

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7199736号
(P7199736)

(45)発行日 令和5年1月6日(2023.1.6)

(24)登録日 令和4年12月23日(2022.12.23)

(51)国際特許分類

C 07 D 413/04 (2006.01)	F I	C 07 D 413/04
C 07 D 413/14 (2006.01)		C 07 D 413/14
A 61 K 31/5377(2006.01)		A 61 K 31/5377
A 61 P 35/00 (2006.01)		A 61 P 35/00
A 61 P 3/10 (2006.01)		A 61 P 3/10

C S P

請求項の数 38 (全56頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-510087(P2020-510087)

(86)(22)出願日 平成30年8月23日(2018.8.23)

(65)公表番号 特表2020-531485(P2020-531485
A)

(43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)

(86)国際出願番号 PCT/EP2018/072791

(87)国際公開番号 WO2019/038390

(87)国際公開日 平成31年2月28日(2019.2.28)

審査請求日 令和3年8月23日(2021.8.23)

(31)優先権主張番号 17187567.7

(32)優先日 平成29年8月23日(2017.8.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 518295129

スプリント バイオサイエンス アクティ
エボラーグ
スウェーデン国, 141 57 フッディ
ング, ヘルソベーゲン 7

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

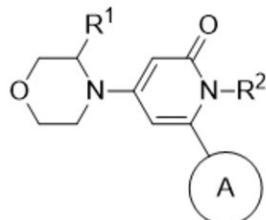
(54)【発明の名称】 モルホリニルピリドン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



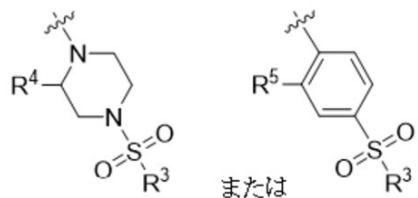
I

の化合物であって、前記式(I)中、

R¹は、C₁～C₃アルキルまたはシクロプロピルであり；R²は、水素、C₁～C₃ハロアルキルおよびC₁～C₃アルキルから選択され；

Aは、

【化2】



であり；

10

式中、

R³は、R⁶、C₁～C₆アルキル、アミノ、N-C₁～C₃アルキルアミノ、N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノおよびC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルから選択され、前記C₁～C₆アルキルおよび前記C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルは、任意で1つのR⁶および/または1つ以上のハロにより置換されていてもよく；

R⁴は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₆シクロアルキルおよびフェニルから選択され、前記フェニルは、任意で独立してフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチルメトキシ、トリフルオロメチル、シクロプロピルの1つ以上により置換されていてもよく；

R⁵は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルから選択され；

20

R⁶は、任意で各々1つ以上のR⁷により置換されていてもよいフェニル、単環式ヘテロアリール、C₃～C₆シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択され；

R⁷は、ハロゲン、アミノ、N-C₁～C₃アルキルアミノ、N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、C₁～C₃ハロアルキルおよびC₁～C₃アルキルから選択される；

化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項2】

R²は、水素およびC₁～C₃アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

30

【請求項3】

R¹は、メチルである、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項4】

R⁷は、フルオロ、シクロプロピルおよびメチルから選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項5】

R⁴は、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され、前記フェニルは、任意でフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチルメトキシ、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルの1つによりメタ置換されていてもよく；

40

R⁵は、クロロ、シクロプロピル、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項6】

R⁴は、メチル、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルから選択され；

R⁵は、クロロ、シクロプロピル、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項7】

R⁴およびR⁵は、トリフルオロメチルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の

50

化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 8】

R^3 は、 R^6 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 N, N -ジ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノおよびメトキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim C_3$ アルキルは、任意で 1 つの R^6 により置換されていてもよい、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R^6 は、任意で各々 1 つ以上の R^7 により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、モルホリニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、シクロプロピル、シクロペンチル、ピロリジニルおよびテトラヒドロフリルから選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

10

【請求項 10】

R^6 は、任意で各々 1 つ以上の R^7 により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、シクロプロピル、ピロリジニル、ピベリジニル、およびテトラヒドロフリルから選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 11】

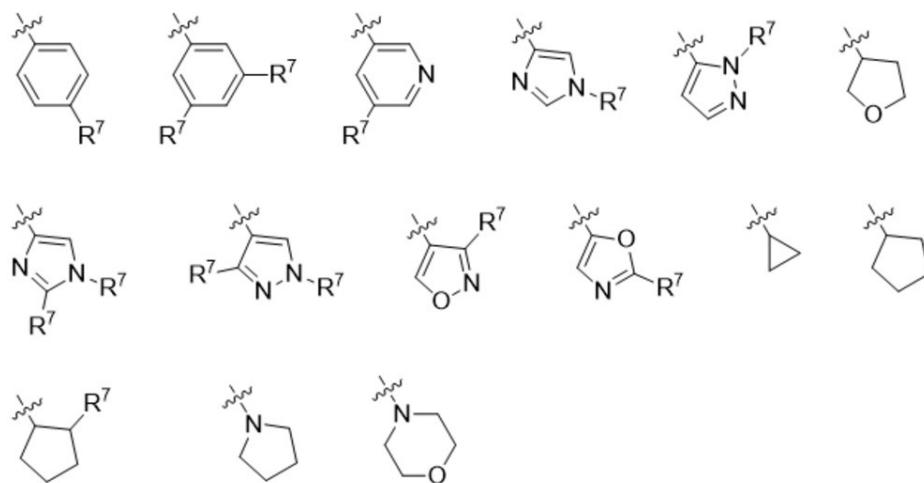
R^6 は、任意で各々 1 つ以上の R^7 により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピロリジニル、ピラゾリル、テトラヒドロフリルから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

20

【請求項 12】

R^6 は、

【化 3】



から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

30

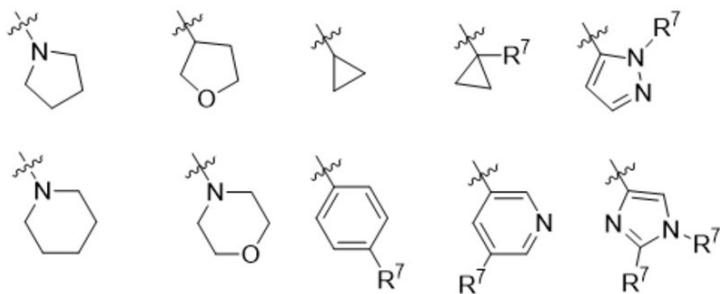
【請求項 13】

R^6 は、

40

50

【化 4】



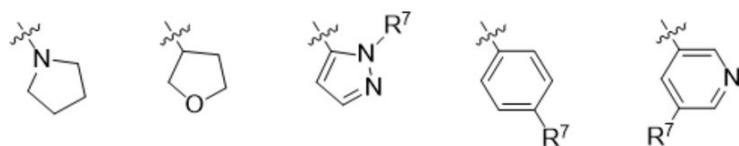
10

から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 14】

R^6 は、

【化 5】



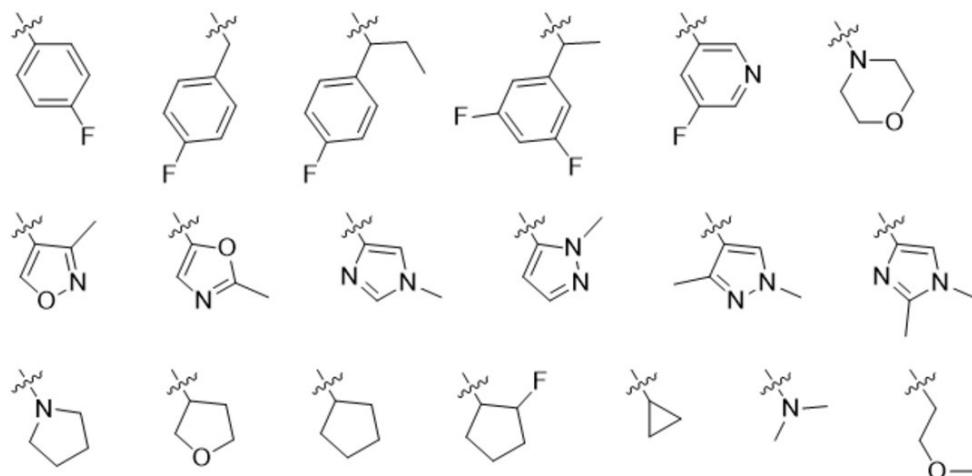
20

から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項または請求項 12 に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 15】

R^3 は、

【化 6】



30

40

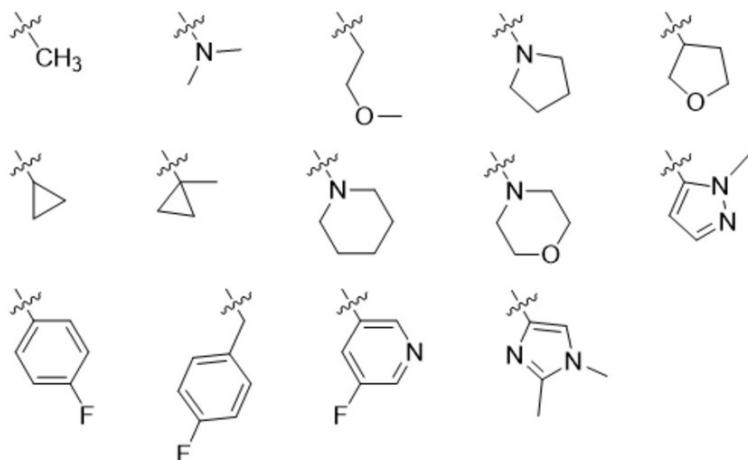
から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 16】

R^3 は、

50

【化 7】



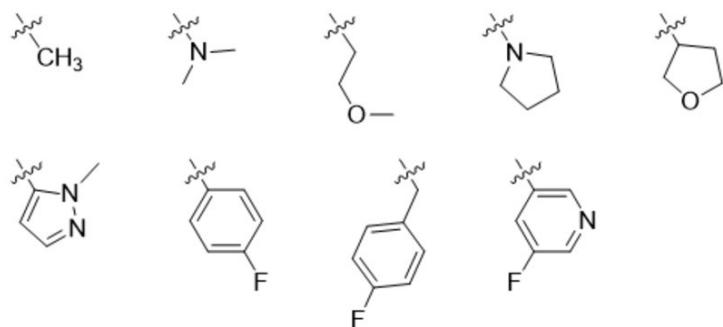
10

から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 17】

R^3 は、

【化 8】



20

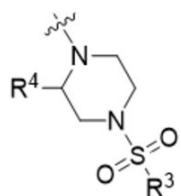
30

から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 18】

A は、

【化 9】



40

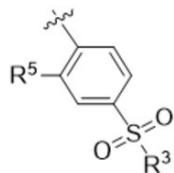
である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩

