

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6437452号
(P6437452)

(45) 発行日 平成30年12月12日 (2018.12.12)

(24) 登録日 平成30年11月22日 (2018.11.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C O 7 D 401/12
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/02

請求項の数 94 (全 205 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-552897 (P2015-552897)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月14日 (2014.1.14)
 (65) 公表番号 特表2016-505021 (P2016-505021A)
 (43) 公表日 平成28年2月18日 (2016.2.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/011487
 (87) 国際公開番号 W02014/110574
 (87) 国際公開日 平成26年7月17日 (2014.7.17)
 審査請求日 平成28年12月14日 (2016.12.14)
 (31) 優先権主張番号 61/752, 249
 (32) 優先日 平成25年1月14日 (2013.1.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/791, 275
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515311132
 インサイト・ホールディングス・コーポレ
 イション
 INCYTE HOLDINGS COR
 PORATION
 アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ
 ィルミントン、オーガスティン・カットー
 オフ1801番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

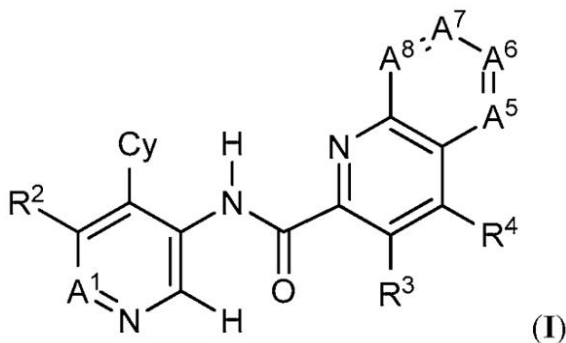
(54) 【発明の名称】 P i mキナーゼ阻害剤として有用な二環式芳香族カルボキサミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



[式中、

C y は、置換ピペリジン-1-イルまたは置換シクロヘキシルであり、

ここで、C y を形成している置換ピペリジン-1-イルまたは置換シクロヘキシルは、
 1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ独立して、
 ハロゲン、R^{Cy1}、C₁₋₆ハロアルキル、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、
 C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}

、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から選択され、ここで、 C_Y は、
少なくとも3位がアミノ基で置換されており、

ここで、各 R^{C_Y1} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、それぞれ、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 R^{C_Y2} 、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されており、

10

ここで、各 R^{C_Y2} は独立して C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、それぞれ、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されており、

20

A^1 は N または CR^1 であり、

R^1 は H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ であり、

30

R^2 は H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ であるか、

または、

A^1 および R^2 は、 R^2 が結合している炭素原子と一緒に、3～7個の環炭素原子及びそれぞれ独立して N 、 O 及び S から選択される0、1または2個の環ヘテロ原子を含む、5、6または7員の不飽和または部分飽和の炭素環または複素環式環を形成し、ここで、この A^1 と R^2 を合わせて形成される環は、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 及びオキソから独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換されており、

40

R^3 は NH_2 であり、

R^4 は H であり、

A^5 は CR^5 であり、

A^6 は N または CR^6 であり、

50

A^7 はNまたは CR^7 であり、
 A^8 はNまたは CR^8 であり、
 ただし、 A^6 、 A^7 及び A^8 のうち0、1または2個はNであり、
 R^5 はHまたはハロゲンであり、
 R^6 はHまたはハロゲンであり、

R^7 は、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^7 、 $-L^7-Cy^7$ 、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ または $S(O)_2NR^c3R^d3$ であり、

ここで、 R^7 を形成する前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルは、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されており、

Cy^7 は非置換もしくは置換 C_{6-10} アリール、非置換もしくは置換5～10員ヘテロアリール、非置換もしくは置換 C_{3-6} シクロアルキル、または非置換もしくは置換4～7員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、 Cy^7 を形成している前記置換 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 R^{Cy7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ からそれぞれ独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、

ここで、各 R^{Cy7} は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 $OC(O)R^b3$ 、 $OC(O)NR^c3R^d3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $NR^c3C(=NR^e3)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換されており、

L^7 は非置換 C_{1-6} アルキレン、またはF、Cl、CN、OH、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキレンであり、

R^8 は、H、ハロゲン、CNまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^a1 、 R^b1 、 R^c1 及び R^d1 はそれぞれ、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから独立して選択

10

20

30

40

50

され、ここで、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成する前記 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルはそれぞれ C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 及び $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、

10

または同一のN原子に結合している R^{c1} 及び R^{d1} は、両方が結合している該N原子と一緒に、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 及び $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} はそれぞれ独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、前記 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} を形成している C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルはそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、

20

30

または同一のN原子に結合している R^{c2} と R^{d2} は、両方が結合している該N原子と一緒に、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成している前記 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロ

50

アルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルはそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、

または同一のN原子に結合している R^c と R^d は、両方が結合している該N原子と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d はそれぞれ独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルは、それぞれ、OH、 CN 、アミノ、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい、

または同一のN原子と結合している R^c 及び R^d は、両方が結合している該N原子と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基、または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、OH、 CN 、アミノ、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d はそれぞれ、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルは、それぞれ、独立して、OH、 CN 、アミノ、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい、

または、同一のN原子と結合している R^c 及び R^d は、両方が結合している該N原子と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、OH、 CN 、アミノ、 $NH(C_{1-6}$ アル

10

20

30

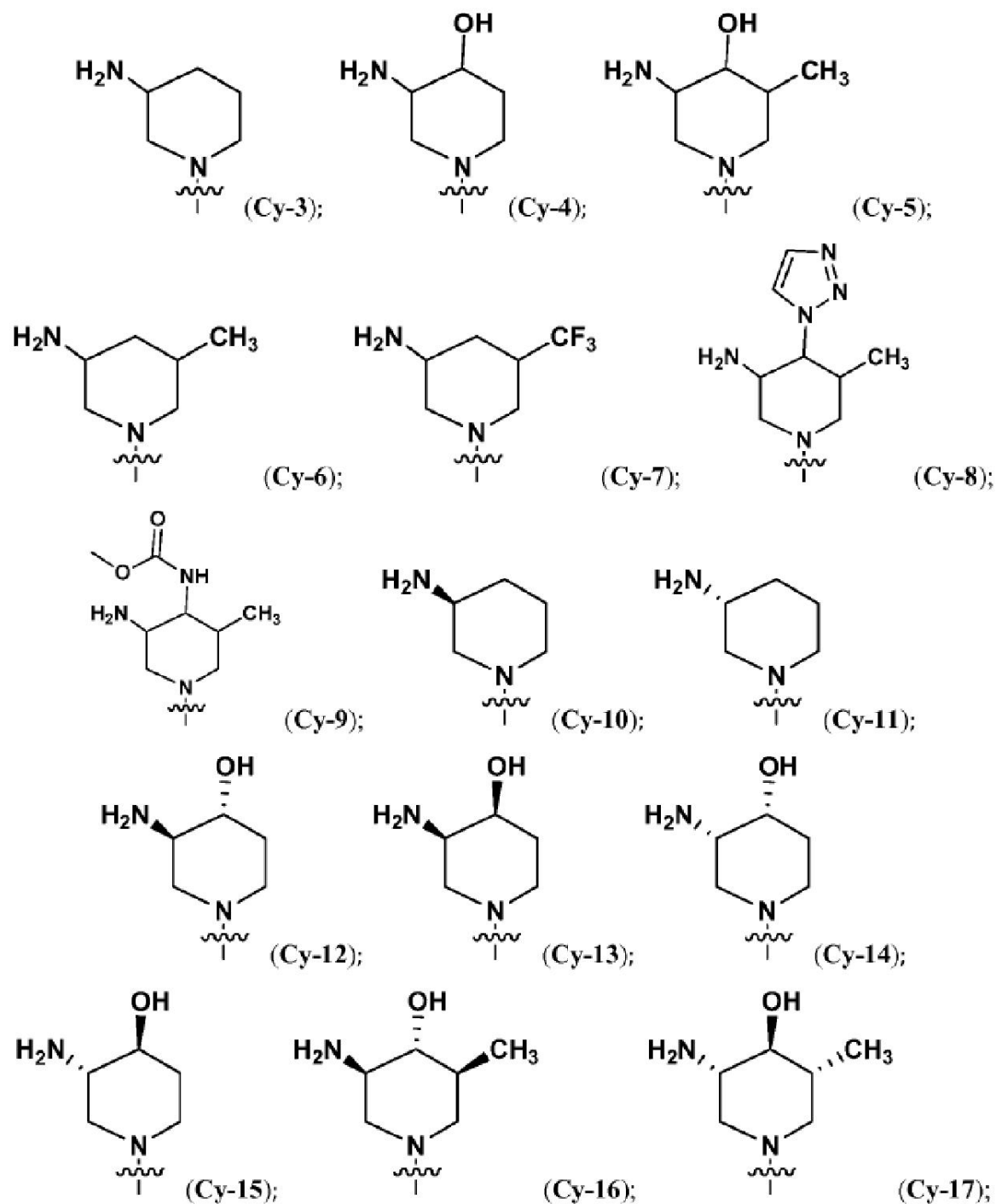
40

50

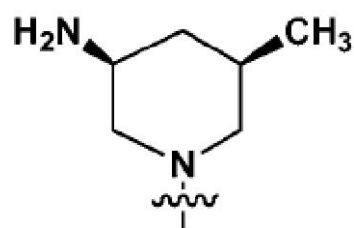
、5 R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジニルまたは (3 S, 4 S, 5 S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

