合物を、実施例 66 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸の代わりに、4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸を用いて得た。白色の固体。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄): 8.93 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 1.35 (d, 6H)。

MS (ESI) : 334.1 (M + H)⁺。

【 0 2 5 6】

実施例 117

(RS) - N - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボキサミド

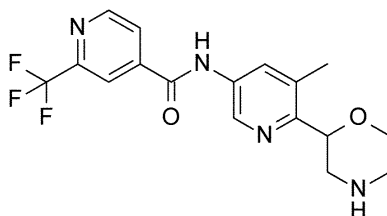
10

20

30

40

【化 1 3 3】



【0 2 5 7】

a) tert-ブチル 2-[5-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-メチル-2-ピリジル]モルホリン-4-カルボキシラート 10

ジオキサン(20 mL)中のtert-ブチル 2-(5-ブromo-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート(0.28 g、0.78 mmol)及びベンゾフェノンイミン(156 mg、0.86 mmol、CAS:1013-88-3)の溶液に、キサントホス(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン、90 mg、0.156 mmol、CAS:161265-03-8)、Cs₂CO₃(0.77 g、2.34 mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(72 mg、0.078 mmol、CAS:51364-51-3)をN₂雰囲気下で加えた。混合物を90℃で12時間撹拌した。次に、反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下で濃縮した。高真空下での更なる乾燥が、tert-ブチル 2-[5-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-メチル-2-ピリジル]モルホリン-4-カルボキシラート(360 mg)を黄色の油状物として与えて、これを次の工程でそのまま使用した。 20

【0 2 5 8】

b) tert-ブチル 2-(5-アミノ-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート

メタノール(10 mL)中のtert-ブチル 2-[5-(ベンズヒドリリデンアミノ)-3-メチル-2-ピリジル]モルホリン-4-カルボキシラート(360 mg、0.78 mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(250 mg、2.34 mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(82 mg、1.17 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間撹拌した。溶液を水(50 mL)に注ぎ、そしてCH₂Cl₂(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/メタノール=100/1~50/1(容量))で精製して、tert-ブチル 2-(5-アミノ-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート(150 mg、収率65%)をオフホワイトの固体として与えた。 30

【0 2 5 9】

c) (RS)-N-(5-メチル-6-モルホリン-2-イル-3-ピリジル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド

DMF(1 mL)中の2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸(29 mg、0.15 mmol、CAS:131747-41-6)の溶液に、HATU(56 mg、0.15 mmol、CAS:148893-10-1)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(52 mg、0.40 mmol、CAS:7087-68-5)及びtert-ブチル 2-(5-アミノ-3-メチル-2-ピリジル)モルホリン-4-カルボキシラート(40 mg、0.14 mmol)を加えた。溶液を室温で一晩撹拌した。反応液をジクロロメタン(50 mL)で希釈した。次に、溶液を水(50 mL)及びブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させた。残留物を、ジクロロメタン(1 mL)及びトリフルオロ酢酸(1 mL)に溶解した。溶液を室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取HPLC(CH₃CN中0.5% TFA)で精製して、(RS)-N-(5-メチル-6-モルホリン-2-イル-3-ピリジル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド(4 mg)を白色の固体として与えた。 40 50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d^4): 8.95 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 5.13 (dd, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

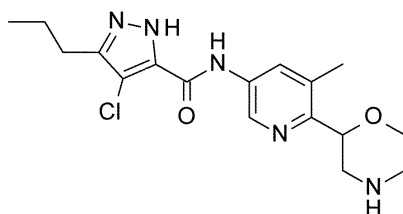
MS (ESI): 367.1 (M + H)⁺.