【請求項 19】

A は、

50

【化10】



である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

10

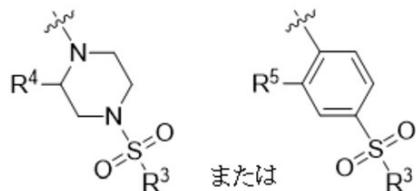
【請求項20】

R¹は、メチルまたはシクロプロピルであり；

R²は、水素であり；

Aは、

【化11】

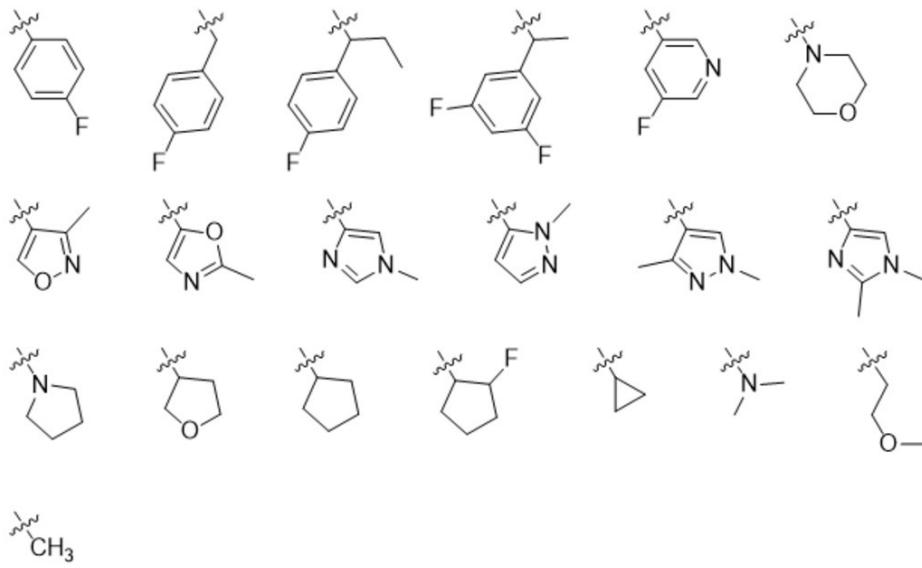


20

であり、

R³は、

【化12】



30

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

40

【請求項21】

R¹は、メチルであり；

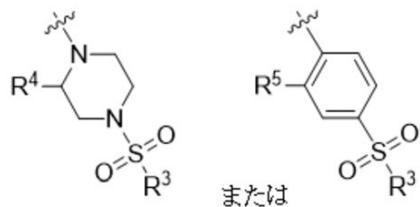
R²は、水素であり；

R⁴およびR⁵は、CF₃であり；

Aは

50

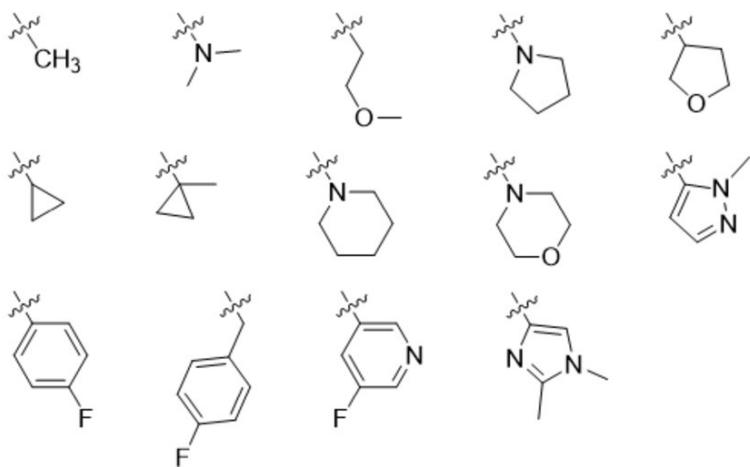
【化13】



であり、R³は、

10

【化14】



20

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項22】

R¹は、メチルであり；

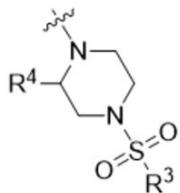
30

R²は、水素であり；

R⁴は、CF₃であり；

Aは

【化15】

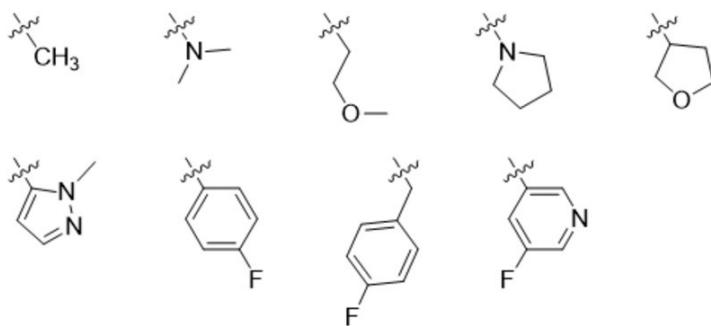


40

であり、R³は、

50

【化16】



10

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項23】

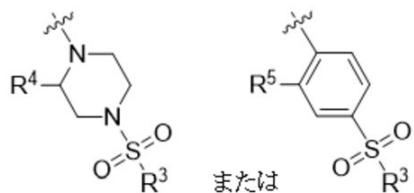
R¹は、メチルまたはシクロプロピルであり；

R²は、水素であり；

R⁴およびR⁵は、CF₃であり；

Aは

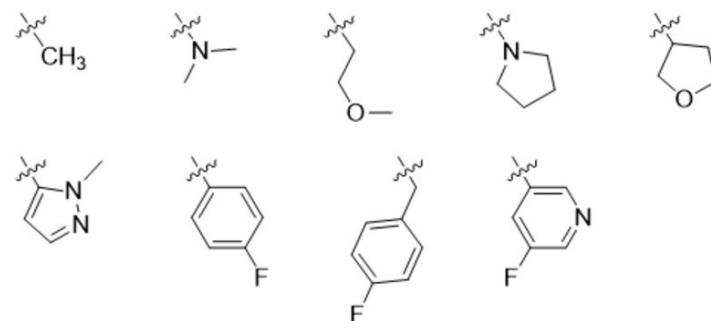
【化17】



20

であり、R³は、

【化18】



30

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項24】

前記化合物は、

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル)メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル)スルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2

40

50

- オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

N, N - ジメチル - 4 - [4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - スルホンアミド；

6 - [4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - シクロプロピルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - モルホリノスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - (1, 2 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - (1 - メチルシクロプロピル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；および

N, N - ジメチル - 4 - [4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 2 5】

前記化合物は、

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

6 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) スルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン；

N, N - ジメチル - 4 - [4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - スルホンアミド；

6 - [4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジ

10

20

30

40

50

ン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - (4 - フルオロフェニル)スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル)スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩。

【請求項 2 6】

疾病を治療または予防するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

10

【請求項 2 7】

がんを治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 2 8】

がんを治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有し、前記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマ、および肺がんならびに酸素欠乏腫瘍からなる群から選択される、組成物。

20

【請求項 2 9】

がんを治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有し、前記がん治療は、放射線療法を更に含む、組成物。

【請求項 3 0】

2 型糖尿病を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 3 1】

炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、心血管障害およびウイルス感染から選択される、疾病を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

30

【請求項 3 2】

酸素欠乏腫瘍を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩を含有する、組成物。

【請求項 3 3】

がん治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

【請求項 3 4】

トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマ、および肺がんならびに酸素欠乏腫瘍から選択される、がん治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

40

【請求項 3 5】

2 型糖尿病治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

【請求項 3 6】

炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、心血管障害およびウイルス感染から選択される疾患の治療のための薬物の製造における、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の使用。

50

【請求項 37】

請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、ならびに薬剤的に許容可能な希釈剤、担体および／または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 38】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の治療有効量、ならびにアルキル化剤、代謝拮抗薬、抗がんカンプトシン誘導体、植物由来抗がん薬、抗生物質、酵素、白金配位錯体、チロシンキナーゼ阻害薬、ホルモン、ホルモン拮抗薬、モノクローナル抗体、インターフェロン、および生物応答調節剤から選択される別の抗がん薬を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】**【0001】**

本発明は、式 (I) の新規モルホリニルピリドン化合物、かかる化合物を含有する医薬組成物ならびにがんおよび 2 型糖尿病を含む疾患の治療においてかかる化合物を使用する方法を提供する。

【背景技術】**【0002】**

ホスファチジルイノシタド 3 - キナーゼ (PI3K) のファミリーに属する酵素は、いくつかの重要な細胞イベントの制御因子である。ファミリーは、3 つの分類、I、II および III から成り、分類 I グループは長年興味深い創薬ターゲットであったが、分類 II および III はあまり開発されていない。PI3K 分類 II、液胞タンパク質選別 34 (Vps34、PIK3C3) は、その調節サブユニット p150 (Vps15) とヘテロ二量体を形成し、この二量体は、オートファジー、エンドサイトーシス、エキソサイトーシスおよび微飲作用などの小胞輸送イベントを調節するいくつかの複合体に参加する (Amaravadi et al. Clin Cancer Res. 2011, 17: 654 - 666; Carpentier et al. 2013, Traffic)。この酵素は、ホスファチジルイノシトール (PI) のホスファチジルイノシトール (3) - リン酸 (PI3P) へのリン酸化に関与する。PX および FYVE ドメインと結合するリガンドは、小胞形成、伸長および運動を引き起こすこれらのエフェクタータンパク質の補充および非局在化をもたらす (Backer et al. J Biochem. 2008, 410: 1 - 17)。

20

【0003】

オートファジーは、二重膜小胞内に細胞成分を囲い込むことによって細胞成分を分解の標的とする分解産物反応であり、オートファゴソームはプロテアーゼを含むリソソームと融合する。これは、細胞が、傷害を受けた小器官および誤って折り畳まれたタンパク質を処理し、それによって細胞機能を維持する手段である。この経路は、新しい構成要素中に細胞内容物を再循環する方法でもある (Boya et al., Nat Cell Biol 2013, 15: 713 - 720)。オートファジーは、栄養枯渇、酸性血症および低酸素症としてのストレス状態だけでなく薬物治療に対する細胞応答である。したがって、オートファジー阻害は、抗がん薬の増強および薬剤耐性腫瘍の再感作する手段である (Nagelkerke et al., Semin Cancer Biol 2014, 31: 99 - 105)。最も進行した腫瘍は、オートファジーフラックスの高い上方制御を示す (Leone et al. Trends in Endocrin Metab 2013, 24: 209 - 217)。オートファジーフラックス研究のための実証されたマーカーは、オートファゴソーム上の脂質付加された LC3 タンパク質の形態でオートファジー点の検出である。Vps34 の阻害は、点への LC3 の再分布によって測定されるオートファジーの阻害をもたらす (Dowdle et al., Nat Cell Biol 2014, 16: 1069 - 79)。

30

【0004】

近年記載されているように、調節サブユニット p150 のアブレーションは、インスリ

40

50

ン受容体内部移行低減によってインビボでのインスリン感受性増大をもたらす (Nemazany, Nature Commun., 2015, 6: 8283)。キナーゼデットヘテロ接合動物モデルは、糖耐性が増大し、インスリン感受性が増大するこの結果を確証させる (国際公開第2013/076501号パンフレット)。

【0005】

いくつかの病態は、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、心血管障害、2型糖尿病およびウイルス感染を含むVps34阻害から利益を得ることができる (Revewed in Rubinsztein et al., Nat Rev 2012, 11; 709-730)。Vps34阻害から利益を得るがん型としては、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマ、および肺がんならびに酸素欠乏腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、Vps34の新規かつ強力な阻害剤のニーズがある。

【0006】

疾病に影響を及ぼすための使用におけるVps34阻害剤を記載している以前の開示としては、国際公開第2015/150555号パンフレット；国際公開第2015/150557号パンフレット；国際公開第2015/108861号パンフレット；国際公開第2015/108881号パンフレット；国際公開第2012/085815号パンフレット；国際公開第2012/085244号パンフレット；国際公開第2013/190510号パンフレット；Farkas, J. Biol. Chem., 2011 286 (45) 38904-12が挙げられる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、Vps34の新規および強力な阻害薬を提供することである。本発明の別の目的は、がんおよび2型糖尿病などの他の疾病的治療のために使用することができるVps34の新規および強力な阻害薬を提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

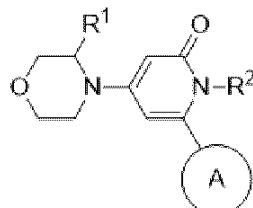
【0008】

本発明の1つの形態によれば、式(I)：

30

【0009】

【化1】



I

40

【0010】

の化合物であって、前記式(I)中、

R¹は、C₁～C₃アルキルまたはシクロプロピルであり；

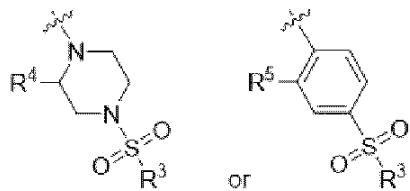
R²は、水素、C₁～C₃ハロアルキルおよびC₁～C₃アルキルから選択され；

Aは、

【0011】

50

【化2】



【0012】

10

であり；

R³は、R⁶、C₁～C₆アルキル、アミノ、N-C₁～C₃アルキルアミノ、N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノおよびC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルから選択され、前記C₁～C₆アルキルおよび前記C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキルは、任意で1つのR⁶および/または1つ以上のハロにより置換されていてもよく；

R⁴は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₃～C₆シクロアルキルおよびフェニルから選択され、前記フェニルは、任意で独立してフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチルメトキシ、トリフルオロメチル、シクロプロピルの1つ以上により置換されていてもよく；

R⁵は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキルおよびC₃～C₆シクロアルキルから選択され；

R⁶は、任意で各々1つ以上のR⁷により置換されていてもよいフェニル、単環式ヘテロアリール、C₃～C₆シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択され；

R⁷は、ハロゲン、アミノ、N-C₁～C₃アルキルアミノ、N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノおよびC₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃ハロアルコキシ、C₃～C₆シクロアルキル、C₁～C₃ハロアルキルおよびC₁～C₃アルキルから選択される；

化合物；またはその薬剤的に許容可能な塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

30

本発明の本形態の1つの態様によれば、R²は、水素およびC₁～C₃アルキルから選択され、例えば水素である。

【0014】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R¹は、メチルである。

【0015】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁷は、フルオロ、シクロプロピルおよびメチルから選択される。

【0016】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁷は、フルオロまたはメチルである。

【0017】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁴は、メチル、トリフルオロメチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され、前記フェニルは、任意でフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチルメトキシ、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルの1つによりメタ置換されていてもよく；

【0018】

R⁵は、クロロ、シクロプロピル、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される。

【0019】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁴およびR⁵は独立してC₁～C₃ハロアルキル、例えばC₁～C₃フルオロアルキル、例えばトリフルオロメチルから選択される。

【0020】

40

50

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁴は、メチル、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルから選択され；

R⁵は、クロロ、シクロプロピル、メチルおよびトリフルオロメチルから選択される。

【0021】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R³は、R⁶、C₁～C₃アルキル、N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノおよびメトキシC₁～C₃アルキルから選択され、前記C₁～C₃アルキルは、任意で1つのR⁶により置換されていてもよい。

【0022】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁶は、任意で各々1つ以上のR⁷により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、モルホリニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、シクロプロピル、シクロペンチル、ピロリジニルおよびテトラヒドロフリルから選択される。

10

【0023】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁶は、任意で各々1つ以上のR⁷により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、シクロプロピル、ピロリジニル、ピペリジニル、およびテトラヒドロフリルから選択される。

20

【0024】

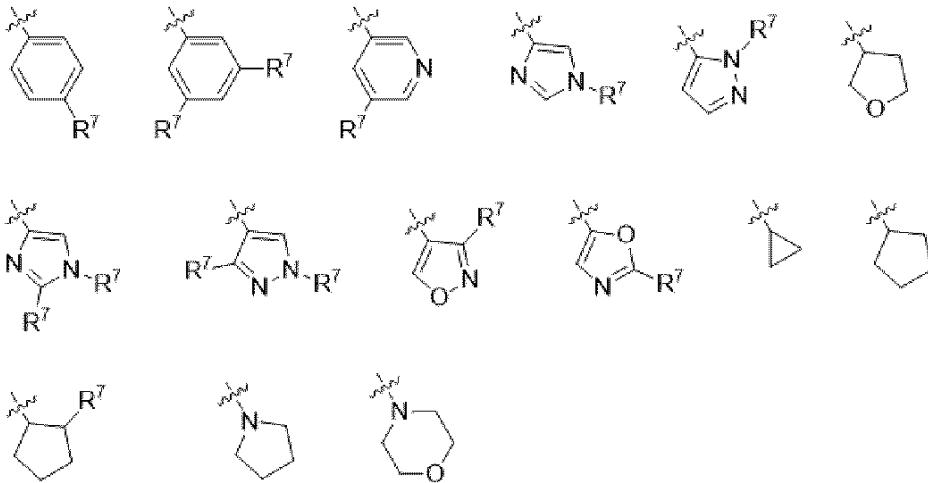
本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁶は、任意で各々1つ以上のR⁷により置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピロリジニル、ピラゾリル、テトラヒドロフリルから選択される。

【0025】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁶は、

【0026】

【化3】



30

から選択される。

40

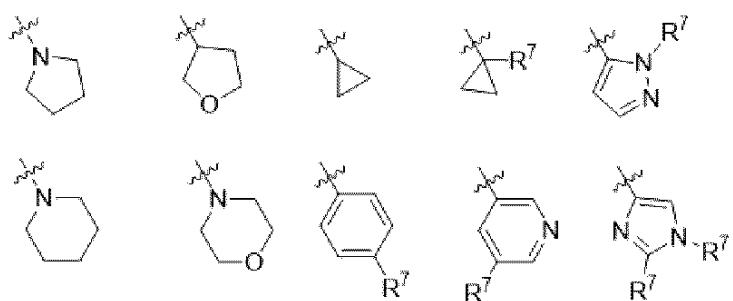
【0027】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R⁶は、