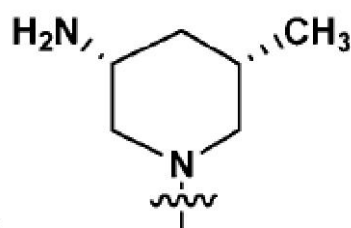
Cy が、
【化 2】



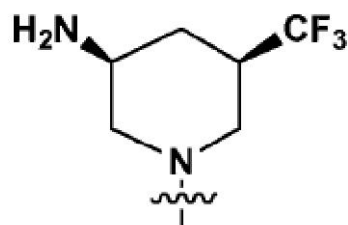
【化 3】



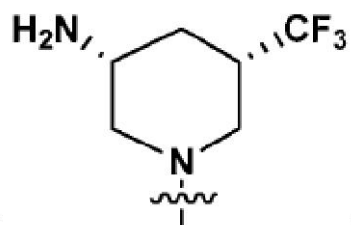
(Cy-18);



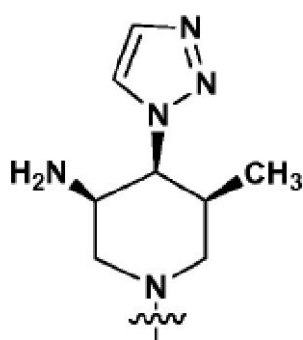
(Cy-19);



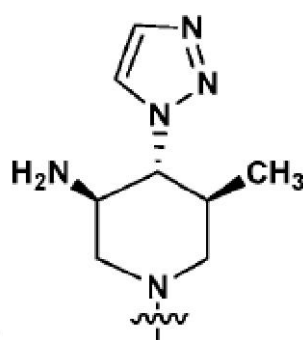
(Cy-20);



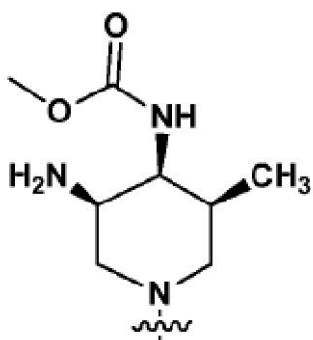
(Cy-21);



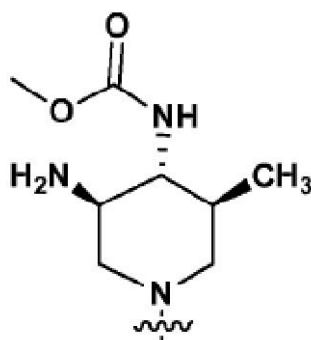
(Cy-22);



(Cy-23);



(Cy-24);



(Cy-25)

から選択される基である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

Cy が、1、2 または 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Cy が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、請求項 9 の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Cy が、独立して、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a1} 及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

Cyが、独立して、メチル、OH及びNH₂から選択される1、2または3個の置換基で置換されている、請求項11に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

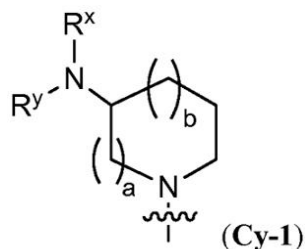
【請求項 13】

C y が 1 個の置換基で置換されている、請求項 9 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

C y が、下記式 (C y - 1) :

【化 4】



10

「式中、

 R^x は H であり、

R^y は H であり、

a は 1 であり、

b は 1 である]

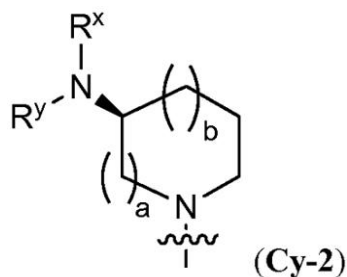
20

で示される基である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

C v が、下記式 (C v - 2) :

【化 5】



30

[式中、 R^x 、 R^y 、 a 及び b は請求項14に定義されているとおりである]

で示される基である、請求項 14 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

A¹がNである、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

A¹がC R¹である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 18】

R^1 が、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 NR^{c2} 、 R^{d2} 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ または $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ である、請求項 17 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 19】

R^1 が、H、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルである、請求項 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^1 が、H または C_{1-6} アルキルである、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^1 が、H である、請求項 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^1 が、メチルまたはエチルである、請求項 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 23】

R^2 が、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 NR^{c2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 NR^{c2} 、 $C(O)NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 NR^{c2} 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 NR^{c2} 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}$ 、 R^{d2} 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 NR^{c2} 、 $S(O)_2R^{b2}$ または $S(O)_2NR^{c2}$ 、 R^{d2} である、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 24】

R^2 が、H、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシである、請求項 23 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R^2 が、H、F、CN、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシである、請求項 24 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^2 が、H である、請求項 25 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

A^1 および R^2 が、 R^2 が結合している炭素原子と一緒にあって、5 員、6 員もしくは 7 員の不飽和または部分飽和炭素環、または 3 ～ 7 個の環炭素原子及びそれぞれ独立して N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の環ヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで、 A^1 と R^2 とを合わせて形成される環が、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN、 OR^{a2} 、 $OC(O)R^{a2}$ 及びオキソから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換されている、請求項 1 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 28】

A^1 が、 CR^1 であり、 R^1 および R^2 が一緒にあって、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN、 OR^{a2} 、 $OC(O)R^{a2}$ 及びオキソから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換されている C_{3-5} アルキレンを形成する、請求項 27 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 29】

A^1 が、 CR^1 であり、 R^1 および R^2 が一緒にあって、非置換であるか、または OR^{a2} によって置換されている C_{3-5} アルキレンを形成する、請求項 28 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

A^1 が、 CR^1 であり、 R^1 および R^2 が一緒にあって、非置換であるか、または OH によって置換されている C_{3-5} アルキレンを形成する、請求項 29 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

50

R⁵ が、Hである、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

R⁵ が、ハロゲンである、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

R⁵ が、Fである、請求項 3 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

A⁶ が、Nである、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

A⁶ が、C R⁶ である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

R⁶ が、Hである、請求項 3 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

R⁶ が、ハロゲンである請求項 3 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

R⁶ が、Fである、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

A⁷ が、Nである、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

A⁷ が、C R⁷ である、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

R⁷ が、H、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3}またはS(O)₂NR^{c 3}R^{d 3}であり、ここで、R⁷を形成している前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルが、それぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3}及びS(O)₂NR^{c 3}R^{d 3}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている、請求項 4 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R⁷ が、H、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₂₋₆ アルキニルであり、ここで、R⁷を形成している前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルが、それぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、CN、OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、NR^{c 3}R^{d 3}及びNR^{c 3}C(O)R^{b 3}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている、請求項 4 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

。

【請求項 4 3】

R⁷ が、H、ハロゲンまたは C₁ - 6 アルキルであり、ここで、R⁷ を形成している前記 C₁ - 6 アルキルが、非置換であるか、またはハロゲン、CN、OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、NR^{c 3}R^{d 3} 及び NR^{c 3}C(O)R^{b 3} から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、請求項 4 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

R⁷ が、H、ハロゲンまたは C₁ - 6 アルキルであり、ここで、R⁷ を形成している前記 C₁ - 6 アルキルが、非置換であるか、またはハロゲン、CN、OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、NR^{c 3}R^{d 3} 及び NR^{c 3}C(O)R^{b 3} から選択される置換基で置換されている、請求項 4 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 5】

前記 R⁷ が、H、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、(C₁ - 6 アルキレン) - CN、(C₁ - 6 アルキレン) - OH、(C₁ - 6 アルキレン) - O(C₁ - 6 アルキル) または (C₁ - 6 アルキレン) - NR^{c 3}R^{d 3} である、請求項 4 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

前記 R⁷ が、H、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、CH₂CN、CH(OH)CH₃、C(OH)(CH₃)₂、CFCH₃ または CH₂N(CH₃)₂ である、請求項 4 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4 7】

R⁷ が、Cy⁷ である、請求項 4 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

。

【請求項 4 8】

前記 R⁷ が、-L⁷-Cy⁷ である、請求項 4 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

Cy⁷ が、非置換 C₆ - 10 アリールであるか、またはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3} 及び S(O)₂NR^{c 3}R^{d 3} からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている C₆ - 10 アリールである、請求項 4 7 または 4 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

。

【請求項 5 0】

Cy⁷ が、非置換フェニルであるか、またはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3} 及び S(O)₂NR^{c 3}R^{d 3} からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されているフェニルである、請求項 4 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5 1】

Cy⁷ が、非置換フェニルである、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許

50

容される塩。

【請求項 5 2】

Cy⁷ が、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3} 及び S(O)₂NR^{c 3}R^{d 3} からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されているフェニルである、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5 3】

Cy⁷ が、非置換 2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - カルバミルフェニル、2 - カルバミル - 6 - フルオロフェニル、2 - シアノフェニル、2 - シアノ - 6 - フルオロフェニルである、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