【0260】

実施例 118

(RS) - 4 - クロロ - N - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) - 3 - プロピル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化134】



10

標記化合物を、実施例 117 と同様に、2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (CAS: 1340578-20-2) を用いて得た。白色の固体。MS (ESI): 366.0 ([³⁷Cl] M + H)⁺、364.0 ([³⁵Cl] M + H)⁺。

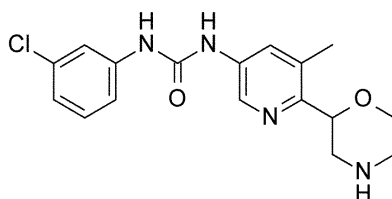
20

【0261】

実施例 119

(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア

【化135】



30

ジクロロメタン (1 mL) 中の tert - ブチル 2 - (5 - アミノ - 3 - メチル - 2 - ピリジル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (30 mg、0.1 mmol) の溶液に、Et₃N (30 mg、0.3 mmol) 及び 3 - クロロフェニルイソシアナート (16 mg、0.1 mmol、CAS: 2909-38-8) を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。反応液をジクロロメタン (50 mL) で希釈した。次に、溶液をブライン (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、高真空下で乾燥させた。残留物を、ジクロロメタン (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。溶液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 HPLC (CH₃CN 中 0.5% TFA) で精製して、(RS) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (5 - メチル - 6 - モルホリン - 2 - イル - 3 - ピリジル) ウレア (32 mg) を白色の固体として与えた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): 9.36 (d, 2H), 9.04 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.27 (d, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H).

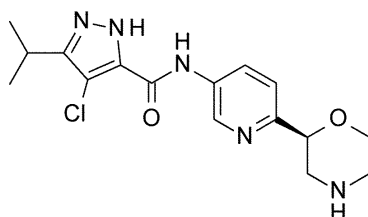
MS (ESI): 347.0 ([³⁵Cl] M + H)⁺、349.0 ([³⁷Cl] M + H)⁺。

【0262】

50

実施例 120

4 - クロロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3 -
ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化 136】



10

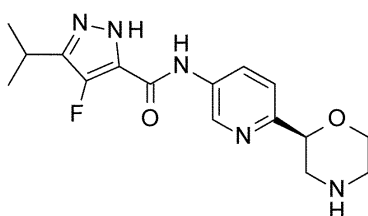
標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
- カルボン酸の代わりに、4 - クロロ - 5 - プロパン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 -
- カルボン酸 (C A S : 1 2 9 1 2 7 1 - 5 5 - 0) を用いて得た。白色の固体。

M S (E S I) : 3 5 0 . 1 ({ ³⁵ C l } M + H) ⁺、3 5 2 . 1 ({ ³⁷ C l } M +
H) ⁺。

【0263】

実施例 121

4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - N - [6 - [(2 S) - モルホリン - 2 - イル] - 3
- ピリジル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
【化 137】



30

標記化合物を、実施例 67 と同様に、3 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 -
- カルボン酸の代わりに、4 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - カ
ルボン酸を用いて得た。白色の固体。

M S (E S I) : 3 3 4 . 2 (M + H) ⁺。

【0264】

式 I で示される化合物及びそれらの薬学的に使用可能な付加塩は、有益な薬理学的特性
を有する。具体的には、本発明の化合物が、微量アミン関連受容体 (T A A R)、とりわ
け T A A R 1 に対して、良好な親和性を有することが見出された。

【0265】

本化合物を、本明細書以下に示す試験に従って調べた。

40

【0266】

材料及び方法

T A A R 発現プラスミド及び安定的にトランスフェクトされた細胞株の構築

発現プラスミドの構築のために、ヒト、ラット及びマウスの T A A R 1 のコード配列を
、基本的には Lindemann 等によって記載されるとおりゲノム D N A から増幅させた [1 4
]。Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) を 1 . 5 mM M g ²⁺ で使
用し、精製した P C R 産物を、製造業者の指示に従って、p C R 2 . 1 - T O P O クロ
ーニングベクター (Invitrogen) にクローニングした。P C R 産物を p I R E S n e o 2 ベ
クター (BD Clontech, Palo Alto, California) にサブクローニングし、細胞株への導入
の前に発現ベクターを配列検証した。