【0028】

50

【化 4】



10

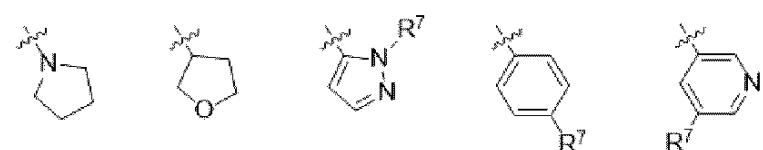
から選択される。

〔 0 0 2 9 〕

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、R⁶ は、

〔 0 0 3 0 〕

【化 5 】



20

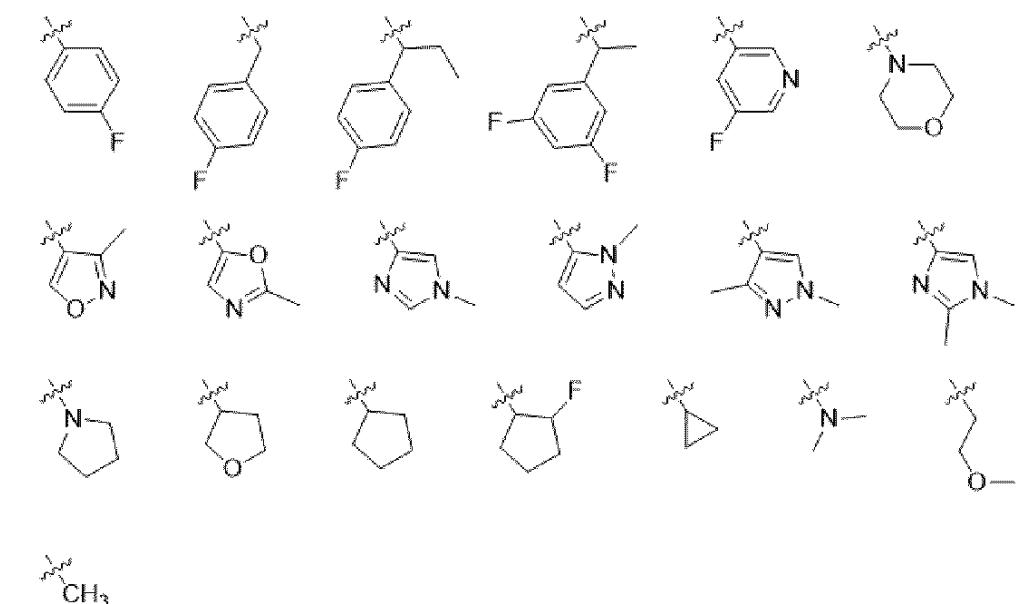
から選択される。

【 0 0 3 1 】

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、 R^3 は、

[0 0 3 2]

【化 6】



30

から選択される。

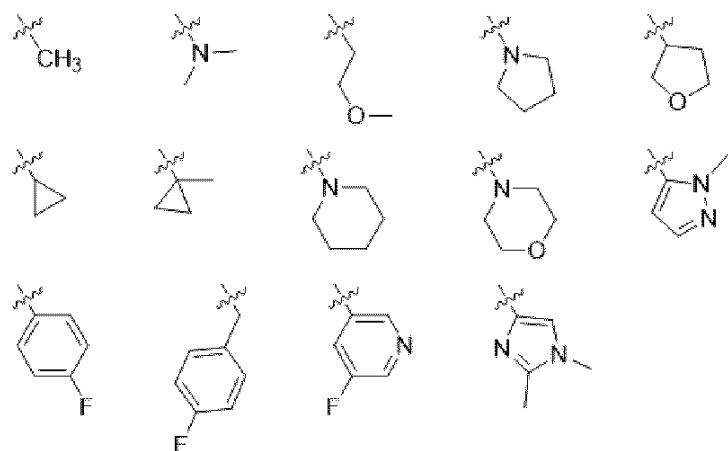
50

【0033】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R³は、

【0034】

【化7】



10

から選択される。

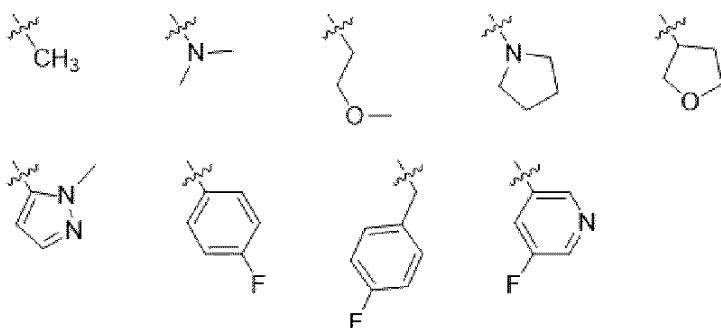
20

【0035】

本発明の本形態の1つの態様によれば、R³は、

【0036】

【化8】



30

から選択される。

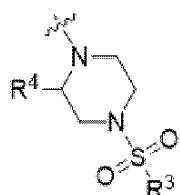
【0037】

本発明の本形態の1つの態様によれば、Aは

【0038】

【化9】

40

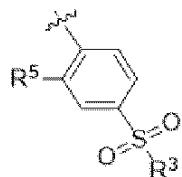


である。

【0039】

50

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、A は
 【0040】
 【化10】



である。

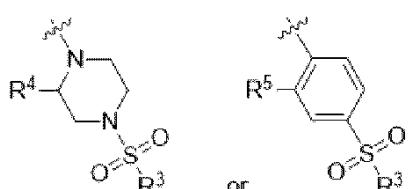
【0041】

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、R¹ は、メチルまたはシクロプロピルであり；
 R² は、水素であり；

A は

【0042】

【化11】



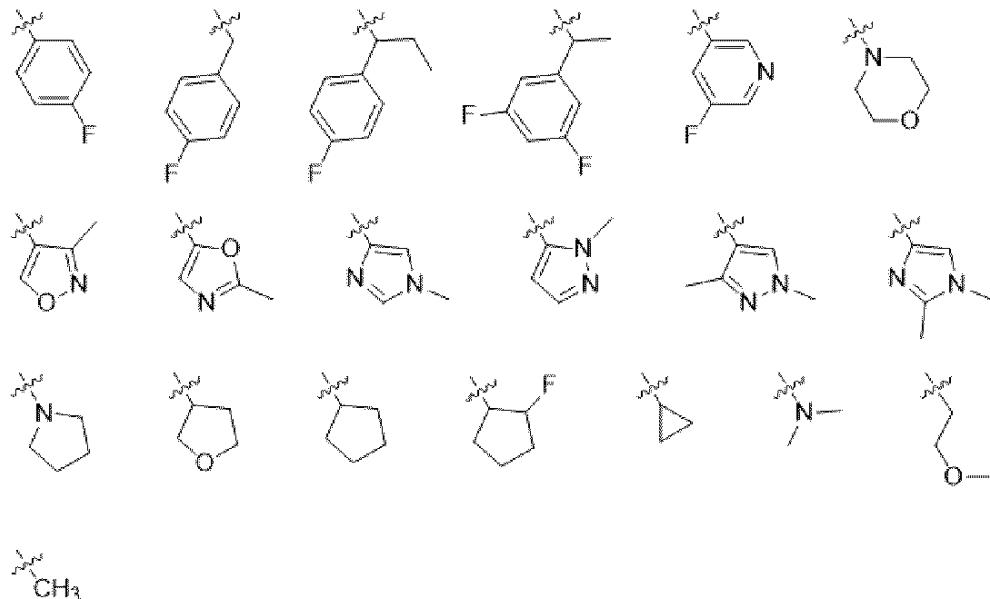
であり、

【0043】

R³ は、

【0044】

【化12】



から選択される。

【0045】

10

20

30

40

50

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、R¹は、メチルであり；

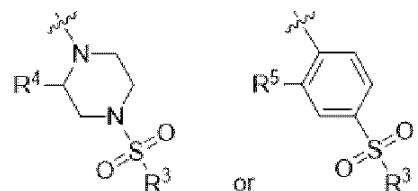
R²は、水素であり；

R⁴およびR⁵は、C₂F₃であり；

Aは

【0046】

【化13】



10

であり

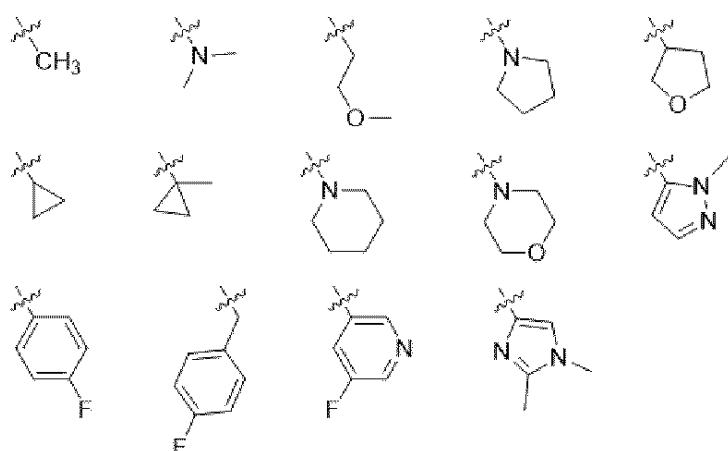
【0047】

R³は、

【0048】

【化14】

20



30

から選択される。

【0049】

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、R¹は、メチルであり；

R²は、水素であり；

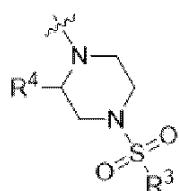
R⁴は、C₂F₃であり；

Aは

【0050】

【化15】

40



であり

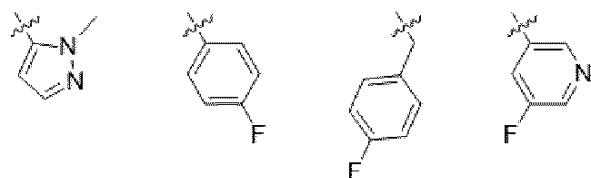
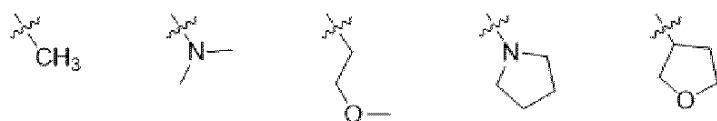
50

【0051】

R³ は、

【0052】

【化16】



10

から選択される。

【0053】

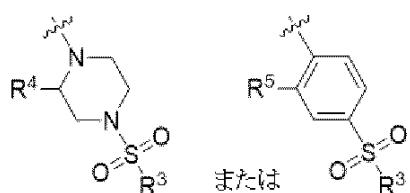
本発明の本形態の1つの態様によれば、

R¹ は、メチルまたはシクロプロピルであり；R² は、水素であり；R⁴ および R⁵ は、CF₃ であり；

A は

【0054】

【化17】



20

30

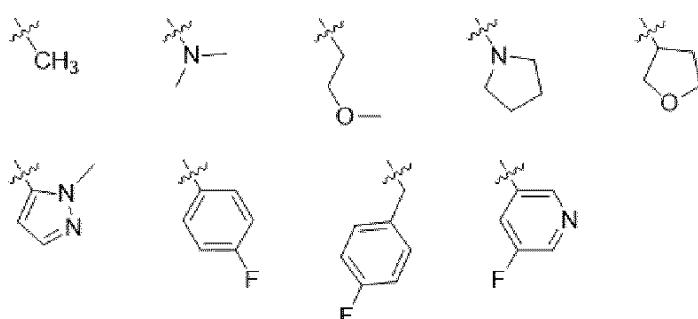
【0055】

であり

R³ は、

【0056】

【化18】



40

から選択される。

【0057】

本発明の本形態の1つの態様によれば、前記化合物は、

50

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) スルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 N , N - ジメチル - 4 - [4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - スルホンアミド ;
 6 - [4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - シクロプロピルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - モルホリノスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - (1 , 2 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - (1 - メチルシクロプロピル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 N , N - ジメチル - 4 - [4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;
 またはその薬剤的に許容可能な塩である。

【 0 0 5 8 】

本発明の本形態の 1 つの態様によれば、前記化合物は

4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) スルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルス

10

20

30

40

50

ルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 N , N - ジメチル - 4 - [4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 2 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - スルホンアミド ;
 6 - [4 - (2 - メトキシエチルスルホニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 6 - [4 - (4 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 4 - (3 - メチルモルホリン - 4 - イル) - 6 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン ;
 10 またはその薬剤的に許容可能な塩である。

【0059】

本発明の1つの形態では、疾病の治療または予防における使用のための、本発明による化合物を提供する。

【0060】

本発明の1つの形態では、がん治療における使用のための、本発明による化合物を提供する。通常、前記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がんならびに酸素欠乏腫瘍から選択される。

20

【0061】

本発明の1つの形態では、2型糖尿病治療における使用のための、本発明による化合物を提供する。

【0062】

本発明の1つの形態では、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、心血管障害およびウイルス感染から選択される疾患の治療における使用のための、本発明による化合物を提供する。

30

【0063】

本発明の1つの形態では、がん治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物の使用を提供する。通常、前記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がんならびに酸素欠乏腫瘍から選択される。

【0064】

本発明の1つの形態では、2型糖尿病治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物の使用を提供する。

【0065】

本発明の1つの形態では、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、心血管障害およびウイルス感染から選択される疾患の治療のための薬物の製剤における、本発明による化合物の使用を提供する。

40

【0066】

本発明の1つの形態では、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、がんの治療方法を提供する。通常、前記がんは、トリプルネガティブ乳がんなどの乳がん、膀胱がん、肝がん、子宮頸がん、肺がん、白血病、リンパ腫、腎がん、結腸がん、グリオーマ、前立腺がん、卵巣がん、メラノーマおよび肺がんならびに酸素欠乏腫瘍から選択される。

【0067】

本発明の1つの形態では、がん治療は、放射線療法を更に含む、前記がん治療における使用のための、本発明による化合物を提供する。

50

【0068】

本発明の1つの形態では、放射線療法と併用して、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、がんの治療方法を提供する。

【0069】

本発明の化合物を、放射線療法および／または外科的処置と併用してがん治療に使用してもよい。概して、本発明の化合物または組成物と併用する細胞傷害性薬物および／または細胞分裂阻害剤の使用は：

【0070】

(1) 薬物単独の投与と比較して、腫瘍増殖低下のより良好な有効性を得るかまたは腫瘍を排除さえすること、
10

(2) 投与された化学療法薬のより少ない量の投与を提供すること、

(3) 単剤化学療法薬および特定の他の組み合わされた療法で観察されるより、有害でない薬理的合併症を有する患者において耐容性良好である化学療法治療を提供すること、

(4) 哺乳類、特にヒトにおいて種々のがん型のより広範囲の治療を提供すること、

(5) 治療された患者の中でより高い奏効率を提供すること、

(6) 標準的化学療法治療と比較して、治療された患者の中でより長い生存期間を提供すること、
20

(7) 腫瘍進行までの時間を延長すること、および／または

(8) 他のがん薬物の組合せが拮抗作用する公知の実例と比較して、単独で使用される薬物と少なくとも同様に良好な有効性および耐容性結果を得ること
に役立つ。

【0071】

本発明の1つの形態では、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、2型糖尿病の治療方法を提供する。