Cy⁷ が、非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールであるか、またはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3} 及び S(O)₂NR^{c 3}R^{d 3} からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、請求項 4 7 または 4 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5 5】

Cy⁷ が、非置換ピラゾリルであるか、または 1、2 または 3 個の C₁ - 6 アルキル置換基で置換されているピラゾリルである、請求項 5 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 5 6】

Cy⁷ が、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルである、請求項 5 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

Cy⁷ が、非置換 C₃ - 7 シクロアルキルであるか、またはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 3}、SR^{a 3}、C(O)R^{b 3}、C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、C(O)OR^{a 3}、OC(O)R^{b 3}、OC(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)R^{b 3}、NR^{c 3}C(O)NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(O)OR^{a 3}、C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、NR^{c 3}C(=NR^{e 3})NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)R^{b 3}、S(O)NR^{c 3}R^{d 3}、S(O)₂R^{b 3}、NR^{c 3}S(O)₂R^{b 3} 及び S(O)₂NR^{c 3}R^{d 3} からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている C₃ - 7 シクロアルキルである、請求項 4 7 または 4 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 5 8】

Cy⁷ が、非置換 C₃ - 7 シクロアルキルである、請求項 5 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

Cy⁷ が、非置換 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであるか、またはハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、O

50

R^a , $S R^a$, $C(O) R^b$, $C(O) N R^c R^d$, $C(O) O R^a$, $O C(O) R^b$, $O C(O) N R^c R^d$, $N R^c R^d$, $N R^c C(O) R^b$, $N R^c C(O) N R^c R^d$, $N R^c C(O) O R^a$, $C(=N R^e) N R^c R^d$, $N R^c C(=N R^e) N R^c R^d$, $S(O) R^b$, $S(O) N R^c R^d$, $S(O)_2 R^b$, $N R^c S(O)_2 R^b$ 及び $S(O)_2 N R^c R^d$ からそれぞれ独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されている4～7員ヘテロシクロアルキルである、請求項47または48に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項60】

$C y^7$ が、非置換4～7員ヘテロシクロアルキルである、請求項59に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項61】

$C y^7$ が、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロピラニルである、請求項59に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項62】

$C y^7$ が、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イルまたはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、請求項61に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項63】

L^7 が、非置換 C_{1-6} アルキレンである、請求項48～62のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項64】

L^7 が、 CH_2 である、請求項63に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項65】

L^7 が、F、Cl、CN、OH、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキレンである、請求項48～62のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項66】

30

L^7 が、CN、OH、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択される1個の置換基、またはF及びClから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている、 C_{1-6} アルキレンである、請求項65に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項67】

L^7 が、 $-CH(OH)-$ である、請求項66に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項68】

A^8 が、Nである、請求項1～67のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項69】

A^8 が、 CR^8 である、請求項1～67のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項70】

R^8 が、Hである、請求項69に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項71】

R^8 が、ハロゲンである、請求項69に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項72】

R^8 が、Fである、請求項71に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 7 3】

R⁸ が、CNである、請求項 6 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 4】

R^{a 1}、R^{b 1}、R^{c 1}、R^{d 1}、R^{a 2}、R^{b 2}、R^{c 2}、R^{d 2}、R^{a 3}、R^{b 3}、R^{c 3}、R^{d 3}、R^{a 4}、R^{b 4}、R^{c 4}、R^{d 4}、R^{a 5}、R^{b 5}、R^{c 5}、R^{d 5}、R^{a 6}、R^{b 6}、R^{c 6} 及び R^{d 6} が、それぞれ独立して H 及び C₁₋₆ アルキルから選択される、請求項 1 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 5】

R^{e 1}、R^{e 2}、R^{e 3}、R^{e 4}、R^{e 5} 及び R^{e 6} が、それぞれ H である、請求項 1 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 10

【請求項 7 6】

以下の化合物から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2, 6-ジフルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、 20

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-シアノフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) フェニル] -N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-シアノ-6-フルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) -6-フルオロフェニル] -N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、 30

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ブromoキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (シアノメチル) キノリン-2-カルボキサミド、 40

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 50

- 7- (1-フルオロエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
 7- (ピロリジン-1-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
 7- [(ジメチルアミノ) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
 7- (モルホリン-4-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、及び
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6,
 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-
 2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- [4- (3-アミノシクロヘキシル) ピリジン-3-イル] -7-エ
 チルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- (4- (3-アミノピペリジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロフロ
 [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
 7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-
 イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミ
 ド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
 7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-
 イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-
 イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-
 3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -6-メトキシピリジン
 -3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、及び
 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -5-シアノピリジン-
 3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド。

10

20

30

【請求項77】

以下の化合物から選択される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

- 3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3
 -イル} -7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3
 -イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミ
 ド、
 3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3
 -イル} -7- (2, 6-ジフルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3
 -イル} -7- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) キノリン-2-カルボキサ
 ミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3
 -イル} -7- (2-シアノフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) フェニル] -N- {4- [(3S) -3
 -アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3
 -イル} -7- (2-シアノ-6-フルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、

40

50

3-アミノ-7-[2-(アミノカルボニル)-6-フルオロフェニル]-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ブromoキノリン-2-カルボキサミド、 10

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(シアノメチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]キノリン-2-カルボキサミド、 20

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-フルオロエチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(ピロリジン-1-イルメチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-[(ジメチルアミノ)メチル]キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(モルホリン-4-イルメチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、 30

3-アミノ-N-[4-(3-アミノシクロヘキシル)ピリジン-3-イル] -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

(S)-3-アミノ-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、 40

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、 50

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -5-メチル
ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -6-メトキシ
ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、及び

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -5-シアノ
ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド。

【請求項78】

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミドである、請求項1に
記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項79】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び
少なくとも一つの薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項80】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む
、P i m 1、P i m 2またはP i m 3酵素を阻害するための医薬。

【請求項81】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む
、P i m 1、P i m 2及びP i m 3のうち少なくとも1つの発現または活性のレベルの上
昇に関連する疾患または病態の治療用医薬。

20

【請求項82】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む
、癌治療用医薬。

【請求項83】

癌が、P i m 1、P i m 2及びP i m 3のうち少なくとも1つの発現または活性がアッ
プレギュレートされる癌である、請求項82に記載の医薬。

【請求項84】

癌が、癌遺伝子が活性化される癌である、請求項82または83のいずれか1項に記載
の医薬。

【請求項85】

30

癌が、M y cまたはB c l 2が活性化される癌である、請求項82～84のいずれか1
項に記載の医薬。

【請求項86】

癌が、固形腫瘍または血液癌である、請求項82～85のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項87】

癌が、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵
臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、肉腫、膀胱癌、リンパ腫、
白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性
白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫
、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫である、請求項82～86のいずれか1項に記載
の医薬。

40

【請求項88】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む
、骨髄増殖性疾患治療用医薬。

【請求項89】

骨髄増殖性疾患が、真性多血症、本態性血小板血症、慢性骨髄性白血病、骨髄線維症、
原発性骨髄線維症、骨髄様化生を伴う骨髄線維症、真性多血症／本態性血小板血症後骨髄
線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症または真性多血症後骨髄線維症である、請求項8
8に記載の医薬。

【請求項90】

50

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、免疫障害治療用医薬。

【請求項91】

免疫障害が、自己免疫疾患である、請求項90に記載の医薬。

【請求項92】

免疫障害が、多発性硬化症、関節リウマチ、アレルギー、食物アレルギー、喘息、狼瘡、炎症性腸疾患または潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、膵炎、憩室症、グレーブス病、若年性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、重症筋無力症、血管炎、自己免疫性甲状腺炎、皮膚炎、乾癬、強皮症、全身性硬化症、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、糸球体腎炎またはI型性真性糖尿病である、請求項90または91に記載の医薬。

10

【請求項93】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、アテローム性動脈硬化症治療用医薬。

【請求項94】

請求項1～78のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、血管新生または腫瘍転移を低減させる医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願の相互参照

本出願は、2013年1月14日に提出された米国特許仮出願第61/752249号、及び2013年3月15日に提出された米国特許仮出願第61/791275号の利益を主張し、その全体の開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、薬学的に有用な化合物に関する。本開示は、新規化合物、ならびにそれらの組成物及び使用方法を提供する。化合物は、Pimキナーゼの活性を阻害し、したがって、例えば、癌及び他の疾患を含むPimキナーゼの活性に関連する疾患の治療に有用である。

【背景技術】

30

【0003】

プロテインキナーゼは、とりわけ、細胞増殖、生存、分化、器官形成、形態形成、血管新生、組織修復、及び再生を含む、多様な生物学的プロセスを調節する。プロテインキナーゼは、癌を含むヒト疾患の宿主に特殊な役割を果たしている。Pimキナーゼファミリーの3つのメンバー、タンパク質キナーゼファミリーの一例は、最初に癌のマウスモデルでモロニー白血病ウイルスの優先的な組込み部位として同定された。単独で穏やかだが測定可能な発癌活性を有するが、前増殖性及び前生存癌遺伝子を増強し、例えば、MyctランスジェニックまたはBcl2トランスジェニックマウスのリンパ腫の劇的な加速を引き起こす。非特許文献1；非特許文献2。