50

【0267】

H E K 2 9 3 細胞 (ATCC # CRL-1573) を、基本的にはLindemann等によって記載されるとおり培養した (2005)。安定的にトランスフェクトされた細胞株の生成のために、H E K 2 9 3 細胞に、製造業者の指示に従ってリポフェクトアミン 2000 (Invitrogen) を用いて、T A A R コード配列 (上述) を含有するpIRESneo2発現プラスミドをトランスフェクトし、トランスフェクションの24時間後、培養培地に1mg/mL G 4 1 8 (Sigma, Buchs, Switzerland) を補充した。約10日間の培養期間後、クローンを単離し、増殖させ、そして、cAMP Biotrak Enzyme immunoassay (EIA) System (Amersham) を用いて、製造業者によって提供される非アセチル化 E I A 手順に従って、微量アミンに対する反応性を試験した (すべての化合物は、Sigmaから購入した)。15継代の培養期間にわたって安定な E C₅₀ を示したモノクローナル細胞株をすべての後続の研究に使用した。

10

【0268】

ラット T A A R 1 での放射性リガンド結合アッセイ

膜調製及び放射性リガンド結合

ラット T A A R 1 を安定的に発現する H E K - 2 9 3 細胞を、37 °C 及び5% C O₂ にて、ウシ胎仔血清 (10%、56 °C で30分間加熱不活性化した)、ペニシリン/ストレプトマイシン (1%) 及び375 µg/mL ジェネティシン (Gibco) を含有する D M E M 高グルコース培地中で維持した。細胞を、トリプシン/EDTAを使用して培養フラスコから剥がし、採取し、氷冷 P B S (C a²⁺ 及び M g²⁺ 不含) で2回洗浄し、4 °C で5分間、1' 000 rpmでペレット化し、凍結し、そして-80 °C で保存した。凍結ペレットを、10mM E D T A を含有する H E P E S - N a O H (20mM、pH 7.4) 20mL に懸濁し、Polytron (PT 6000, Kinematica) を用いて14' 000 rpmで20秒間ホモジナイズした。ホモジネートを、4 °C で30分間、48' 000 × g で遠心分離した。その後、上清を除去及び廃棄し、Polytron (14' 000 rpmで20秒間) を使用してペレットを0.1mM E D T A を含有する H E P E S - N a O H (20mM、pH 7.4) 20mL に再懸濁した。この手順を繰り返し、最終ペレットを、0.1mM E D T A を含有する H E P E S - N a O H に再懸濁して、Polytronを使用してホモジナイズした。典型的には、膜部分の2mLアリコートをして-80 °C で保存した。新しい膜バッチごとに、解離定数 (K_d) を飽和曲線によって決定した。T A A R 1 放射性リガンド³ [H] - (S) - 4 - [(エチル - フェニル - アミノ) - メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イルアミン (W O 2008 / 098857 に記載されている) を、計算した K_d 値に等しい濃度 (通常、2.3 nM前後であった) で使用し、結果として、放射性リガンドのおよそ0.2%の結合及び全結合のおよそ85%に相当する特異的結合を生じた。非特異的結合を、10 µMの未標識リガンドの存在下で結合した³ [H] - (S) - 4 - [(エチル - フェニル - アミノ) - メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イルアミンの量として定義した。すべての化合物を、広い濃度範囲 (10 pM ~ 10 µM) で2回試験した。試験化合物 (20 µL/ウェル) を96ディープウェルプレート (TreffLab) に移し、M g C l₂ (10mM) 及び C a C l₂ (2mM) を含有する H E P E S - N a O H (20mM、pH 7.4) (結合緩衝液) 180 µL、3.3 × K_d の濃度 (nM単位) の放射性リガンド³ [H] - (S) - 4 - [(エチル - フェニル - アミノ) - メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イルアミン 300 µL、ならびに膜 (1mL当たりタンパク質 50 µg で再懸濁した) 500 µLを加えた。96ディープウェルプレートを4 °C で1時間インキュベートした。インキュベーションを、Unifilter - 96 プレート (Packard Instrument Company) 及び予めポリエチレンイミン (0.3%) 中に1時間浸漬したガラスフィルター G F / C (Perkin Elmer) に通す急速濾過によって終了し、冷結合緩衝液 1mL で3回洗浄した。Microscint 40 (Perkin Elmer) 45 µLの添加後、Unifilter - 96 プレートを密閉し、1時間後、TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company) を使用して放射活性を計数した。