【0072】

本発明の1つの形態では、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、酸素欠乏腫瘍の治療方法を提供する。

【0073】

本発明の1つの形態では、本発明による化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、およびウイルス感染から選択される疾病的治療方法を提供する。
30

【0074】

本発明の1つの形態では、本発明による化合物、ならびに薬剤的に許容可能な希釈剤、担体および／または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0075】

本発明の1つの形態では、請求項1に記載の化合物の治療有効量ならびにアルキル化剤、代謝拮抗薬、抗がんカンプトテシン誘導体、植物由来抗がん薬、抗生物質、酵素、白金配位錯体、チロシンキナーゼ阻害薬、ホルモン、ホルモン拮抗薬、モノクローナル抗体、インターフェロン、および生物応答調節剤から選択される別の抗がん薬を含む医薬組成物を提供する。
40

【0076】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖両方の飽和炭化水素基を意味する。C₁～C₆アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、4-メチルブチル基、n-ヘキシリル基、2-エチルブチル基が挙げられる。非分岐鎖C₁～C₆アルキル基の中では、典型的なものは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基およびn-ヘキシリル基である。分岐鎖アルキル基の中では、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、4-メチルブチル基および2-エチルブチル基を挙げることができる。
50

【0077】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖両方の飽和炭化水素基を意味する。C₁～C₃アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびイソプロピル基が挙げられる。

【0078】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₆アルコキシ」は、「C₁～C₆アルキル」を上記のように使用する場合のO-C₁～C₆アルキル基を意味する。C₁～C₆アルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-ヘキソキシ基、3-メチルブトキシ基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0079】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃アルコキシ」は、「C₁～C₃アルキル」を上記のように使用する場合のO-C₁～C₃アルキル基を意味する。C₁～C₃アルコキシ基の例としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基およびn-プロポキシ基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₆ハロアルキル」は、1～6個の炭素原子を有し、1個～全部の水素を異なるかまたは同じ種類のハロゲンによって置換された直鎖および分岐鎖両方の飽和炭化水素基を意味する。C₁～C₆ハロアルキル基の例としては、1～3個のハロゲン原子により置換されたメチル基、1～5個のハロゲン原子により置換されたエチル基、1～7個のハロゲン原子により置換されたn-プロピル基またはイソプロピル基、1～9個のハロゲン原子により置換されたn-ブチル基またはイソブチル基、および1～9個のハロゲン原子により置換されたsec-ブチル基またはt-ブチル基が挙げられる。

20

【0081】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃ハロアルキル」は、1～3個の炭素原子を有し、1個～全部の水素を異なるかまたは同じ種類のハロゲンによって置換された直鎖および分岐鎖両方の飽和炭化水素基を意味する。C₁～C₃ハロアルキル基の例としては、1～3個のハロゲン原子により置換されたメチル、1～5個のハロゲン原子により置換されたエチル、および1～7個のハロゲン原子により置換されたn-プロピルまたはイソプロピルが挙げられる。

30

【0082】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃ハロアルコキシ」は、1～3個の炭素原子を有し、1個～全部の水素原子を異なるかまたは同じ種類のハロゲン原子によって置換された直鎖および分岐鎖両方の飽和アルコキシ基を意味する。C₁～C₃ハロアルコキシ基の例としては、1～3個のハロゲン原子により置換されたメトキシ、1～5個のハロゲン原子により置換されたエトキシ、および1～7個のハロゲン原子により置換されたn-プロポキシまたはイソプロポキシが挙げられる。

【0083】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃フルオロアルキル」は、1～3個の炭素原子を有し、1個～全部の水素原子をフッ素原子によって置換された直鎖および分岐鎖両方の飽和炭化水素基を意味する。C₁～C₃フルオロアルキル基の例としては、1～3個のフッ素原子により置換されたメチル、1～5個のフッ素原子により置換されたエチル、および1～7個のフッ素原子により置換されたn-プロピルまたはイソプロピルが挙げられる。

40

【0084】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃フルオロアルコキシ」は、1～3個の炭素原子を有し、1個～全部の水素原子をフッ素原子によって置換された直鎖および分岐鎖両方の飽和アルコキシ基を意味する。C₁～C₃フルオロアルコキシ基の例としては、1～3個のフッ素原子により置換されたメトキシ、1～5個のフッ素原子により置換された

50

エトキシ、および1～7個のフッ素原子により置換されたn-プロポキシまたはイソプロポキシが挙げられる。

【0085】

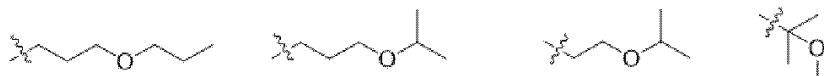
本明細書で使用されるとき、用語「C₃～C₆シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有する環式飽和炭化水素基を意味する。C₃～C₆シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0086】

本明細書で使用されるとき、用語「C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基により置換された1～3個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖両方の飽和炭化水素基を意味する。C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル基の例を下記に示す。

【0087】

【化19】



【0088】

本明細書で使用されるとき、「C₁～C₃シアノアルキル」は、シアノ基部である炭素原子を含む1～3個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖両方のシアノ(CN)誘導体を意味する。C₁～C₃シアノアルキルの例を下記に示す。

【0089】

【化20】

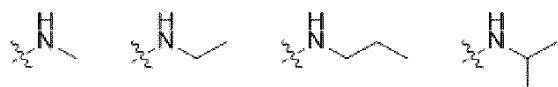


【0090】

本明細書で使用されるとき、用語N-C₁～C₃アルキルアミノは、上記定義されているように、1つのC₁～C₃アルキル基を有するアミノ置換基を意味する。N-C₁～C₃アルキルアミノの例を下記に示す。

【0091】

【化21】

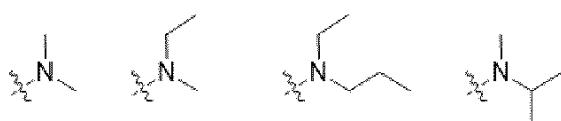


【0092】

本明細書で使用されるとき、用語N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノは、上記定義されているように、2つのC₁～C₃アルキル基を有するアミノ置換基を意味する。N,N-ジC₁～C₃アルキルアミノの例を下記に示す。

【0093】

【化22】



10

20

30

40

50

【0094】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。本明細書で使用されるとき、用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。置換基は、ハロであるとき、常に炭素に結合していることが理解されるべきである。

【0095】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」は、1～3個の炭素原子が、独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子により置換されている炭素原子の単環式芳香族基を意味する。二環式アリールでは、環の1つは部分的に飽和していてもよい。

10

【0096】

本明細書で使用されるとき、用語「単環式ヘテロアリール」は、1～3個の炭素原子が、独立して窒素、酸素または硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子により置換されている炭素原子の単環式芳香族基を意味する。

【0097】

単環式ヘテロアリール基の例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、トリアゾリル、トリアジニル、ピリダジル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、およびピリミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0098】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロシクリル」は、1～3個の炭素原子が、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子により置換されている炭素原子の環式基を意味する。ヘテロシクリル基の例としては、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびジオキニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0099】

式(I)の化合物中に存在する置換基に応じて、化合物は、本発明の範囲内である塩を形成してよい。医薬用途に適する式(I)の化合物の塩は、対イオンが薬剤的に許容可能であるものである。

【0100】

本発明による適切な塩としては、有機または無機酸または塩基と形成されるものが挙げられる。特に、本発明による酸と形成される適切な塩としては、鉱酸、非置換もしくは例えばハロゲンにより置換されている1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸などの、飽和または不飽和ジカルボン酸などの、アミノ酸などのヒドロキシカルボン酸などの強有機カルボン酸と形成されるもの、または非置換もしくは例えばハロゲンにより置換された(C₁～C₄)アルキルもしくはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸と形成されるものが挙げられる。薬剤的の許容可能な酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、オキサロ酢酸、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、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フタル酸、およびグルタミン酸、リジンおよびアルギニンから形成されるものが挙げられる。

30

【0101】

薬剤的の許容可能な塩基塩としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、カリウムおよびナトリウムのもの、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムおよびマグネシウムのもの、ならびに有機塩基、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジニル、ピロリジニル、モノ、ジもしくはトリ低級アルキルアミン、例えば、エチル、tert-ブチル、ジエチル、ジイソプロピル、トリエチル、トリブチルもしくはジメチルプロピルアミン、またはモノ、ジもしく

40

50

はトリヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノ、ジもしくはトリエタノールアミンとの塩が挙げられる。さらに対応する分子内塩を形成してもよい。

【0102】

本発明の化合物を、それ自体、または医薬組成物の形態で、予防および/または治療において使用してよい。有効成分を単独で投与することは可能であるが、有効成分を医薬組成物中に存在させることも可能である。したがって、本発明は、式(I)の化合物、ならびに薬剤的に許容可能な希釈剤、賦形剤および/または担体を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、下記に記載されているように、医薬組成物の形態をしていてよい。

【0103】

経口投与用の好ましい組成物としては、例えば、容積付与のための結晶セルロース、懸濁剤としてアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてメチルセルロース、および当技術分野で公知のものなどの甘味料または香味料を含むことができる懸濁剤；ならびに、例えば、結晶セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ソルビトール、グルコースおよび/またはラクトースおよび/または当技術分野で公知のものなどの他の賦形剤、結合剤、增量剤、崩壊剤、希釈剤および潤滑剤を含むことができる即効型錠剤が挙げられる。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはラクトースなどの天然糖類、コーン甘味料、アカシア、トラガントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、カンテン、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられるが、これらに限定されない。式(I)の化合物を、舌下および/または口腔投与により口腔を経由して送達することもできる。成形された錠剤、圧縮された錠剤または凍結乾燥された錠剤は、使用してよい好ましい形態である。好ましい組成物としては、マンニトール、ラクトース、ショ糖および/またはシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤を含む本化合物を製剤するものが挙げられる。かかる組成物中に、セルロース(アビセル(avicel))またはポリエチレングリコール(P E G)などの高分子量賦形剤を含んでもよい。かかる組成物は、ヒドロキシプロピルセルロース(H P C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(H P M C)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(S C M C)、無水マレイン酸共重合体(例えば、ガントレッズ(G a n t r e z))などの粘膜接着を助ける賦形剤、およびポリアクリル共重合体(例えば、カーボポール(C a r b o p o l)934)などの徐放剤も挙げることができる。潤滑剤、流動促進剤、香味料、着色料および安定剤を、製造および使用を容易にするために添加してもよい。これらの剤形において使用される潤滑剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。液体での経口投与のため、経口薬成分を、エタノール、グリセロール、水および同様のものなどのいずれもの経口用無毒性薬剤的に許容可能な不活性担体と組み合わせができる。

【0104】

経口投与に適している本発明の組成物を、各々が所定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシェ剤、丸剤もしくは錠剤などの別々の単位として、または散剤もしくは顆粒剤として；液剤もしくは水性液体もしくは非水性液体中の懸濁剤、例えば、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤もしくはシロップ剤として；または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として提供してもよい。有効成分を、ボーラス剤、舐剤またはペースト剤として提供してもよい。

【0105】

任意で1つ以上の副成分と共に圧縮または成形によって錠剤を製剤してよい。圧縮錠剤を、適切な機械において、任意で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、平滑面活性剤または分散剤と混合された、散剤または顆粒剤などの有効成分を易流動性形態で圧縮することによって製剤してよい。成形錠剤を、適切な機械において、加湿された粉末化された化合物と

10

20

30

40

50

不活性液体希釈剤との混合物を成形することによって製剤してよい。錠剤を任意で被覆してもよく刻みをつけてもよく、その中の有効成分の放出を遅らせる、または制御するよう に製剤してもよい。本化合物を、例えば、即効または徐放に適した剤形で投与するこ とができる。即効または徐放は、本化合物を含む適切な医薬組成物の使用、または、特に徐放型の場合、皮下移植もしくは浸透圧ポンプなどのデバイスの使用によって、達成するこ とができる。本化合物を、リポソームによって投与することもできる。

【0106】

典型的な単位投与量組成物は、前述のような効果的用量の、またはその適切な割合の有効成分を含有するものである。

【0107】

特に上記成分に加えて、本発明の化合物は、対象の組成物の種類を考慮して当技術分野において従来の他の薬剤を含んでよいこと、例えば、経口投与に適するものは香味料を含んでよいことは理解されるべきである。

【0108】

組成物を単位剤形で提供してよく、製薬の技術分野で周知の方法のいずれかによって製剤してよい。方法は、有効成分を1つ以上の副成分の構成要素となる担体と混合する工程を含んでよい。有効成分を液体担体と均一にかつ充分に混合、もしくは固体担体を微粉化、または両方、次いで、必要に応じて、製品を成形することによって所望の組成物に製剤してよい。

【0109】

本発明の化合物を、小さい単層膜リポソーム、大きい単層膜リポソームおよび多層リポソームなどのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームを、様々にリ ン脂質、1,2-ジパルミトイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン(セファリン)、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ジホスファチジルグリセロール(カルジョリピン)またはホスファチジルコリン(レシチン)から形成することができる。

【0110】

非経口投与用組成物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および組成物に目的レシピエントの血液との等張性を付与する溶質を含有してよい水性および非水性滅菌注射液剤；ならびに懸濁剤および増粘剤を含んでよい水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。組成物を、単位用量または反復用量の容器、例えば、密閉されたアンプルおよびバイアルで提供してよく、滅菌液体担体、例えば、生理食塩水または注射用水を使用直前に添加することを要するだけの凍結乾燥(freeze-dried)(凍結乾燥(frozen))条件で貯蔵してもよい。即時注射液剤および懸濁剤を、前述された種類の滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製してよい。非経口投与用の好ましい組成物は、例えば、ポリエチレングリコール、エタノール、1,3-ブタンジオール、水、リゲル液、塩化ナトリウム等張液、または合成モノ、もしくはジグリセリド、およびオレイン酸を含む脂肪酸、またはクレモフォールを含む他の適切な分散もしくは湿潤および懸濁剤などの適切な無毒性非経口的に許容できる希釈剤または溶媒を含有することができる注射液剤または懸濁剤が挙げられる。

【0111】

鼻腔、エアロゾルまたは吸入投与用の好ましい組成物としては、例えば、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティーを増強する吸収促進剤、および/または当技術分野で公知のものなどの他の可溶化もしくは分散剤を含有することができる生理食塩水の液剤が挙げられる。