【0004】

40

3つの非受容体セリン／トレオニンキナーゼPim1、Pim2及びPim3は、遺伝子転写及びタンパク質翻訳に影響を与えることにより、細胞の増殖及び生存を調節する。非特許文献3；非特許文献4。リン酸化による活性化を必要とする多数の他のタンパク質キナーゼとは対照的に、Pimキナーゼは構成的に活性化され、ファミリーのメンバーは、それらの多様な組織分布によって部分的に示されるファミリーメンバー間の差と、標的の基体と生物学的機能が重複する。Pimキナーゼの発現は、サイトカイン及び成長因子によって誘導される。Pimキナーゼ発現を活性化するサイトカインの中で、JAK／STAT経路を介してシグナル伝達するサイトカインがある。PimキナーゼはPI3K／AKT経路と並行して作用し、いくつかのリン酸化標的（例えば、pBAD、p4EBP1）を共有する。Pimキナーゼの阻害剤はしたがってJAK経路またはPI3K／AK

50

T経路のいずれかの阻害剤を含むレジメンを増強し得る。

【0005】

P i mキナーゼの過剰発現は様々な血液の癌及び固形癌に検出される。多様なファミリーメンバーの過剰発現は、多発性骨髄腫、A M L、膵臓癌及び肝細胞癌に示されている。非特許文献5；非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8；非特許文献9。P i m1過剰発現は、マンツル細胞リンパ腫、食道癌、頭頸部癌の予後不良に関連している。非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12。P i m2過剰発現はD L B C L患者のサブセットの侵攻性の臨床経過と関連している。非特許文献13。M y cが過剰発現し、P i mキナーゼが伝統的な化学療法薬及び放射線に耐性を伝えることができる場所で、過剰発現は多く見られる。非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16；非特許文献12

10

【0006】

このように、P i mキナーゼの阻害は、癌患者の治療利益を提供するのに有用である。

【0007】

1つまたは複数のP i mキナーゼファミリーメンバーが欠損しているマウスのデータは、p a n-P i m阻害剤が好ましい毒性特性を有することを示唆している。トリプルノックアウトマウスは生存できるが、野生型同腹子よりわずかに小さい。非特許文献17。P i mキナーゼは種々の免疫反応及び炎症反応に関与しており、これらの適応症はより少ない副作用の薬物を必要としているため、P i mキナーゼ阻害剤は、大腸炎（非特許文献18）、ピーナツアレルギー（非特許文献19）、多発性硬化症及びループス（非特許文献20；非特許文献21）及びリウマチ性関節炎（非特許文献22）ならびに他の免疫性障害及び炎症性障害の患者を治療するのに有用であることが期待される。

20

【0008】

P i mキナーゼはしたがって医薬品開発にとって有用な標的として認められている。非特許文献23；非特許文献24；非特許文献25。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】M i k k e r s ら、N a t u r e G e n e t . 、2002、32、153-159

30

【非特許文献2】S h i n t o ら、O n c o g e n e、1995、11、1729-1735

【非特許文献3】Z i p p o、ら、N a t u r e C e l l B i o l . 、2007、9、932-44

【非特許文献4】S c h a t z、ら、J. E x p. M e d、2011、208、1799-1807

【非特許文献5】C l a u d i o ら、B l o o d、2002、100、2175-86

【非特許文献6】A m s o n ら、P r o c. N a t. A c a d. S c i. , U S A、1989、86、8857-61

【非特許文献7】M i z u k i ら、B l o o d、2003、101、3164-73

40

【非特許文献8】L i ら、C a n c. R e s. 、2006、66、6741-7

【非特許文献9】F u j i i ら、I n t. J. C a n c. 、2005、114、209-18

【非特許文献10】H s i ら、L e u k. L y m p h. 、2008、49、2081-90

【非特許文献11】L i u ら、J. S u r g. O n c o l. 、2010、102、683-88

【非特許文献12】P e l t o l a ら、N e o p l a s i a、2009、11、629-36

【非特許文献13】G o m e z - A b a d ら、B l o o d、2011、118、5517

50

− 27

【非特許文献14】Chenら、Blood、2009、114、4150−57

【非特許文献15】Isaacら、Drug Resis. Updates、2011、14、203−11

【非特許文献16】Hsuら、Cancer Lett.、2012、319、214

【非特許文献17】Mikkersら、Mol. Cell. Biol.、2004、24、6104−15

【非特許文献18】Shenら、Dig. Dis. Sci.、2012、57、1822−31

【非特許文献19】Wangら、J. All. Clin. Immunol.、2012、130、932−44 10

【非特許文献20】Davisら.、 “ Small Molecule Dual Antagonist of Pim 1 and 3 Kinases Ameliorate Experimental Autoimmune Encephalomyelitis ”、26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis、13−16 October 2010、Gothenburg、Sweden、Poster P436

【非特許文献21】Robinsonら、J. Immunol.、2012、188、119. 9 20

【非特許文献22】Yangら、Immunol. 2010、131、174−182

【非特許文献23】Swordsら、Curr. Drug Targets、2011、12(14)、2059−66

【非特許文献24】Merkelら、Exp. Opin. Investig. Drugs、2012、21、425−38

【非特許文献25】Morwickら、Exp. Opin. Ther. Patents、2010、20(2)、193−212

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】 30

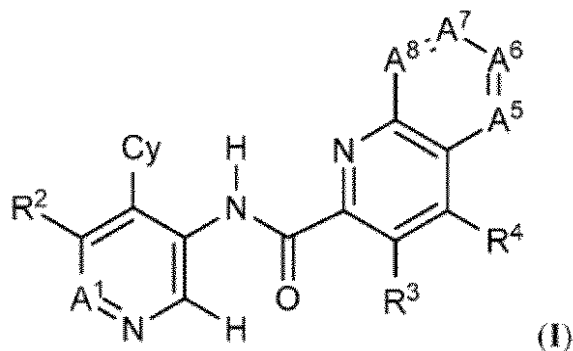
したがって、Pimキナーゼを阻害する新規の化合物が必要とされる。本発明は、例えば、癌及び他の疾患の複数のPimキナーゼの発現または活性に関連する疾患を治療するのに有用なPimキナーゼの新規阻害剤を記載する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、特に、式(I)の化合物を提供し、

【化1】



またはその薬学的に許容される塩を提供し、その変数を以下に定義する。

【0012】

本開示は式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの 50

薬学的に許容可能な担体を含む組成物も提供する。

【0013】

本開示は、患者に治療有効量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、癌及び他の疾患を治療する方法も提供する。

【0014】

1つ以上の実施形態の詳細を以下に記載する。他の特徴、目的及び長所はその記述及び請求項から明白となるだろう。

【発明を実施するための形態】

【0015】

「例えば」及び「〜等」及びその文法的に等価なものについて、用語「及び限定されることなく」は、明示的に記さない限りそれに従うことが理解される。

10

【0016】

単数形「1つの」、及び「その」は本明細書に使用するとき、内容を明白に記さない限り複数の参照物を含む。

【0017】

用語「約」は本明細書に使用するとき、「おおよそ」を意味する（例えば、指示する値の±約10%）。

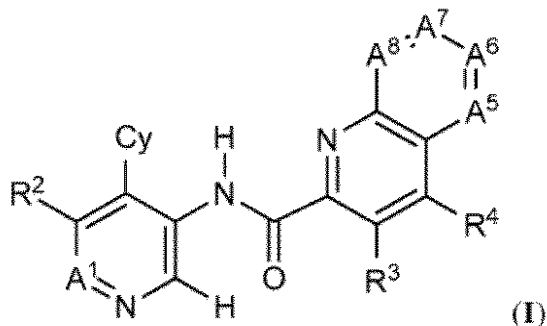
【0018】

I. 化合物

本発明は特に式 (I) の化合物を提供し、

20

【化2】



30

または薬学的に許容される塩を提供し、

【0019】

Cyは、非置換または置換C₃ - 7シクロアルキルまたは非置換または置換4〜10員のヘテロシクロアルキルであり、ヘテロシクロアルキルの環原子は炭素原子及びO、NまたはSから選択される1、2または3個のヘテロ原子から構成され、

【0020】

Cyを形成している置換C₃ - 7シクロアルキルまたは置換4〜10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4または5個の置換基で置換され、それぞれ独立してハロゲン、R^{Cy1}、C₁ - 6ハロアルキル、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、

40

【0021】

各R^{Cy1}は独立してC₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₆ - 10アリール、5〜10員のヘテロアリール、C₃ - 7シクロアルキル及び4〜7員のヘテロシクロアルキルから選択され、それぞれ、独立して非置換または、ハロゲン、R^{Cy2}、C₁ - 6ハロアルキル、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、

50

$\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換される。

【0022】

ここで、各 $\text{R}^{\text{cy}2}$ は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5～10 員のヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル及び 4～7 員のヘテロシクロアルキルから選択され、それぞれ、独立して非置換またはハロゲン、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換され、