20

30

40

【0269】

マウス T A A R 1 での放射性リガンド結合アッセイ

50

膜調製及び放射性リガンド結合

マウスT A A R 1を安定的に発現するH E K - 2 9 3細胞を、3 7 °C及び5 % C O ₂にて、ウシ胎仔血清(1 0 %、5 6 °Cで3 0分間加熱不活性化した)、ペニシリン/ストレプトマイシン(1 %)及び3 7 5 µg/mLジェネティシン(Gibco)を含有するD M E M高グルコース培地中で維持した。細胞を、トリプシン/ E D T Aを使用して培養フラスコから剥がし、採取し、氷冷P B S (C a ²⁺及びM g ²⁺不含)で2回洗浄し、4 °Cで5分間、1 ' 0 0 0 rpmでベレット化し、凍結し、そして- 8 0 °Cで保存した。凍結ベレットを、1 0 mM E D T Aを含有するH E P E S - N a O H (2 0 mM、p H 7 . 4) 2 0 mLに懸濁し、Polytron (PT 6000, Kinematica)を用いて1 4 ' 0 0 0 rpmで2 0秒間ホモジナイズした。ホモジェネートを、4 °Cで3 0分間、4 8 ' 0 0 0 × gで遠心分離した。その後、上清を除去及び廃棄し、Polytron (1 4 ' 0 0 0 rpmで2 0秒間)を使用してベレットを0 . 1 mM E D T Aを含有するH E P E S - N a O H (2 0 mM、p H 7 . 4) 2 0 mLに再懸濁した。この手順を繰り返し、最終ベレットを、0 . 1 mM E D T Aを含有するH E P E S - N a O Hに再懸濁して、Polytronを使用してホモジナイズした。典型的には、膜部分の2 mLアリコートをして- 8 0 °Cで保存した。新しい膜バッチごとに、解離定数(K_d)を飽和曲線によって決定した。T A A R 1放射性リガンド³[H] - (S) - 4 - [(エチル - フェニル - アミノ) - メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イルアミン(W O 2 0 0 8 / 0 9 8 8 5 7 に記載されている)を、計算したK_d値に等しい濃度(通常、0 . 7 nM前後であった)で使用し、結果として、放射性リガンドのおよそ0 . 5 %の結合及び全結合のおよそ7 0 %に相当する特異的結合を生じた。非特異的結合を、1 0 µMの未標識リガンドの存在下で結合した³[H] - (S) - 4 - [(エチル - フェニル - アミノ) - メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イルアミンの量として定義した。すべての化合物を、広い濃度範囲(1 0 pM ~ 1 0 µM)で2回試験した。試験化合物(2 0 µL/ウェル)を9 6 ディープウェルプレート(TreffLab)に移し、M g C l ₂ (1 0 mM)及びC a C l ₂ (2 mM)を含有するH E P E S - N a O H (2 0 mM、p H 7 . 4) (結合緩衝液) 1 8 0 µL、3 . 3 × K_dの濃度(nM単位)の放射性リガンド³[H] - (S) - 4 - [(エチル - フェニル - アミノ) - メチル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イルアミン3 0 0 µL、ならびに膜(1 mL当たりタンパク質6 0 µgで再懸濁した) 5 0 0 µLを加えた。9 6 ディープウェルプレートを4 °Cで1時間インキュベートした。インキュベーションを、Unifilter - 9 6 プレート(Packard Instrument Company)及び予めポリエチレンイミン(0 . 3 %)中に1時間浸漬したガラスフィルターG F / C (Perkin Elmer)に通す急速濾過によって終了し、冷結合緩衝液1 mLで3回洗浄した。Microscint 40 (PerkinElmer) 4 5 µLの添加後、Unifilter - 9 6 プレートを密閉し、1時間後、TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company)を使用して放射活性を計数した。