【0112】

直腸投与用の組成物を、力カオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの通常の担体を含む坐薬として提供してよい。かかる担体は、常温において通常固体であるが、直腸腔内で液化および/または溶解して薬物を放出する。

【0113】

10

20

30

40

50

口内、例えば、口腔内または舌下へ局所投与するための組成物としては、ショ糖およびアカシアまたはトラガントなどの香味基剤中の有効成分を含むトローチ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアなどの基剤中に有効成分を含むパステル剤が挙げられる。局所投与用の好ましい組成物は、プラスチベース（ポリエチレンでゲル化された鉱油）などの局所用担体を含む。

【0114】

式（I）の化合物を、単独の医薬品として、または組み合わせることで許容できない悪影響を引き起こさない1つ以上の追加の治療薬を併用して投与してもよい。この医薬組成物としては、式（I）の化合物および1つ以上の追加の治療薬を含有する単回投与用医薬組成物の投与、ならびにそれ自体個別投与用医薬組成物中に式（I）の化合物および各追加の治療薬の投与が挙げられる。例えば、式（I）の化合物および治療薬を、カプセル剤もしくは錠剤などの単回経口投与用組成物で一緒に患者に投与してもよく、それぞれの薬剤を個別の投与量を含む組成物で投与してもよい。

10

【0115】

個別投与用組成物を使用する場合、式（I）の化合物および1つ以上の追加の治療薬を、本質的に同時に（例えば、同時に）または別々の時差的に（例えば、逐次に）投与してもよい。

【0116】

もちろん、治療効果を達成するのに要する有効成分量は、特定の化合物、投与経路、タイプ、種、年齢、体重、性別を含む治療中の対象、ならびに対象の医学的状態ならびに対象の腎機能および肝機能、ならびに治療される特定の障害または疾病、ならびにその重症度と共に変わるだろう。当業の内科医、獣医または臨床医は、病状を予防する、無効にするまたは進行を止めるのに必要な薬物効果量を容易に決定し処方することができる。

20

【0117】

示された効果のために使用される場合、本発明の経口用投与量は、成人ヒト用として、約0.01mg / 体重kg / 日 (mg / kg / 日) ~ 約100mg / kg / 日、好ましくは0.01mg / 体重kg / 日 (mg / kg / 日) ~ 10mg / kg / 日、最も好ましくは0.1 ~ 5.0mg / kg / 日の範囲であろう。経口投与のため、組成物を、治療しようとする患者への投与量の対症調節のために、0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、および500ミリグラムの有効成分を含有する別々の単位で錠剤の形態または提供される他の提供形態で提供してもよい。薬物は、通常、約0.01mg ~ 約500mgの有効成分、好ましくは約1mg ~ 約100mgの有効成分を含有する。静脈内に、最も好ましい投与量は、一定速度の点滴の間、約0.1 ~ 約10mg / kg / 分の範囲であろう。本発明の化合物を、毎日の単回用量で投与してもよく、毎日の全用量を毎日2回、3回または4回に分けた用量で投与してもよい。さらに、本発明の化合物を、適切な鼻腔内媒体の局所使用による鼻腔内形態で投与することもでき、当業者に周知の経皮皮膚用パッチ剤の形態を使用して経皮経路により投与することもできる。経皮送達系の形態で投与するために、もちろん、投薬投与は、投与レジメン全体を通して断続的よりむしろ継続的であろう。

30

【0118】

化合物の製造

本発明における化合物を、下記方法によって遊離塩基またはその薬剤的に許容可能な塩として製造することができる。かかる方法の以下の説明全体を通して、必要に応じて、有機合成の当業者により容易に理解されるように、適切な保護基を様々な反応物および中間体に付加し、その後除去するだろう。かかる保護基ならびに適切な保護基の例を使用するための従来方法は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 4th Edition, Wiley - Interscience, New York, 2006に記載されている。マイクロ波を、反応混合物の加熱の代わりに使用することができることは理解される。

40

50

【0119】

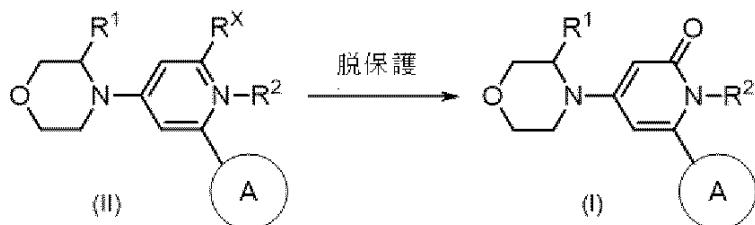
本発明の別の形態は、式中、R¹、R²およびAは特に指定されない限り本明細書において定義されている通りである式(I)の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩の製造のための方法を提供する。前記プロセスは：

【0120】

(i) 対応する式(I)の化合物の生成

【0121】

【化23】



スキーム1

から成る。

【0122】

式(I)の化合物を、例えば、式中、R^XはF、OCH₃、OC(CH₃)₃、またはOSiR'R''R'''(式中、R'、R''およびR'''は独立してアリール(フェニルなど)またはアルキル(メチルまたはtert-ブチルなど)である)であり得る、式(II)の化合物から出発することによって得ることができる。R^XがFである場合、HCl水溶液を使用して例えば酸性加水分解によって(I)へ転化することができる。R^XがOCH₃である場合、例えば、クロロホルムなどの適切な溶媒中ヨウ化トリメチルシリルとの反応によって、または酢酸などの適切な溶媒中HBrとの反応によって、またはジクロロメタンなどの適切な溶媒中BBr₃との反応によって(I)へ転化することができる。R^XがOC(CH₃)₃である場合、例えば、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中トリフルオロ酢酸との反応によって(I)へ転化することができる。R^XがOSiR'R''R'''である場合、例えば、メタノールなどの適切な溶媒中HClによって、またはテトラヒドロフラン中フッ化テトラブチルアンモニウムの使用によって(I)へ転化することができる。この反応において鏡像異性的に純粋または豊富な化合物(II)を使用する場合、鏡像異性的に純粋または豊富な化合物(I)を得る。

【0123】

式(II)の化合物は市販化合物であるか、または文献上公知であるか、または当技術分野で公知の標準的方法によって製造する。式(I)または(II)の化合物を、例えば、キラル固定相のクロマトグラフィーによって当技術分野で公知の標準的方法によってその鏡像異性体に分離することができる。

【0124】

一般的方法

使用される全溶媒は分析用グレードであり、市販無水溶媒を反応用に常に使用した。出発物質は商業的供給源から入手するか、または文献の方法に従って製造した。室温は+20~25を表す。溶媒混合物組成は、体積パーセンテージまたは体積比で表す。

【0125】

マイクロ波加熱を、2.45GHzの連続照射を発生するBiotope Initiatorマイクロ波空洞内で行った。マイクロ波を、反応混合物を加熱するために使用することができることは理解される。

【0126】

順相クロマトグラフィーをMerck Silica gel 60(0.040~0.100mm)で行なった。

0 6 3 mm) で手動により行うか、または指定された溶媒系を使用した SiliaSep (商標) 順相フラッシュカラムを使用したISCO CombiFlash (登録商標) Companion (商標) システムを使用して自動的に行った。

【0127】

適切な構成のプローブを取り付けた 4 0 0 M H z (またはより高磁場) N M R 分光計で N M R を記録した。特に断りがない限り、スペクトルは周囲温度で記録した。化学シフトは、T M S (0.00 ppm) に対して低磁場および高磁場を ppm で表す。次の参照シグナルを使用した: D M S O - d₆ 2.5, C D C l₃ 7.26 またはメタノール - d₄ 3.31。共鳴多重度を、一重線、二重線、三重線、四重線、多重線、およびプロードそれぞれに対して、s、d、t、q、m および b r で示す。

10

【0128】

逆相カラムで高压液体クロマトグラフィー (H P L C) を行った。例えば、移動相 A (0.1% N H₃ 水溶液または 0.1% 酢酸水溶液または 0.1% ギ酸水溶液) および B (アセトニトリルまたはメタノール) を使用して、線形勾配を適用した。エレクトロスプレーイオン化 (E S +) を使用して陽イオンモードで、質量分光計 (M S) 分析を行った。

【0129】

逆相カラムで、ソフトウェアとして Trilution Ic を用いて G i l s o n - P R E P G X 2 7 1 または G X 2 8 1 で分取クロマトグラフィーを行った。例えば、移動相 A (0.1% N H₃ 水溶液または 0.1% 酢酸水溶液または 0.1% ギ酸水溶液) および B (アセトニトリルまたはメタノール) を使用して、線形勾配を適用した。

20

【0130】

キラル固定相で超臨界流体クロマトグラフィーを使用して Thar S F C で、鏡像異性体の分離のために分取キラルクロマトグラフィーを行った。移動相 A (二酸化炭素) および B (アセトニトリルまたはメタノールまたはエタノールまたは 2 - プロパノールまたはそのいずれかの混合物) を使用して、線形勾配を適用した。添加剤 (ジエチルアミンまたはイソプロピルアミンまたはアンモニアまたはギ酸または T F A) を使用してもよい。

【0131】

B I O V I A D r a w 1 6 . 1 を使用して、化合物を命名した。

【0132】

略記

30

A m p h o s (4 - (N, N - ジメチルアミノ) フェニル) ジ - t e r t - プチルホスフィン

a n h . 無水

a q . 水性

B u L i プチルリチウム

D C M ジクロロメタン

D M A c N, N - ジメチルアセトアミド

D M E 1, 2 - ジメトキシエタン

D M F N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O ジメチルスルホキシド

40

E t O A c 酢酸エチル

E t O H エタノール

h 時間

H P L C 高圧 (または高速) 液体クロマトグラフィー

K O t B u カリウム t e r t - プトキシド

L C M S 液体クロマトグラフィー質量分析

M e C N アセトニトリル

2 - M e T H F 2 - メチルテトラヒドロフラン

M e O H メタノール

m i n . 分

50

N M R 各磁気共鳴

P E P P S I - i P r [1 , 3 - ビス (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) イミダゾール - 2 - イリデン] (3 - クロロピリジル) パラジウム (I I) ジクロリド
P d (O A c)₂ 酢酸パラジウム (I I)
P d C l₂ (d p p f) [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)

q u a n t . 定量的

r t 室温

s a t . 飽和

T F A トリフルオロ酢酸

10

T H F テトラヒドロフラン

【実施例】

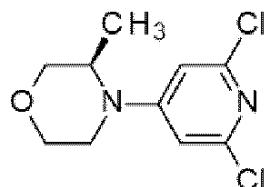
【0133】

実施例 1

(3 R) - 4 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - モルホリン

【0134】

【化24】



20

【0135】

2 , 6 - ジクロロ - 4 - ヨード - ピリジン (2 g 、 7 . 3 m m o l) 、 (3 R) - 3 - メチルモルホリン塩酸塩 (1 . 1 g 、 7 . 9 9 m m o l) 、 P P h₃ (1 2 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) 、 P d (O A c)₂ (5 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) および新しく粉碎した K₃P O₄ (5 . 5 g 、 2 5 . 9 m m o l) を D M F (1 5 m l) 中に取り込んだ。得られた混合物を、窒素によって 5 分間脱気し、1 0 0 で一晩攪拌した。室温まで冷却したら、混合物を水 (5 0 m l) および E t O A c (1 5 m l) 中に注いだ。有機層を分離し、水性層を E t O A c (3 × 1 0 m l) によって抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、N a₂S O₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 1 0 ~ 6 0 % E t O A c によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (5 2 0 m g 、 2 9 %) 。 M S E S + m / z 2 4 7 [M + H]⁺。

30

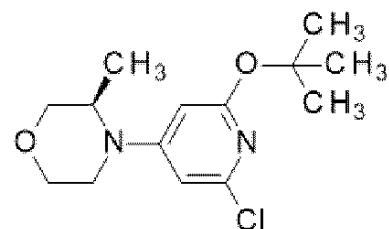
【0136】

実施例 2

(3 R) - 4 - (2 - t e r t - プトキシ - 6 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - モルホリン

【0137】

【化25】



40

【0138】

50

(3R)-4-[(2,6-ジクロロ-4-ピリジル)-3-メチル-モルホリン(520mg、2.1mmol)、KOTBu(500mg、4.46mmol)および4分子篩(約10ビーズ、4-8メッシュ)をトルエン(8ml)中に取り込み、90で2時間攪拌した。室温まで冷却したら、混合物をEtOAc(10ml)、塩水(5ml)および水(5ml)で希釈した。有機層を分離し、水性層をEtOAc(10ml)で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、濃縮し、ヘプタン中0~40%EtOAcによって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を油状物として得た。MS ES+ m/z 285 [M+H]⁺。

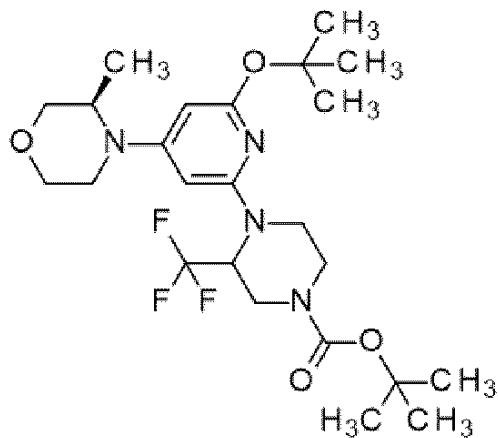
【0139】

実施例3

4-[(6-tert-ブトキシ-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-ピリジル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0140】

【化26】



【0141】

3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg、1.97mmol)、(3R)-4-[(2-tert-ブトキシ-6-クロロ-4-ピリジル)-3-メチル-モルホリン(670mg、2.36mmol)、KOTBu(440mg、3.94mmol)およびPEPPSI-IPr(133mg、0.2mmol)の1,4-ジオキサン(15ml)中の混合物を、マイクロ波反応器において130で3時間加熱した。反応混合物を水(10ml)中に注ぎ、EtOAc(3×20ml)で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中20~30%EtOAcによって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を油状物として得た(420mg、42%)。MS ES+ m/z 503 [M+H]⁺。