10

【0023】

A^1 は N または CR^1 であり、

【0024】

R^1 は H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ であり、及び

20

【0025】

R^2 は、 H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ であり、

30

【0026】

または A^1 と R^2 は組み合わせて、 R^2 が結合されている炭素原子と一緒にあって、5、6 または 7 員の不飽和または 3～7 個の環の炭素原子及びそれぞれ独立して N 、 O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の環のヘテロ原子を含む部分飽和炭素環式または複素環式環を形成し、 A^1 と R^2 の組み合わせによって形成される環は非置換またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$ 及びオキソから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換され、

40

【0027】

R^3 は H 、ハロゲンまたは NH_2 であり、

【0028】

R^4 は H またはハロゲンであり、

【0029】

A^5 は N または CR^5 であり、

【0030】

A^6 は N または CR^6 であり、

50

A^7 はNまたは CR^7 であり、

【0031】

A^8 はNまたは CR^8 であり、

【0032】

ただし、 A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 の0、1または2個はNであり、

【0033】

R^5 はHまたはハロゲンであり、

【0034】

R^6 はHまたはハロゲンであり、

【0035】

R^7 は、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^7 、 $-L^7-Cy^7$ 、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ または $S(O)_2NR^cR^d$ であり、

【0036】

R^7 を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルは、独立して非置換またはそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^bNR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換され、

【0037】

Cy^7 は、非置換または置換 C_{6-10} アリール、非置換または置換5～10員のヘテロアリール、非置換または置換 C_{3-6} シクロアルキルまたは非置換または置換4～7員のヘテロシクロアルキルであり、

【0038】

Cy^7 を形成している置換 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルまたは4～7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 R^{Cy^7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ からそれぞれ独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換され、

【0039】

ここで、各 R^{Cy^7} は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ独立して非置換またはハロゲン、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換され、

【0040】

10

20

30

40

50

L^7 は非置換 C_{1-6} アルキレンまたは F、Cl、CN、OH、O (C_{1-6} アルキル)、 NH_2 、 NH (C_{1-6} アルキル) 及び N (C_{1-6} アルキル) $_2$ から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換される C_{1-6} アルキレンであり、

【0041】

R^8 は、H、ハロゲン、CN または C_{1-6} アルキルであり、

【0042】

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 及び R^{d1} を形成している前記 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルは、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 及び $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されてもよい。

【0043】

または同一の N 原子に結合されている R^{c1} 及び R^{d1} は両方が結合されている N 原子と一緒にあって、4、5、6 または 7 員のヘテロシクロアルキル基または 5 員のヘテロアリール基を形成し、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 及び $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されてもよく、

【0044】

R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} はそれぞれ独立して H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、前記 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 及び R^{d2} を形成している C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員のヘテロシクロアルキル C_{1-3} アルキルはそれぞれ C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で独立して置換されてもよく、

【0045】

または同一の N 原子に結合されている R^{c2} と R^{d2} は、両方が結合されている N 原子と一緒にあって、4、5、6、7 員のヘテロシクロアルキル基または 5 員のヘテロアリール

10

20

30

40

50

基を形成し、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

【0046】

R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} それぞれ独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} を形成している前記 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルは、それぞれ C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されてもよく、

【0047】

または同一のN原子に結合されている R^{c3} 及び R^{d3} は、両方が結合されているN原子と一緒に、4、5、6または7員のヘテロシクロアルキル基または5員のヘテロアリール基を形成し、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

【0048】

R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} はそれぞれ独立してH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及び R^{d4} を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10員のヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルは、それぞれOH、 CN 、アミノ、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル)₂、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

【0049】

または同一のN原子に結合されている R^{c4} と R^{d4} は、両方が結合しているN原子と一緒に、4、5、6または7員のヘテロシクロアルキル基、または5員のヘテロアリール基を形成し、それぞれ、OH、 CN 、アミノ、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、

10

20

30

40

50

N (C₁₋₆ アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル及びC₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

【0050】

R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及びR^{d5}はそれぞれ独立してH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₃ アルキル、5～10員のヘテロアリール-C₁₋₃ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₃ アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル-C₁₋₃ アルキルから選択され、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}及びR^{d5}を形成している前記C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₃ アルキル、5～10員のヘテロアリール-C₁₋₃ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₃ アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル-C₁₋₃ アルキルは、それぞれ、OH、CN、アミノ、NH (C₁₋₆ アルキル)、N (C₁₋₆ アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル及びC₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

10

【0051】

または同一のN原子に結合されているR^{c5}及びR^{d5}は、両方が結合しているN原子と一緒に、4-、5-、6-または7-員のヘテロシクロアルキル基、または5員のヘテロアリール基を形成し、それぞれ、独立してOH、CN、アミノ、NH (C₁₋₆ アルキル)、N (C₁₋₆ アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル及びC₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

20

【0052】

R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}及びR^{d6}はそれぞれ独立してH、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₃ アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁₋₃ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₃ アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル-C₁₋₃ アルキルから選択され、R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}及びR^{d6}を形成している前記C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₃ アルキル、5～10員のヘテロアリール-C₁₋₃ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₃ アルキル及び4～10員のヘテロシクロアルキル-C₁₋₃ アルキルは、それぞれ独立してOH、CN、アミノ、NH (C₁₋₆ アルキル)、N (C₁₋₆ アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル及びC₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

30

【0053】

または同一のN原子に結合されているR^{c6}及びR^{d6}は、両方が結合されているN原子と一緒に、4-、5-、6-または7-員のヘテロシクロアルキル基、または5員のヘテロアリール基を形成し、それぞれ、OH、CN、アミノ、NH (C₁₋₆ アルキル)、N (C₁₋₆ アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル及びC₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されてもよく、

40

【0054】

R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}及びR^{e6}はそれぞれ独立して、H、CNまたはNO₂である。

【0055】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換または置換されたC₃₋₇ シクロアルキルである。

【0056】

50

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換または置換4～10員のヘテロシクロアルキルである。

【0057】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換または置換4～7員のヘテロシクロアルキルである。

【0058】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、その環原子は、炭素原子並びにN、O及びSから選択される1または2個のヘテロ原子から構成される。

【0059】

いくつかの実施形態では、C_yは非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、その環原子は炭素原子及び1または2個の窒素原子から構成される。

【0060】

いくつかの実施形態では、C_yは非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、その環原子は炭素原子及び1個の窒素原子から構成される。

【0061】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換または置換されたピロリジン、ピペリジンまたはアゼパン環である。

【0062】

いくつかの実施形態では、C_yの窒素原子は、C_yと分子の残りとの間に結合を形成する。

【0063】

いくつかの実施形態では、C_yは、3位のアミノ基によって少なくとも置換されたピペリジン-1-イル環である。C_yは例えば、3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニルまたは3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルであってもよい。いくつかの実施形態では、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の3位の炭素原子の立体配置は、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の2位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(S)であり、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の4位の炭素原子が、4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(R)である。C_yは例えば、(3S)-アミノピペリジン-1-イル、(3R, 4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3R, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3R, 4S, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルまたは(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルであってもよい。他の実施形態では、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の3位の炭素原子の立体配置は、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の2位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(R)であり、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の4位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(S)である。C_yは例えば、(3R)-アミノピペリジン-1-イル、(3S, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3S, 4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3S, 4R, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3S, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3S, 4S, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルまたは(3S, 4S, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルであってもよい。

【0064】

いくつかの実施形態では、C_yは非置換である。

【0065】

いくつかの実施形態では、C_yは置換されている。いくつかの実施形態では、C_yは、1、2または3個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態で、C_yは1個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、C_yは2個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、C_yは2個の置換基で置換されている。

【0066】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換であっても、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a 1}、SR^{a 1}、C(O)R^{b 1}、C(O)NR^{c 1}R^{d 1}、C(O)OR^{a 1}、NR^{c 1}R^{d 1}、S(O)R^{b 1}、S(O)NR^{c 1}R^{d 1}、S(O)₂R^{b 1}及びS(O)₂NR^{c 1}R^{d 1}から独立して選択される1または2または3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換であっても、C₁ - 6 アルキル、例えば、メチルまたはエチル、OR^{a 1}、例えば、OH、OMeまたはOEt及びNR^{c 1}R^{d 1}、例えば、NH₂、NHMeまたはNMe₂から独立して選択される1または2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0068】

いくつかの実施形態では、C_yは、非置換であっても、メチル、OH及びNH₂から独立して選択される1または2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0069】