【 0 2 7 0 】

本化合物は、以下の表に示す、マウス又はラットにおけるT A A R 1 (µM単位) についてのK_i値(µM)を示す。

【 0 2 7 1 】

【表 2】

実施例	Ki (μM) マウス／ラット	実施例	Ki (μM) マウス／ラット	実施例	Ki (μM) マウス／ラット
1	0.0017/ 0.071	42	0.0038/ 0.003	83	0.0083/ 0.7565
2	0.0018/ 0.0437	43	0.0474/ 0.0838	84	0.0063/ 0.0685
3	0.0048/ 0.3735	44	0.0239/ 0.4425	85	0.0046/ 0.1504
4	0.0034/ 0.0794	45	0.162/ 1.1255	86	0.0074/ 0.1556
5	0.0065/ 0.3721	46	0.0188/ 0.651	87	0.0053/ 0.0291
6	0.0033/ 0.0159	47	0.0039/ 0.1645	88	0.0113/ 0.011
7	0.0038/ 0.0745	48	0.0199/ 1.3742	89	0.0133/ 0.0297
8	0.0021/ 0.0047	49	0.0052/ 0.066	90	0.0038/ 0.0269
9	0.0071/ 0.0106	50	0.005/ 0.1224	91	0.0031/ 0.0061
10	0.0042/ 0.0029	51	0.0039/ 0.2117	92	0.2624/ 0.0597
11	0.0038/ 0.0047	52	0.0045/ 0.0922	93	0.0215/ 0.0023
12	0.0051/ 0.0889	53	0.0061/ 0.0718	94	0.0216/ 0.1069
13	0.0124/ 0.3284	54	0.0329/ 0.2833	95	0.0113/ 0.0534

10

20

30

40

14	0.0084/ 0.917	55	0.0064 0.0221	96	0.0035/ 0.0554
15	0.0056/ 0.0189	56	0.0075/ 0.0334	97	0.0043/ 0.0387
16	0.0185/ 0.1452	57	0.673/ 2.3954	98	0.24/ 0.0442
17	0.0382/ 0.466	58	0.0373/ 0.6848	99	0.0242/ 0.0041
18	0.0015/ 0.043	59	0.0063/ 0.021	100	0.0158/ 0.1233
19	0.0027/ 0.0032	60	0.0096/ 0.0448	101	0.0094/ 0.0225
20	0.0019/ 0.0751	61	0.0035/ 0.0132	102	0.1785/ 0.4612
21	0.002/ 0.0324	62	0.0035/ 0.0077	103	0.0677/ 0.1224
22	0.0126/ 0.2466	63	0.0495/ 0.0613	104	0.0837/ 0.4546
23	0.0124/ 0.1541	64	0.018/ 1.5684	105	0.0054/ 0.0176
24	0.0124/ 0.182	65	0.3444/ 4.4706	106	0.0085/ 0.1366
25	0.0048/ 0.0254	66	0.0113/ 0.0534	107	0.1432/ 0.3706
26	0.0118/ 0.4241	67	0.0147/ 0.2704	108	0.0241/ 0.0321
27	0.074/ 1.0981	68	0.0731/ 0.0469	109	0.0543/ 0.019

10

20

30

40

28	0.1096/ 0.6061	69	0.0762/ 0.0512	110	0.0245/ 1.0957
29	0.0035/ 0.0103	70	0.0186/ 1.4541	111	0.0128/ 0.1757
30	0.0034 0.0208	71	0.0072/ 0.1948	112	0.0102/ 0.0286
31	0.003/ 0.1019	72	0.0058/ 4.9282	113	0.0557/ 1.3143
32	0.0028/ 0.0338	73	0.0059/ 1.9634	114	0.0048/ 0.0221
33	0.0056/ 0.052	74	0.0041/ 0.066	115	0.0087/ 0.009
34	0.0427/ 0.147	75	0.0048/ 0.0133	116	0.015/ 0.1203
35	0.0056 0.0107	76	0.0063/ 0.0384	117	0.464/ 1.4065
36	0.0066/ 0.0278	77	0.0121/ 0.302	118	0.0468/ 0.597
37	0.1388/ 1.4667	78	0.0056/ 0.041	119	0.0533/ 0.2431
38	0.0263/ 0.0727	79	0.0074/ 0.0568	120	0.0311/ 0.0203
39	0.007/ 0.0146	80	0.0065/ 0.0856	121	0.0239/ 0.0954
40	0.0089 0.0428	81	0.006/ 0.0152		
41	0.0016/ 0.005	82	0.0039/ 0.0925		