【0142】

実施例4

(3R)-4-[(2-tert-ブトキシ-6-[(2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン

【0143】

10

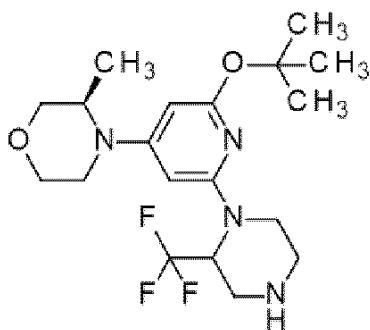
20

30

40

50

【化 2 7】



10

〔 0 1 4 4 〕

L i A l H 4 (6 3 m g 、 1 . 6 7 m m o l) を 0 で 4 - [6 - t e r t - プトキシ - 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 2 - ピリジル] - 3 - (トリフルオロオロメチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (4 2 0 m g 、 0 . 8 4 m o l) の T H F (1 0 m l) 溶液に添加し、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を氷 / 水でクエンチし、 E t O A c (3 × 1 0 m l) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、 N a 2 S O 4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、 D C M 中に 4 ~ 5 % M e O H よって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (2 0 0 m g 、 5 9 %)。 M S E S + m / z 4 0 3 [M + H] + 。

20

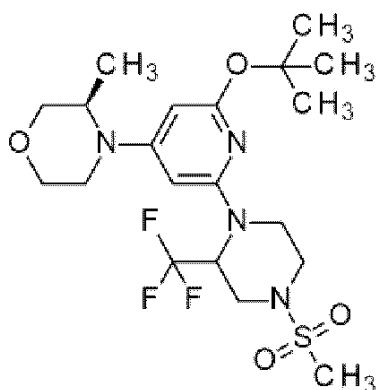
〔 0 1 4 5 〕

寒施例 5

(3 R) - 4 - [2 - t e r t - プトキシ - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン

[0 1 4 6]

【化 2 8】



30

[0 1 4 7]

塩化メタンスルホニル (85 mg, 0.75 mmol) を (3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン (200 mg, 0.5 mmol) および Et₃N (100 mg, 0.99 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に 0°で滴加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷/水でクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0~100% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (150 mg, 63%)。MS ES+ m/z 481 [M+H]⁺。

40

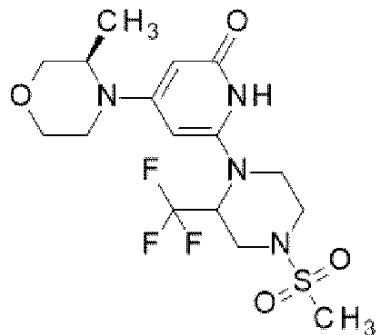
【0148】

実施例 6

(R) および (S) 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0149】

【化29】



10

【0150】

TFA (0.4 ml、5.23 mmol) を (3R) - 4 - [2 - t e r t - プトキシ - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン (150 mg、0.31 mmol) の DCM (15 ml) 溶液に 0°で添加し、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。pH を、飽和水性 NaHCO_3 を使用して 7 超に調整し、混合物を DCM (3 × 10 ml) によって抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、DCM 中 0 ~ 10% MeOH によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (20 mg、23%)。

20

【0151】

SFC によるキラル分離により、2つの異性体を得た。

【0152】

30

実施例 6 - 1 : 知られていない絶対配置を有する第 1 異性体を溶出。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.45 (br. s., 1H), 5.75 (br. s., 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.90 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.35 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.69 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (s, 3H), 2.84 - 2.79 (m, 1H), 1.06 - 1.05 (m, 3H)。MS ESI m/z 425 [M + H]⁺。

【0153】

40

実施例 6 - 2 : 知られていない絶対配置を有する第 2 異性体を溶出。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.45 (br. s., 1H), 5.76 (br. s., 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.90 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.35 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.69 (m, 1H), 2.95 - 2.91 (s, 3H), 2.84 - 2.79 (m, 1H), 1.06 - 1.05 (m, 3H)。MS ESI m/z 425 [M + H]⁺。

【0154】

実施例 7

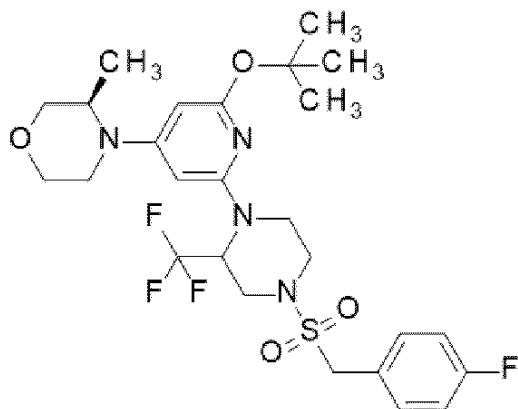
(3R) - 4 - [2 - t e r t - プトキシ - 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メ

50

チルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル
] - 3 - メチル - モルホリン

【0155】

【化30】



10

【0156】

(4 - フルオロフェニル) 塩化メタンスルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して標題化合物を実施例5に記載されているように調製して、生成物を固体として得た(40mg、37%)。MS ESI m/z 575 [M + H]⁺。

20

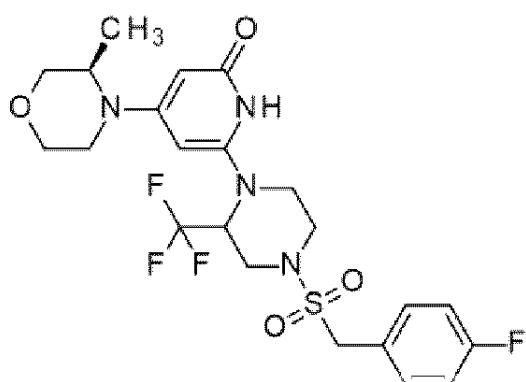
【0157】

実施例8

6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0158】

【化31】



30

【0159】

(3R) - 4 - [2 - tert - プトキシ - 6 - [4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルスルホニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリンを(3R) - 4 - [2 - tert - プトキシ - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(12mg、33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.4 (q, 2H), 7.2 (t, 2H), 5.7 (br. s., 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.5 (br. s., 2H)

40

50

, 4.09 (t, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.8 (d, 1H), 3.6 (q, 3H), 3.4 (m, 3H), 3.08 (m, 3H), 2.8 (t, 1H), 1.06 - 1.05 (t, 3H)。MS ES+ m/z 519 [M+H]⁺。

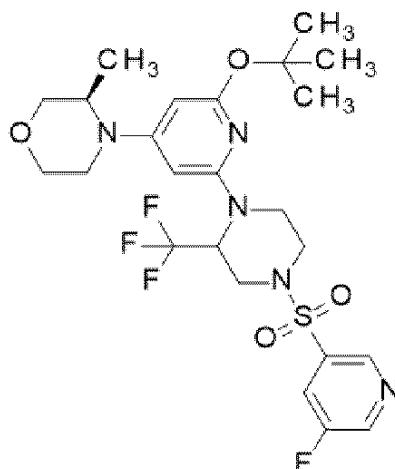
【0160】

実施例 9

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[(5-フルオロ-3-ピリジル)スルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン

【0161】

【化32】



10

20

【0162】

塩化5-フルオロピリジン-3-スルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(40mg、32%)。MS ES+ m/z 562 [M+H]⁺。

【0163】

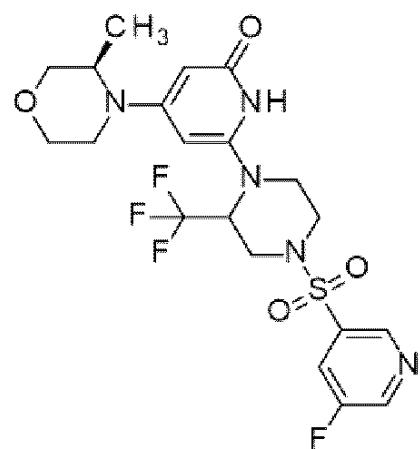
30

実施例 10

6-[(4-[(5-フルオロ-3-ピリジル)スルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0164】

【化33】



40

50

【 0 1 6 5 】

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-[(5-フルオロ-3-ピリジル)スルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(26mg、72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 9.8(br.s., 1H), 8.9(d, 1H), 8.8(br.s., 1H), 8.2(d, 1H), 5.7(br.s., 1H), 5.6(s, 1H), 5.5(s, 1H), 5.4(s, 1H), 4.0(t, 2H), 3.8(d, 2H), 3.7-3.6(t, 2H), 3.5(d, 1H), 3.4(m, 1H), 3.3(br.s., 1H), 3.2(d, 1H), 2.9(m, 1H), 2.8(d, 1H), 2.5(m, 1H), 1.2(t, 1H), 1.06-1.05(q, 3H)。MS ES+ m/z 506 [M+H]⁺。

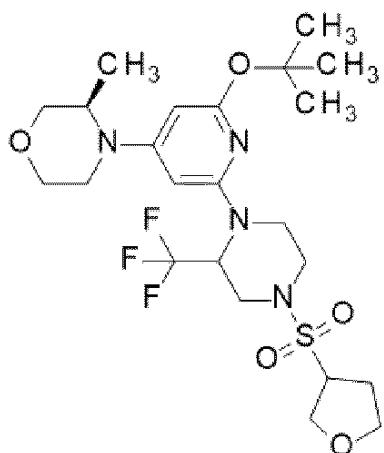
〔 0 1 6 6 〕

实施例 1 1

(3 R) - 4 - [2 - t e r t - プトキシ - 6 - [4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン

〔 0 1 6 7 〕

【化 3 4】



【 0 1 6 8 】

塩化テトラヒドロフラン-3-スルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(35mg、35%)。MS ES+ m/z 537 [M+H]⁺。

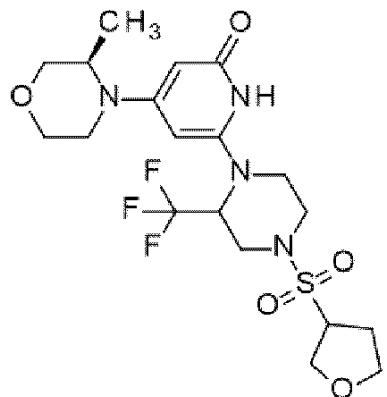
〔 0 1 6 9 〕

実施例 1 2

4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - [4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン

(0 1 7 0)

【化 3 5】



10

【 0 1 7 1 】

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-テトラヒドロフラン-3-イルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(26mg、83%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 9.8(br.s., 1H), 5.7(d, 1H), 5.5(d, 1H), 4.0(m, 2H), 3.9-3.7(m, 6H), 3.6(m, 4H), 3.5(m, 3H), 3.0(m, 2H), 2.4-2.1(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.9-1.1(q, 1H), 1.0(q, 3H)。MS ESI m/z 481[M+H]⁺。

20

【 0 1 7 2 】

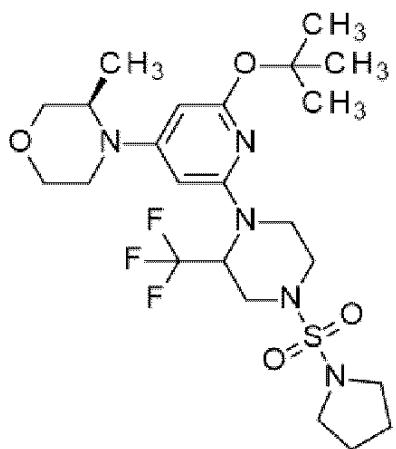
実施例 1 3

(3 R) - 4 - [2 - t e r t - プトキシ - 6 - [4 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン

30

(0 1 7 3)

【化 3 6】



40

〔 0 1 7 4 〕

塩化ピロリジン-1-スルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(76)

50

mg、71%）。MS ES+ m/z 536 [M+H]⁺。

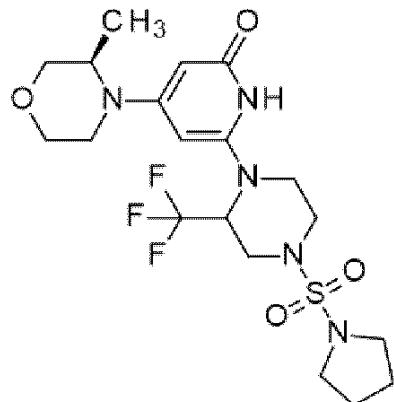
【0175】

実施例14

4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[4-ピロリジン-1-イルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0176】

【化37】



10

20

【0177】

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-ピロリジン-1-イルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチルモルホリンを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチルモルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(4.8mg、72%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.05-1.12(m, 3H), 1.82-1.89(m, 4H), 2.85(br t, 1H), 3.00(td, 1H), 3.10(br d, 1H), 3.16-3.31(m, 5H), 3.33-3.42(m, 1H), 3.44-3.56(m, 2H), 3.59-3.65(m, 1H), 3.66-3.71(m, 1H), 3.83(dd, 1H), 3.90(br dd, 2H), 4.01(br s, 1H), 5.43(br s, 1H), 5.49(br s, 1H), 5.70(br s, 1H), 9.81(br s, 1H)。MS ES+ m/z 480 [M+H]⁺。

【0178】

実施例15

4-[6-tert-ブトキシ-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-ピリジル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

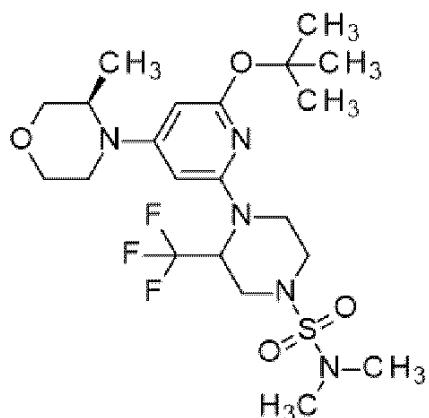
30

【0179】

40

50

【化38】



10

【0180】

塩化N,N-ジメチルスルファモイルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(60mg、59%)。MS ES+ m/z 510 [M+H]⁺。

【0181】

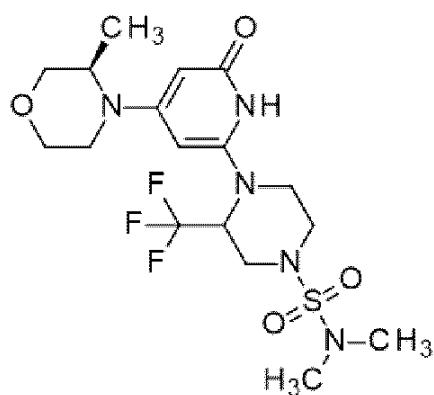
20

実施例16

N,N-ジメチル-4-[4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-スルホンアミド

【0182】

【化39】



30

【0183】

4-[6-tert-ブトキシ-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-ピリジル]-N,N-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-スルホンアミドを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチルモルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(18mg、37%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.05-1.12 (m, 3H), 2.80 (d, 6H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.00 (td, 1H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.81-3.95 (m, 3H), 4.04 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.49 (br

40

50

s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 9.50 - 10.12 (m, 1 H)。MS E S + m/z 454 [M + H]⁺。