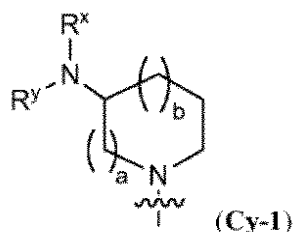
20

いくつかの実施形態で、C_yは1個の置換基で置換することができる。

【0070】

いくつかの実施形態において、C_yは、以下の式の基(C_y-1)であり、

【化3】



30

ここで、

R^xは、H、C₁ - 6 アルキルまたはOC(O)C₁ - 6 アルキルであり、

R^yはHまたはC₁ - 6 アルキルであり、

aは1または2であり、

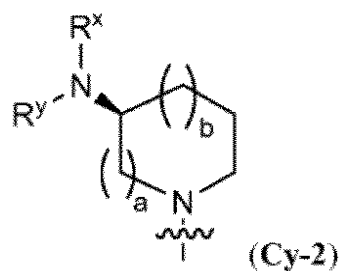
bは0、1または2であり、及び

aとbの合計は1、2または3である。

【0071】

いくつかの実施形態では、C_yは、以下の式の基(C_y-2)であり、

【化4】



40

ここで、R^x、R^y、a及びbは、式(C_y-1)について定義された通りである。

【0072】

50

いくつかの実施形態では、 C_y は (C_{y-1}) または (C_{y-2}) の基であり、 R^x はHである。

【0073】

いくつかの実施形態では、 C_y は式 (C_{y-1}) または (C_{y-2}) の基であり、 R^y はHである。

【0074】

いくつかの実施形態では、 C_y は式 (C_{y-1}) または (C_{y-2}) の基であり、 a は1である。

【0075】

いくつかの実施形態では、 C_y は (C_{y-1}) または (C_{y-2}) の基であり、 b は1である。

【0076】

いくつかの実施形態では、 C_y はアミノ基によって3位で置換されたピペリジン-1-イル環である。 C_y は、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニルまたは3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルであってもよい。

【0077】

いくつかの実施形態では、 C_y を形成しているピペリジン-1-イル環の3位の炭素原子の立体配置は、 C_y を形成しているピペリジン-1-イル環の2位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(S)であり、 C_y を形成しているピペリジン-1-イル環の4位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(R)である。 C_y は例えば、(3S)-アミノピペリジン-1-イル、(3R, 4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3R, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルまたは(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルであってもよい。

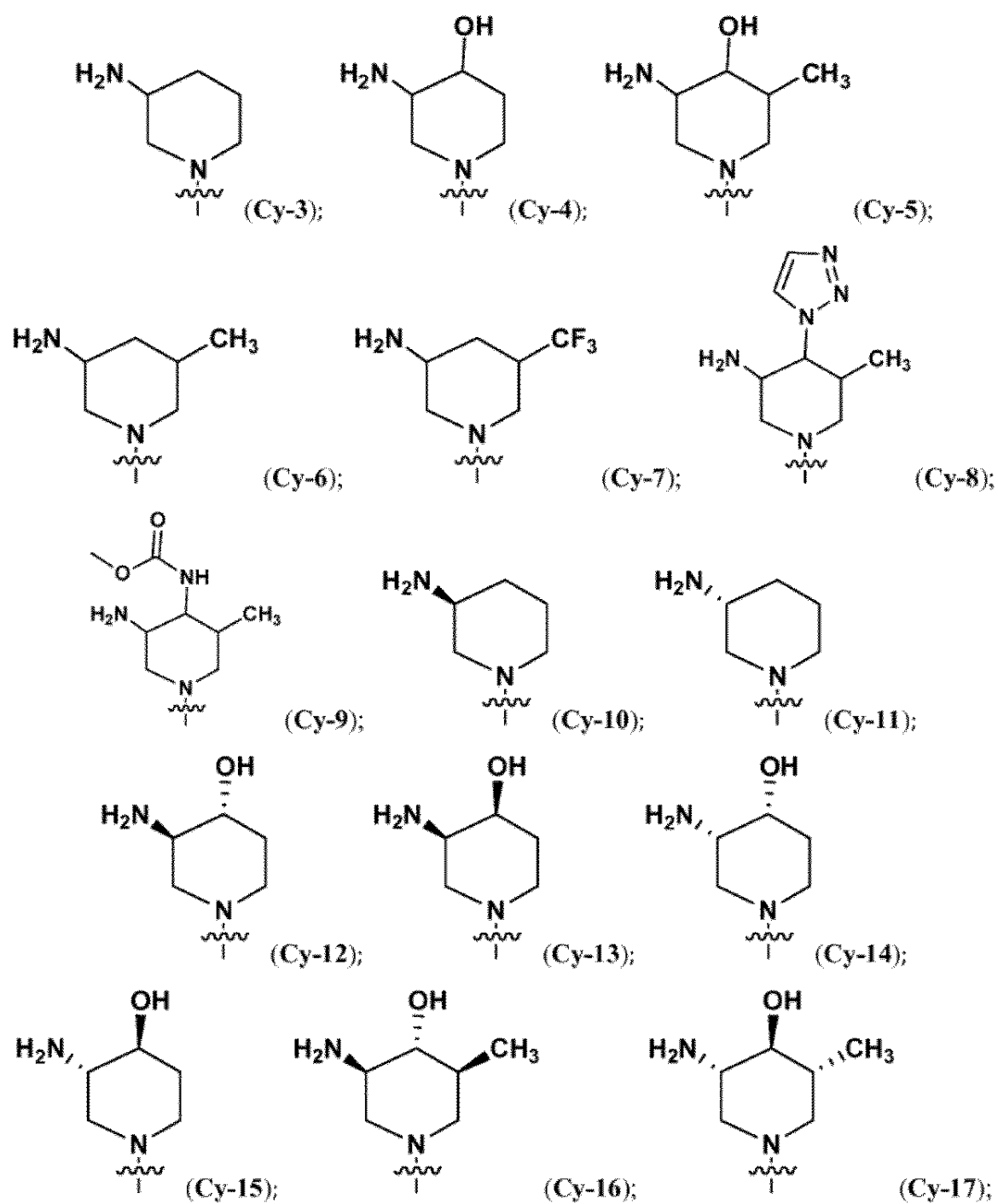
【0078】

いくつかの実施形態では、 C_y を形成しているピペリジン-1-イル環の3位は、 C_y を形成しているピペリジン-1-イル環の2位の炭素原子が、4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(R)であり、 C_y を形成しているピペリジン-1-イル環の4位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(S)である。 C_y は例えば、(3R)-アミノピペリジン-1-イル、(3S, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3S, 4R)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、(3S, 4R, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3S, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、(3S, 4S, 5R)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルまたは(3S, 4S, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニルであってもよい。

【0079】

いくつかの実施形態では、 C_y は以下の基 (C_{y-3}) 、 (C_{y-4}) 、及び (C_{y-5}) のいずれかの基であってもよく、

【化 5】

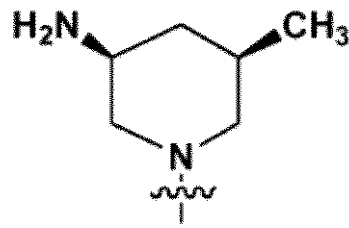


10

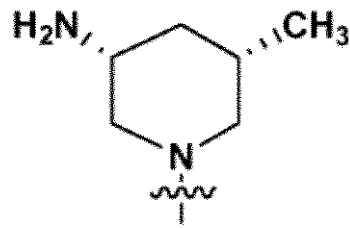
20

30

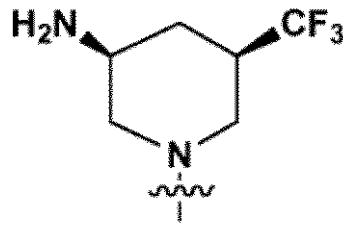
【化 6】



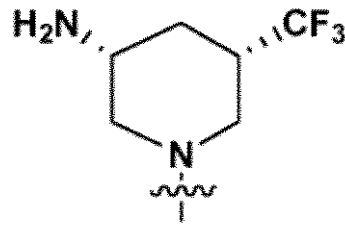
(Cy-18);



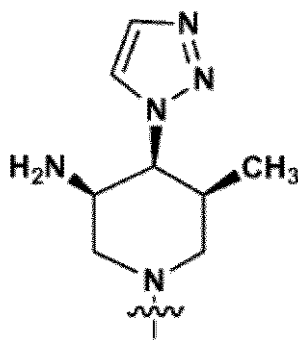
(Cy-19);



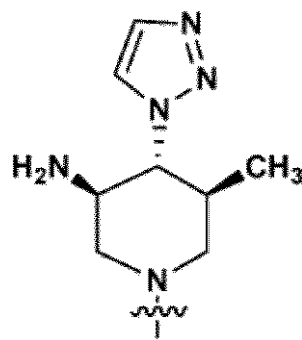
(Cy-20);



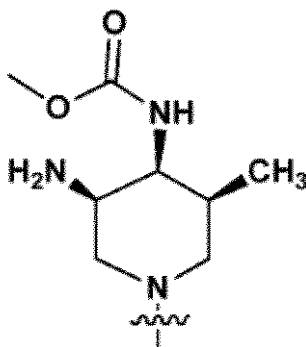
(Cy-21);



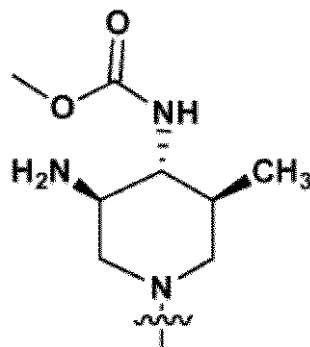
(Cy-22);



(Cy-23);



(Cy-24);



(Cy-25)

【0080】

いくつかの実施形態では、 A^1 はNである。

【0081】

いくつかの実施形態では、 A^1 は CR^1 である。

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ または $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ である。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^1 はH、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルである。