10

20

30

40

【 0 2 7 2 】

式 I で示される化合物及び式 I で示される化合物の薬学的に許容し得る塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で使用され得る。医薬製剤は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与され得る。しかしながら、投与はまた、例えば坐剤の剤形で直腸内にも、又は例えば注射液の

50

剤形で非経口的にも実施され得る。

【0273】

式Iで示される化合物は、医薬製剤製造のため、薬学的に不活性な無機又は有機の担体と共に加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤のための好適な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。しかしながら、活性物質の性質にもよるが、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、通常担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に好適な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤のための好適な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

10

【0274】

医薬製剤は、更に、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、更に他の治療有用物質を含有することができる。

【0275】

式Iで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と治療上不活性な担体とを含有する医薬もまた本発明の目的であり、1つ以上の式Iで示される化合物及び/又は薬学的に許容し得る酸付加塩と、所望により、1つ以上の他の治療有用物質とを、1つ以上の治療上不活性な担体と共にガレヌス製剤の投与形態にすることを含み、それらの製造プロセスも、本発明の目的である。

20

【0276】

本発明に係る最も好ましい適応症は、中枢神経系の障害を含むものであり、例えば、鬱病、精神病、パーキンソン病、不安症、注意欠陥多動性障害（ADHD）及び糖尿病の治療又は予防である。

【0277】

投与量は、広い範囲内で変更することができ、当然ながら、各々の特定の症例における個別の要件に適合されるべきであろう。経口投与の場合には、成人への投与量は、一般式Iで示される化合物1日当たり約0.01mg～約1000mg、又は対応する量のその薬学的に許容し得る塩で変更することができる。一日投与量は、1回用量として又は分割用量で投与してもよく、加えて、上限（示されていることが認められる場合）を超えることもできる。

30

【0278】

錠剤の処方（湿式造粒法）

項目 成分 mg / 1錠剤当たり

5mg	25mg	100mg	500mg	
1. 式Iで示される化合物	5	25	100	500
2. 無水乳糖DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx	1500	6	6	30
4. 微結晶セルロース	30	30	30	150
5. ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	167	167	167	831

40

【0279】

製造手順

1. 項目1、2、3及び4を混合し、精製水で造粒する。
2. 顆粒を50 で乾燥させる。
3. 顆粒を好適な微粉碎装置に通す。
4. 項目5を加え、3分間混合し；好適な成形機で圧縮する。

【0280】

カプセル剤の処方

50

項目	成分	mg / 1 カプセル当たり			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I で示される化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	- - -
3.	トウモロコシデンプン	25	35	40	70
4.	タルク	10	15	10	25
5.	ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計		200	200	300	600
【 0 2 8 1 】					

製造手順

10

1. 項目 1、2 及び 3 を好適なミキサー中で 30 分間混合する。
2. 項目 4 及び 5 を加え、3 分間混合する。
3. 好適なカプセルに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

- (72)発明者 ノークロス, ロジャー
スイス国、ツェーハー - 4 3 0 5 オルスベルク、ラインフェルダースシュトラッセ 2
- (72)発明者 チェチェーレ, ジュゼッペ
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、マルティンスガッセ 9
- (72)発明者 シェン, ホン
中華人民共和国、シャンハイ 2 0 1 2 0 3、カイラン・ロード、ナンバー720、ビルディング
5
- (72)発明者 フウ, イミン
中華人民共和国、シャンハイ 2 0 1 2 0 3、カイラン・ロード、ナンバー720、ビルディング
5

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表2014 - 508790 (JP, A)
国際公開第2012 / 168260 (WO, A1)
国際公開第2012 / 168265 (WO, A1)
特表2013 - 515026 (JP, A)
特表2010 - 513373 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 1 3 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0
CAplus / REGISTRY (STN)