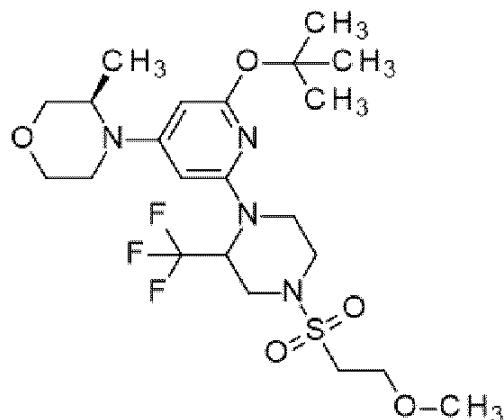
【0184】

実施例 17

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン

【0185】

【化40】



10

20

【0186】

2-メトキシ塩化エタンスルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(74mg、76%)。MS E S + m/z 525 [M + H]⁺。

【0187】

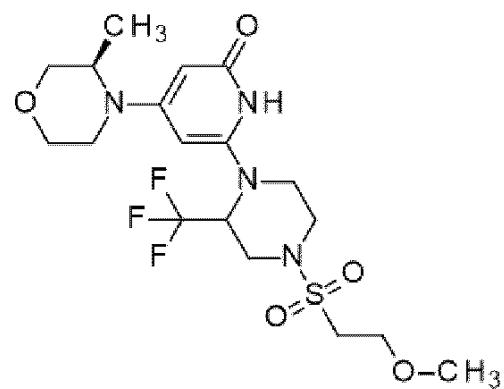
実施例 18

6-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

30

【0188】

【化41】



40

【0189】

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-(2-メトキシエチルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニ

50

ル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例 6 において記載されているように調製して、生成物を固体として得た (4.8 mg、75%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.05 - 1.16 (m, 3H), 2.90 (br t, 1H), 3.00 (td, 1H), 3.11 - 3.23 (m, 2H), 3.25 - 3.30 (m, 3H), 3.33 - 3.51 (m, 4H), 3.55 - 3.71 (m, 5H), 3.83 - 3.96 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 469 [M + H]⁺。

【0190】

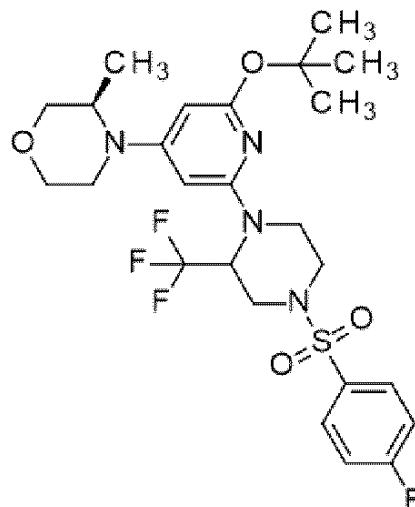
10

実施例 19

(3R) - 4 - [2 - tert - プトキシ - 6 - [4 - (4 - フルオロフェニル)スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン

【0191】

【化42】



20

30

【0192】

塩化4 - フルオロベンゼンスルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例 5 において記載されているように調製して、生成物を固体として得た (4.0 mg、41%)。MS ES+ m/z 561 [M + H]⁺。

【0193】

40

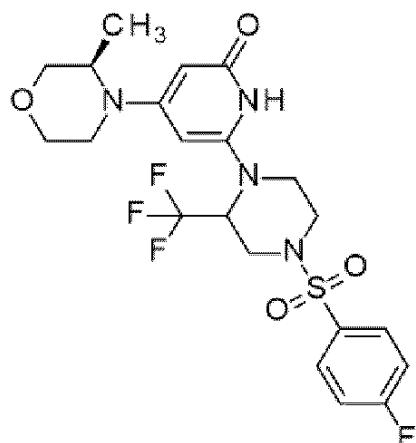
実施例 20

6 - [4 - (4 - フルオロフェニル)スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル)ピペラジン - 1 - イル] - 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0194】

50

【化 4 3】



10

(0 1 9 5)

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-(4-フルオロフェニル)スルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(22mg、61%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.04(dd, 3H), 2.28-2.36(m, 1H), 2.53-2.60(m, 1H), 2.97(td, 1H), 3.23(brt, 1H), 3.40-3.54(m, 3H), 3.55-3.72(m, 3H), 3.84-4.01(m, 2H), 4.56(t, 1H), 5.40(brs, 1H), 5.49(brs, 1H), 5.67(brs, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.86(dd, 2H), 9.78(brs, 1H)。MS ES+ m/z 505 [M+H]⁺。

20

〔 0 1 9 6 〕

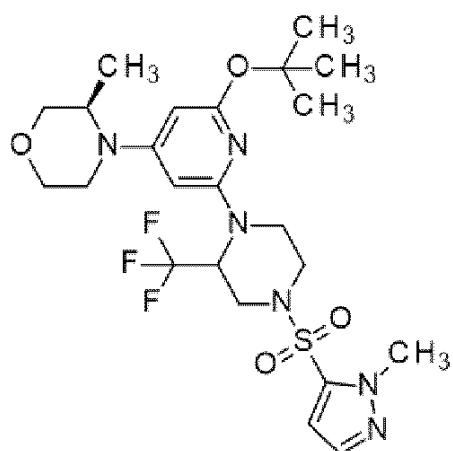
30

実施例 2 1

(3 R) - 4 - [2 - t e r t - プトキシ - 6 - [4 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) スルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン

〔 0 1 9 7 〕

【化 4 4】



40

【0198】

塩化2-メチルピラゾール-3-スルホニルを塩化メタンスルホニルの代わりに使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(90mg、82%)。MS ES+ m/z 547 [M+H]⁺。

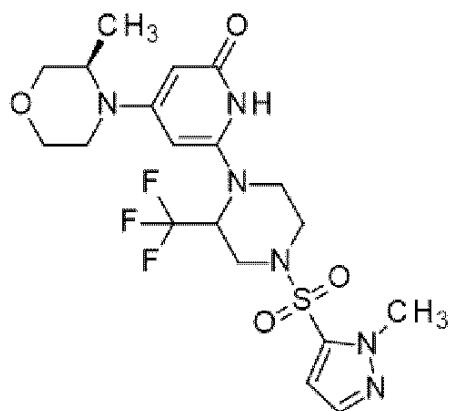
【0199】

実施例22

4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)スルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0200】

【化45】



10

20

【0201】

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-(2-メチルピラゾール-3-イル)スルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンを(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-メチルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリンの代わりに使用して、標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(35mg、54%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.06 (dd, 3H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.33-3.52 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 3H), 4.06-4.14 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.71 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 9.82 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 491 [M+H]⁺。

30

【0202】

実施例23

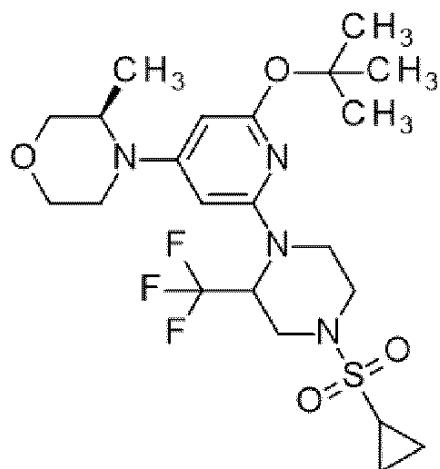
(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-シクロプロピルスルホニル]-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン

40

【0203】

50

【化46】



10

【0204】

塩化シクロプロパンスルホニルを使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(80mg、79%)。MS ESI+ m/z 507 [M+H]⁺。

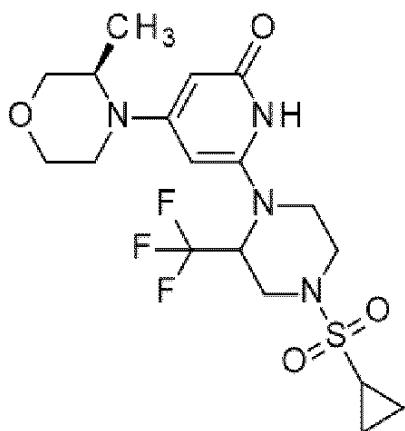
【0205】

実施例24

6-[4-シクロプロピルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0206】

【化47】



20

30

【0207】

標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(42mg、59%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 0.93-1.09 (m, 7H), 2.53-2.65 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.33-3.52 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 3H), 4.10 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.56 (br d, 1H), 5.76 (s, 1H), 9.77 (br s, 1H)。MS ESI+ m/z 451 [M+H]⁺。

【0208】

実施例25

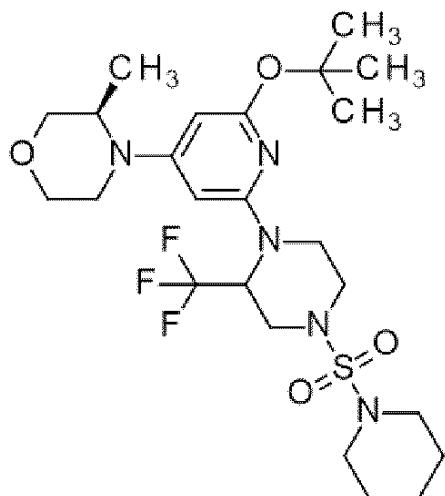
40

50

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-(1-ピペリジルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチルモルホリン

【0209】

【化48】



10

【0210】

塩化ピペリジン-1-スルホニルを使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(100mg、92%)。MS ES+ m/z 550 [M+H]⁺。

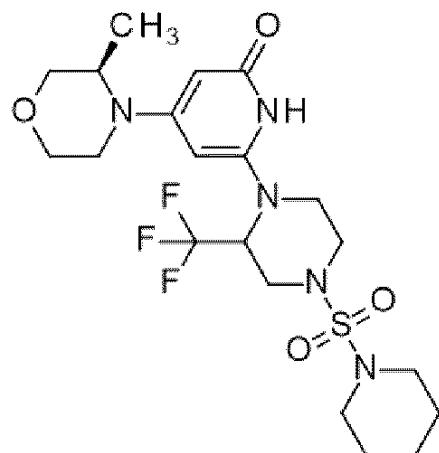
【0211】

実施例26

4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[4-(1-ピペリジルスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0212】

【化49】



30

【0213】

標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(42mg、47%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.07 (dd, 3H), 1.52 (br s, 6H), 2.85-3.03 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.17 (br d, 5H), 3.34-3.3

40

50

9 (m, 1 H), 3.45 (br s, 1 H), 3.47 - 3.52 (m, 2 H), 3.61 (dt, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 3.88 - 3.93 (m, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 9.32 - 9.88 (m, 1 H)。MS ESI + m/z 494 [M + H]⁺。

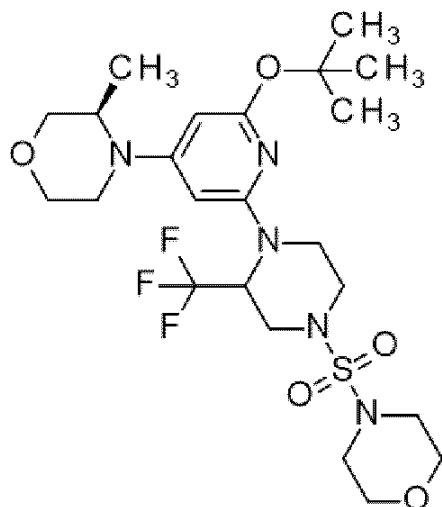
【0214】

実施例27

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-モルホリノスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン

【0215】

【化50】



10

20

【0216】

塩化モルホリン-4-スルホニルを使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(75mg、77%)。MS ESI + m/z 483 [M + H]⁺。

30

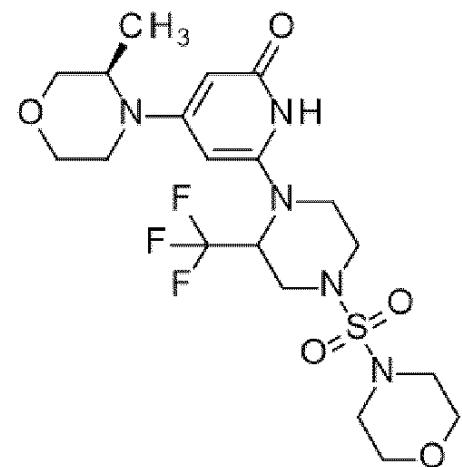
【0217】

実施例28

4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[4-モルホリノスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0218】

【化51】



40

50

【0219】

標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(16mg、64%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.07(dd, 3H), 2.88-3.08(m, 2H), 3.12-3.23(m, 6H), 3.36-3.41(m, 1H), 3.43-3.50(m, 1H), 3.52-3.70(m, 7H), 3.82-3.96(m, 3H), 4.02(br s, 1H), 5.44(br s, 1H), 5.49(br s, 1H), 5.71(br s, 1H), 9.84(br s, 1H)。MS ES+ m/z 496 [M+H]⁺。

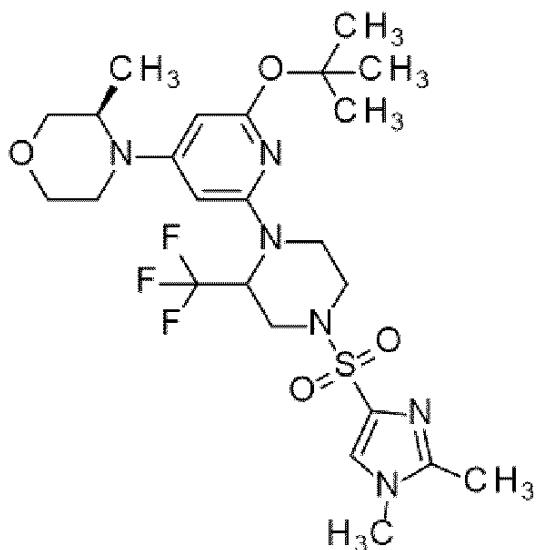
【0220】

実施例29

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[4-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)スルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-ピリジル]-3-メチル-モルホリン

【0221】

【化52】



【0222】

塩化1,2-ジメチルイミダゾール-4-スルホニルを使用して、標題化合物を実施例5において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(120mg、86%)。MS ES+ m/z 561 [M+H]⁺。

【0223】

実施例30

6-[4-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)スルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0224】