【0084】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^1 はHまたは C_{1-6} アルキルである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^1 はHである。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^1 はメチルまたはエチルである。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ または $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ である。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシである。

【0089】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、F、CN、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシである。

【0090】

20

いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。

【0091】

いくつかの実施形態では、 A^1 と R^2 は組み合わせて R^2 が結合されている炭素原子と一緒に、3～7個の環炭素原子及びそれぞれ独立してN、O及びSから選択される0、1または2個の環のヘテロ原子を含む5、6または7員の不飽和または部分飽和炭素環または複素環を形成し、 A^1 と R^2 の組み合わせによって形成される環は、非置換またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN、 OR^{a2} 、 $OC(O)R^{a2}$ 及びオキシから独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換される。

【0092】

いくつかの実施形態では、 A^1 は CR^1 であり、 R^1 及び R^2 は組み合わせて、非置換または C_{1-6} アルキル、CN、 OR^{a2} 、 $OC(O)R^{a2}$ 及びオキシから独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換される C_{3-5} アルキレンを形成する。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、 A^1 は CR^1 であり、 R^1 及び R^2 は組み合わせて、非置換または OR^{a2} によって置換される C_{3-5} アルキレンを形成する。

【0094】

いくつかの実施形態では、 A^1 は CR^1 であり、 R^1 及び R^2 は組み合わせて、非置換またはOHによって置換される C_{3-5} アルキレンを形成する。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 である。

40

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^3 はハロゲンである。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^3 はFである。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

50

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^4 はFである。

【0102】

いくつかの実施形態では、 A^5 はNである。

【0103】

いくつかの実施形態では、 A^5 は CR^5 である。

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^5 はHである。

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^5 はハロゲンである。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^5 はFである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 A^6 はNである。

【0108】

いくつかの実施形態では、 A^6 は CR^6 である。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^6 はHである。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^6 はハロゲンである。

20

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^6 はFである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 A^7 はNである。

【0113】

いくつかの実施形態では、 A^7 は CR^7 である。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^7 はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ または $S(O)_2NR^cR^d$ であり、 R^7 を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルは、それぞれ、非置換またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換される。

30

40

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^7 はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、 R^7 を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルは、それぞれ、非置換またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 CN 、 OR^a 、 $OC(O)R^b$ 、 NR^cR^d 及び $NR^cC(O)R^b$ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換される。

50

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、H、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、 R^7 を形成する前記 C_{1-6} アルキルは、非置換またはハロゲン、 CN 、 OR^{a3} 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択される1、2または3個の置換基で置換されている。

【0117】

いくつかの実施形態では、 R^7 はH、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、 R^7 を形成している前記 C_{1-6} アルキルは、非置換またはハロゲン、 CN 、 OR^{a3} 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択される置換基で置換されている。

10

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^7 はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $(C_{1-6}$ アルキレン) $-CN$ 、 $(C_{1-6}$ アルキレン) $-OH$ 、 $(C_{1-6}$ アルキレン) $-O(C_{1-6}$ アルキル)または $(C_{1-6}$ アルキレン) $-NR^{c3}R^{d3}$ である。

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^7 はH、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、 CH_2CN 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $C(OH)(CH_3)_2$ 、 $CFCH_3$ または $CH_2N(CH_3)_2$ である。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^7 は Cy^7 である。

20

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^7 は $-L^7-Cy^7$ である。

【0122】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換または置換 C_{6-10} アリール、非置換または置換5～10員のヘテロアリール、非置換または置換 C_{3-6} シクロアルキルまたは非置換または置換4～7員のヘテロシクロアルキルであり、 Cy^7 を形成している置換 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルまたは4～7員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 R^{Cy7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ からそれぞれ独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換され、各 R^{Cy7} は C_{1-6} アルキルであり、そのそれぞれが独立して非置換またはハロゲン、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換される。

30

40

【0123】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換 C_{6-10} アリール、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換される。

50

d^3 からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される C_{6-10} アリールである。

【0124】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換フェニル、またはハロゲン、 R^{Cy^7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されるフェニルであり、各 R^{Cy^7} は C_{1-6} アルキルであり、そのそれぞれ独立して非置換またはハロゲン、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換される。

【0125】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換のフェニル、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されるフェニルである。

【0126】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換フェニルである。

【0127】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は、ハロゲン、 R^{Cy^7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されるフェニルであり、前記各 R^{Cy^7} は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ独立して、非置換またはハロゲン、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換される。

【0128】

いくつかの実施形態では Cy^7 はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$

$^3R^d$ 、 NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)R^b$ 、 NR^c $^3C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c $^3S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^c$ $^3R^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されるフェニルである。

【0129】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換 2、6-ジフルオロフェニル、2-カルバミルフェニル、2-カルバミル-6-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、2-シアノ-6-フルオロフェニルである。

【0130】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換 5~10 員のヘテロアリール、またはハロゲン、 R^{Cy^7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)R^b$ 、 NR^c $^3C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c $^3S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^c$ $^3R^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される 5~10 員のヘテロアリールであり、前記各 R^{Cy^7} は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ独立して非置換またはハロゲン、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)R^b$ 、 NR^c $^3C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c $^3S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^c$ $^3R^d$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換される。

【0131】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は置換 5~10 員のヘテロアリール、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)R^b$ 、 NR^c $^3C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c $^3S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^c$ $^3R^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される 5~10 員のヘテロアリールである。

【0132】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換ピラゾリル、または 1、2 または 3 個の C_{1-6} アルキル置換基で置換されるピラゾリルである。

【0133】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は 1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルである。

【0134】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は非置換 C_{3-7} シクロアルキル、またはハロゲン、 R^{Cy^7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)R^b$ 、 NR^c $^3C(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 NR^c $^3C(=NR^e)$ NR^c $^3R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ $^3R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c $^3S(O)_2R^b$ 及び $S(O)_2NR^c$ $^3R^d$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される C_{3-7}

10

20

30

40

50

$_7$ シクロアルキルであり、各 $R^{C y 7}$ は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ独立して非置換であるか、ハロゲン、 CN 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3$ 、 $R^d 3$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換される。

【0135】

いくつかの実施形態では、 $C y 7$ は非置換 C_{3-7} シクロアルキル、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3$ 、 $R^d 3$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される C_{3-7} シクロアルキルである。

【0136】

いくつかの実施形態では、 $C y 7$ は非置換 C_{3-7} シクロアルキルである。

【0137】

いくつかの実施形態では、 $C y 7$ は非置換 4～7 員のヘテロシクロアルキル、またはハロゲン、 $R^{C y 7}$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3$ 、 $R^d 3$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される 4～7 員のヘテロシクロアルキルであり、各 $R^{C y 7}$ はそれぞれ C_{1-6} アルキルであり、それぞれ独立して非置換またはハロゲン、 CN 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3$ 、 $R^d 3$ からそれぞれ独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換される。

【0138】

いくつかの実施形態では、 $C y 7$ は非置換 4～7 員のヘテロシクロアルキル、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3$ 、 $R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3$ 、 $R^d 3$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換される 4～7 員のヘテロシクロアルキルである。

【0139】

いくつかの実施形態では、 $C y 7$ は、非置換 4～7 員のヘテロシクロアルキルである。

【0140】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 Cy^7 はモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロピラニルである。

【0141】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 は、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イルまたはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである。

【0142】

いくつかの実施形態では、 Cy^7 はピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、オキソピペラジニル、3-オキソピペラジン-1-イル、4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、2-オキソピペリジン-1-イル、オキソモルホリニルまたは3-オキソモルホリン-4-イルである。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、 L^7 は非置換 C_{1-6} アルキレンである。

【0144】

いくつかの実施形態では、 L^7 は CH_2 である。

【0145】

いくつかの実施形態では、 L^7 は、F、Cl、CN、OH、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換される C_{1-6} アルキレンである。

【0146】

いくつかの実施形態では、 L^7 は、CN、OH、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $N(C_{1-6}$ アルキル)₂ から選択される1個の置換基で置換されるか、またはF及びClから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換される C_{1-6} アルキレンである。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、 L^7 は $-CH(OH)-$ である。

【0148】

いくつかの実施形態では、 A^8 はNである。

【0149】

いくつかの実施形態では、 A^8 は、 CR^8 である。

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^8 はHである。

30

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^8 はハロゲンである。

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^8 はFである。

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^8 はCNである。

【0154】

いくつかの実施形態では、 A^5 は CR^5 であり、 A^6 は CR^6 であり、 A^7 は CR^7 であり、 A^8 は CR^8 である。

40

【0155】

いくつかの実施形態では、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0156】

いくつかの実施形態では、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は、 CR^8 である。

【0157】

いくつかの実施形態では、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0158】

50

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0159】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。 10

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。 20

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0166】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0167】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。 30

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0170】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 である。 40

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 はCHである。

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 であり、 C_y は、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリ 50

ジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 、 A^8 は CR^8 、及びCyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

10

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 であり及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば、3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

20

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 は CR^8 であり、Cyは少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

30

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 は CR^8 であり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

40

【0181】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 はH、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピ

50

ペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0182】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 は CR^8 であり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