10

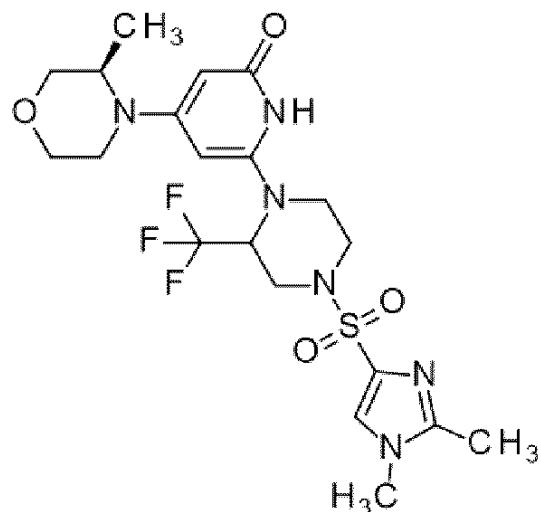
20

30

40

50

【化53】



10

【0225】

標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(24mg、23%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.04-1.09(m, 3H), 2.25-2.32(m, 3H), 2.41-2.49(m, 1H), 2.65-2.82(m, 1H), 2.91-3.06(m, 1H), 3.09-3.29(m, 1H), 3.29-3.49(m, 3H), 3.59-3.62(m, 1H), 3.64-3.71(m, 1H), 3.82-3.94(m, 4H), 4.08(br d, 1H), 4.56-4.58(m, 1H), 5.41(s, 1H), 5.47(br d, 1H), 5.64-5.73(m, 1H), 7.62-7.84(m, 1H), 7.80(s, 1H), 10.45(m, 1H)。MS ESI m/z 505 [M+H]⁺。

20

【0226】

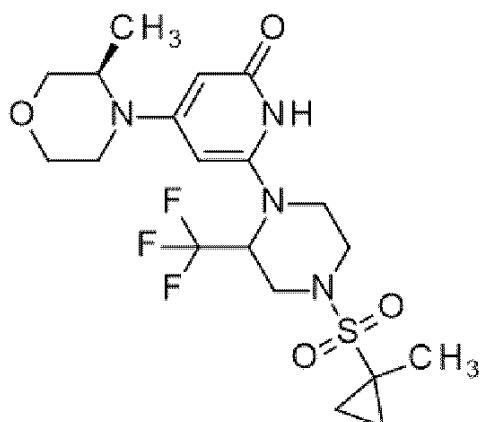
実施例31

30

6-[4-(1-メチルシクロプロピル)スルホニル-2-(トリフルオロメチル)ピペラジン-1-イル]-4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-1H-ピリジン-2-オン

【0227】

【化54】



40

【0228】

(3R)-4-[2-tert-ブトキシ-6-[2-(トリフルオロメチル)ピペラ

50

ジン - 1 - イル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン (70 mg、0.17 mmol) の DCM (5 ml) の氷冷溶液に、TEA (0.12 ml、0.87 mmol) および塩化 1 - メチルシクロプロパンスルホニル (40 mg、0.26 mmol) を添加した。冷却浴を除去し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。さらなる塩化 1 - メチルシクロプロパンスルホニル (40 mg、0.26 mmol) を添加し、反応物を室温で 20 時間攪拌した。さらなる塩化 1 - メチルシクロプロパンスルホニル (40 mg、0.26 mmol) を添加し、反応物を室温で 2 ヶ月維持した。得られた残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物を固体として得た (21 mg、26%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.80 - 0.90 (m, 2H), 1.06 - 1.07 (m, 3H), 1.12 - 1.28 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 2.94 - 3.10 (m, 2H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.28 - 3.31 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.58 - 3.73 (m, 3H), 3.87 - 4.00 (m, 3H), 4.03 (br d, 1H), 5.44 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 5.71 (s, 1H), 9.86 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 465 [M+H]⁺。

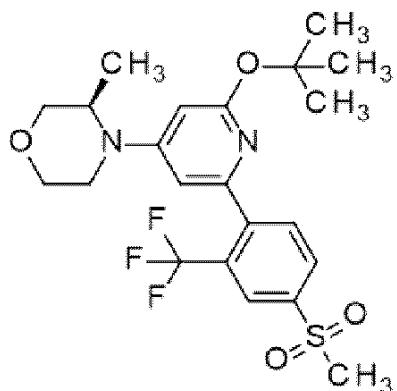
【0229】

実施例 32

(3R) - 4 - [2 - tert - プトキシ - 6 - [4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジル] - 3 - メチル - モルホリン

【0230】

【化55】



【0231】

(3R) - 4 - (2 - tert - プトキシ - 6 - クロロ - 4 - ピリジル) - 3 - メチル - モルホリン (85 mg、0.3 mmol)、K₂CO₃ (83 mg、0.6 mmol)、[4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (80 mg、0.3 mmol) および PdCl₂(Amphos) (11 mg、0.02 mmol) を 1,4 - ジオキサン (2 ml) および水 (0.6 ml) 中に取り込み、得られた混合物を、95 度で 1 時間攪拌した。反応物を冷却させ、[4 - メチルスルホニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (161 mg、0.6 mmol) および PdCl₂(Amphos) (11 mg、0.02 mmol) を添加し、反応物を再び加熱し、95 度で 3 時間攪拌した。室温まで冷却したら、混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 0 ~ 50% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た (22 mg、16%)。MS ES+ m/z 473 [M+H]⁺。

【0232】

実施例 33

4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - [4 - メチルスルホニル -

10

20

30

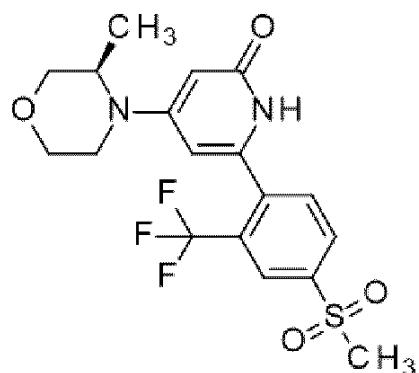
40

50

2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

【0233】

【化56】



10

【0234】

標題化合物を実施例6において記載されているように調製して、生成物を固体として得た(8mg、47%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.10 (d, 3H), 3.03 (td, 1H), 3.30 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.41 (m, 3H), 3.43 - 3.54 (m, 1H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 2H), 5.48 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.28 - 8.33 (m, 2H), 11.07 (br s, 1H)。MS ES+ m/z 417 [M+H]⁺。

20

【0235】

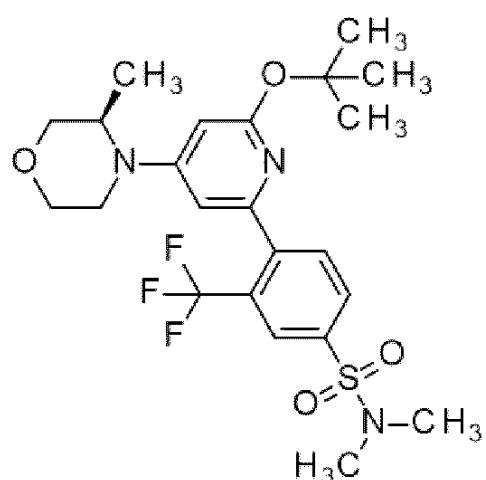
実施例34

4 - [6 - tert - プトキシ - 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 2 - ピリジル] - N, N - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

【0236】

【化57】

30



40

【0237】

4 - ブロモ - N, N - ジメチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (199mg、0.6mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (183mg、0.72mmol)、KOAc (118mg、1.2mmol) および PdCl₂ (dppf) (44mg、0.06mmol) の DMSO (2.5mL)

50

) 中の混合物を 90 度で一晩攪拌した。室温まで冷却したら、(3R)-4-(2-tert-butyl-6-クロロ-4-ピリジル)-3-メチル-モルホリン(171mg、0.6mmol)、K₂CO₃(166mg、1.20mmol)、PdCl₂(dppf)(22mg、0.03mmol)、1,4-ジオキサン(1ml)および水(1ml)を添加し、反応を 85 度で 2 時間攪拌した。室温まで冷却したら、[4-(ジメチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸(178mg、0.6mmol)、K₂CO₃(83mg、0.6mmol)およびPdCl₂(dppf)(22mg、0.03mmol)を添加し、反応物を 85 度で 5 時間攪拌した。反応物を水に添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して、ヘプタン中 0~80% EtOAc によって溶出されるシリカゲルカラムにおいて精製して、生成物を固体として得た(200mg、67%)。MS ES+ m/z 502 [M+H]⁺。

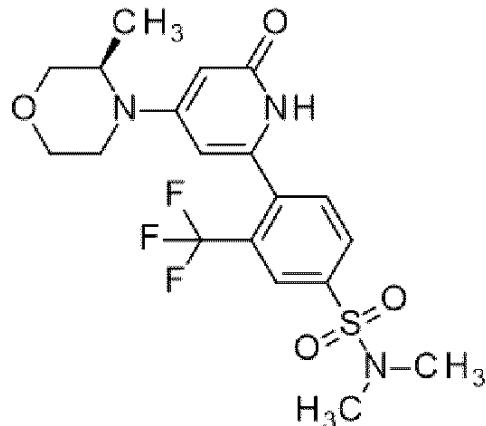
【0238】

実施例 35

N,N-ジメチル-4-[4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニアミド

【0239】

【化58】



10

20

30

【0240】

標題化合物を実施例 6 において記載されているように調製した。反応が完了したら、混合物を濃縮し、トルエンを用いて追跡し、分取 HPLC によって精製して、生成物を固体として得た(85mg、50%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 1.10(d, 3H), 2.66-2.78(m, 6H), 3.03(td, 1H), 3.38(br s, 1H), 3.48(td, 1H), 3.57-3.70(m, 2H), 3.87-3.96(m, 2H), 5.48(br s, 1H), 6.12(br s, 1H), 7.86(d, 1H), 8.03(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 11.02(br s, 1H)。MS ES+ m/z 446 [M+H]⁺。

40

【0241】

実施例 36

Vps34生化学アッセイ

本発明の化合物の希釈系列を最終アッセイ濃度の 100 倍で DMSO 中に調製した(n₁ = n₀ / 3、10 点)。化合物をアッセイ緩衝液(Life technologies 緩衝液 Q、PV5125、2 mM DTT および 2 mM MnCl₂ を添加し 5 倍希釈)のアッセイ濃度の 4 倍までさらに希釈した。希釈された化合物 2.5 μl を 384 ウェルアッセイプレートに添加し、次いで、16.5 nM Vps34 酵素(Life technologies、PV5126) 2.5 μl を添加した。酵素および化合物を室温で 15

50

分間プレインキュベートした。それから、アッセイ緩衝液中 20 μ M ATP (Life technologies、PV3227) および 200 μ M PI:PS 基質 (Life technologies、PV5122) を含有する基質ミックス 5 μ l を、化合物および酵素を含むウェルに添加した。数回のピペット操作によって混合を行った。反応物を室温で 1 時間インキュベートした。それから、TR-FRET 緩衝液中、Adapt a Eu 抗 ADP 抗体 (2.3 nM)、Alexa Fluor 647 ADP トレーサー (9 nM) および EDTA (30 mM) を含有する、Adapt a キナーゼアッセイキット使用説明書 (Life technologies、PV5099) に記載されている通りに調製された停止検出ミックス 5 μ l を添加して反応をクエンチした。数回のピペット操作によって混合を行った。それから、アッセイを室温で 30 分間インキュベートし、Artemis マイクロプレートリーダーで読んだ。DMSO 処理したコントロールサンプルと比較した化合物の阻害パーセントを算出した。Dotmatics ソフトウェアを使用することによって、阻害パーセントに対する化合物濃度をフィットして IC₅₀ 値を得た。
10

【0242】

実施例の化合物は Vps34 を効果的に阻害し、アッセイの結果を表 1 に示す (IC₅₀ メジアン nM Adapt a)。

【0243】

20

30

40

50

【表1】

表1. Vp≤34アッセイに関する IC₅₀値メジアン

実施例化合物	IC ₅₀ メジアン (nM) Adapt a
6-1	<5
6-2	15
12	<5
10	<5
8	<5
16	<5
14	<5
18	<5
20	<5
22	<5
24	<5
26	<5
28	<5
30	<5
31	<5
33	<5
35	<5

10

20

30

40

【0244】

実施例37

高含有量スクリーニングオートファジーアッセイ

LC3 (GFP-LC3) タグされた緑色蛍光タンパク質 (GFP) を安定に発現するヒト骨肉腫細胞 (HOS) を使用して、独占所有権のある化合物のオートファジーに対する阻害効果を決定した。この目的のため、5 nM バフィロマイシン A1 (Sigma-Aldrich) の存在下、500 nM mTOR 阻害剤 KU-0063794 の使用によって、オートファジーを活性化した。直ちに、DMEM - 高変換培地 (Hi-Clone カタログ # SH30285.01) 中透明底 96 ウェルプレート中に細胞を一夜入れた。

50

実験の開始時、培地を取り出し、mTORM阻害剤、バフィロマイシンA1および媒体または指定の試験化合物を含有する新しい培地に入れ換えた。6時間後、培地を取り出し、細胞を氷冷リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で2回洗浄し、室温で20分間、4%パラホルムアルデヒドで固定した。それから、細胞を氷冷PBSで2回洗浄した後、核染色を行うためにPBS中1 μ g/mlのHoechst 33342を添加した。4で一夜インキュベートした後、細胞をPBSで1回洗浄して、過剰の染料を取り除き、PBS 100 μ lを各ウェルに添加した。ImageXpress自動顕微鏡(Molecular Devices Inc.)を使用して、ウェル当たり6画像、20倍の拡大倍率で画像を撮影して、MetaXpressソフトウェアを用いて解析してLC3-GFP病巣を特定した。細胞値当たりの病巣面積を使用して用量反応曲線を作成し、GraphPad Prismソフトウェアの非線形フィッティング解析を使用して、IC₅₀値を算出した。

【0245】

被験実施例化合物は、HOS細胞内のオートファジーを効果的に阻害した。アッセイの結果を表2に示す(IC₅₀メジアン nM HOS-LC3)。

【0246】

【表2】

表2. Vp34アッセイのIC₅₀値メジアンおよびHOS細胞アッセイにおけるオートファジー

実施例化合物	IC ₅₀ メジアン (nM) 細胞アッセイ
6-1	33
12	55
10	106
8	12
16	17
18	83
20	223
22	95
24	28
26	139
28	248
30	84
33	491
35	458

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100182730

弁理士 大島 浩明

(72)発明者 ヨーアン リンドストレーム

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ
オサイエンス アクティエボラーグ

(72)発明者 リカルド フォーシュブルーム

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ
オサイエンス アクティエボラーグ

(72)発明者 ヤンヌ ビクルンド

スウェーデン国, 141 57 フッディング, ヘルソベーゲン 7, セー / ウー スプリント バイ
オサイエンス アクティエボラーグ

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2015-525236 (JP, A)

国際公開第2017/009751 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 07 D
 A 61 K
 A 61 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)