10

【0183】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 は CR^8 であり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0184】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

20

【0185】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 は CR^8 であり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0187】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 は CR^1 、 A^5 は CR^5 、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 は CR^8 であり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

40

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジーン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジーン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ

50

ピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0189】

いくつかの実施形態では、 R^2 はH、 R^3 は NH_2 、 R^4 はH、 A^1 はCH、 A^5 はCH、 A^6 は CR^6 、 A^7 は CR^7 及び A^8 はCHであり、Cyは、少なくともアミノ基で3位が置換され得るピペリジニル環等のピペリジン-1-イル環であり、例えば3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジニル、3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジニル、または上記のようにその立体異性体のいずれかである。

【0190】

いくつかの実施形態では、任意の1つ以上の R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{d5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} はそれぞれ独立してH及び C_{1-6} アルキルから選択することができる。

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{d5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} はそれぞれ独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択される。

【0192】

いくつかの実施形態では、任意の1つ以上の R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 及び R^{e6} はHとすることができる。

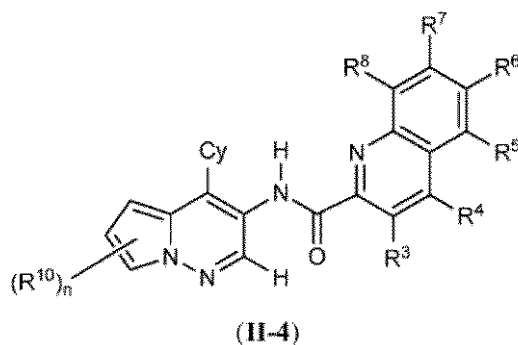
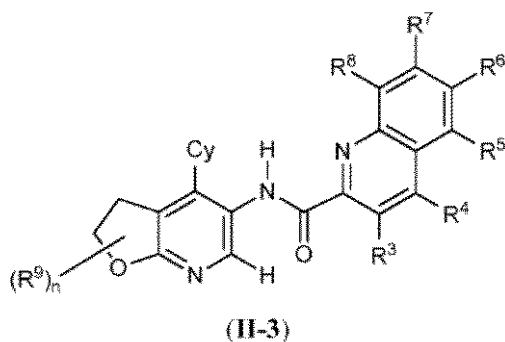
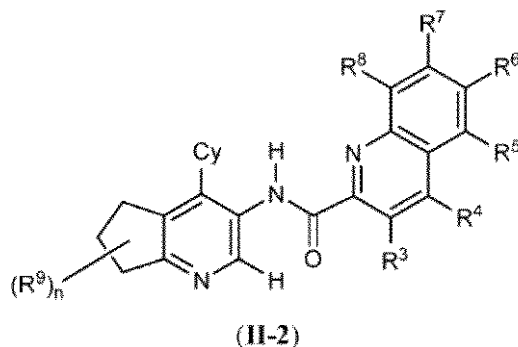
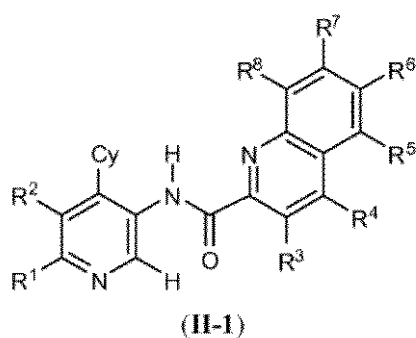
【0193】

いくつかの実施形態では R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 及び R^{e6} はHである。

【0194】

いくつかの実施形態では、式(I)に記載の化合物は、以下の式(II-1)、(II-2)、(II-3) 及び(II-4) のいずれかに記載のものであってもよい。

【化7】



ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及びCyは、上述の式(I) またはその任意の組み合わせに定義され、

【0195】

各 R^9 は独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及びオキソから選択され、

【0196】

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 及び $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ から選択され、

10

【0197】

nは0、1、2または3である。

【0198】

式(II-1)、(II-2)、(II-3)及び(II-4)の化合物のいくつかの実施形態では、nは0である。

【0199】

式a(II-1)、(II-2)、(II-3)及び(II-4)の化合物のいくつかの実施形態では、nは1である。

【0200】

式(I)の化合物は以下の化合物、及び薬学的に許容される塩を含み、以下、

20

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(2,6-ジフルオロフェニル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(2-シアノフェニル)キノリン-2-カルボキサミド、

30

3-アミノ-7-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(2-シアノ-6-フルオロフェニル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-7-[2-(アミノカルボニル)-6-フルオロフェニル]-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

40

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

【0201】

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ブromoキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(シアノメチル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド、

50

- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-ヒドロキシエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-[ヒドロキシ (フェニル) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-フルオロエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(ピロリジン-1-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、 10
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-[(ジメチルアミノ) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(モルホリン-4-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- [4- (3-アミノシクロヘキシル) ピリジン-3-イル] -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- (4- (3-アミノピペリジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、 20
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、 30
- 【0202】**
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -6-メトキシピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -5-シアノピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド 40
- 、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド ;
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1- 50

イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

【0203】

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド；

、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチルピ

10

20

30

40

50

ペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド。

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

メチル [3-アミノ-1- (3- { [(3-アミノ-7-エチルキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-4-イル] カルバメート、

メチル [3-アミノ-1- (3- { [(3-アミノ-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-4-イル] カルバメート、

メチル {3-アミノ-1- [3- ({ [3-アミノ-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-4-イル} カルバメート、

メチル {3-アミノ-1- [3- ({ [3-アミノ-7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-4-イル} カルバメート、及び

メチル {3-アミノ-1- [3- ({ [3-アミノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-4-イル} カルバメート。

【0204】

式(I)の化合物は以下の化合物、及び薬学的に許容される塩を含み、以下、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2, 6-ジフルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-シアノフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) フェニル] -N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-シアノ-6-フルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) -6-フルオロフェニル] -N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ブromoキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(シアノメチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-ヒドロキシエチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-2-カルボキサミド、

【0205】

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-[ヒドロキシ(フェニル)メチル] キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(1-フルオロエチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(ピロリジン-1-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-[(ジメチルアミノ)メチル] キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(モルホリン-4-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] - (7R) -7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] - (7S) -7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- [4- (3-アミノシクロヘキシル) ピリジン-3-イル] -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- [4- ((3S)-3-アミノシクロヘキシル) ピリジン-3-イル] -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- [4- ((3R)-3-アミノシクロヘキシル) ピリジン-3-イル] -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

(S)-3-アミノ-N- (4- (3-アミノピペリジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン

10

20

30

40

50

ー 2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

【0206】

3-アミノ-N- {4- [(3 S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 5-メチルピリジン-3-イル} - 7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 6-メトキシピリジン-3-イル} - 7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 5-シアノピリジン-3-イル} - 7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド。

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

【0207】

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

10

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

20

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

30

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- エチルキノリン-2-カルボキサミド、

メチル [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-1- (3- { [(3-アミノ-7-エチルキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-4-イル] カルバメート、

40

メチル [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-1- (3- { [(3-アミノ-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-4-イル] カルバメート、

メチル { (3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-1- [3- ({ [3-アミノ-7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-4-イル} カルバメート、

メチル { (3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-1- [3- ({ [3-アミノ-7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-4-イル} カルバメート、及び

50

メチル { (3R, 4S, 5S) - 3 - アミノ - 1 - [3 - ({ [3 - アミノ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) キノリン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) ピリジン - 4 - イル] - 5 - メチルピペリジン - 4 - イル } カルバメート。

【0208】

本発明の特定の特徴は、明確にするために、別個の実施形態に記載され、単一の実施形態（実施形態は多重従属形態で記載されるように組み合わせられるよう意図される）を組み合わせ提供することもさらに理解される。逆に、単一の実施形態の文脈で簡潔に記載されている本発明の種々の特徴もまた、別個にまたは適切なサブコンビネーションで提供することもできる。したがって、式（I）の化合物の実施形態として記載された特徴として、任意の適切な組合せで組み合わせることができることが理解される。

10

【0209】

本明細書の様々な箇所において、化合物の特定の特徴は、基または範囲で開示されている。これは特に、当該開示はかかる基及び範囲のメンバーのすべての個々の組み合わせを含むことが意図される。例えば、用語「C₁₋₆ アルキル」は、特にメチル、エチル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキル及びC₆ アルキル（これらに限定されない）を独立して開示することが意図される。

【0210】

用語「n 員の」は、n が整数であるとき、典型的には環形成原子の数が n である部分の環形成原子の数を記載している。例えば、ピペリジニルは、6 員のヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは 5 員のヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6 員のヘテロアリール環であり、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンは 10 員のシクロアルキル基の例である。

20

【0211】

本明細書の様々な箇所で、二価の結合基を定義する変数を記載している。特に、それぞれの結合置換基は、結合置換基の前後の形態の両方を含むことが意図される。例えば、-NR(CR'R')_n- は -NR(CR'R')_n- と -(CR'R')_nNR- の両方を含み、独立してそれぞれの形態を開示することを意図している。構造が結合基を必要とする場合、その基について列挙されているマーカッシュ変数は結合基であることが理解される。例えば、構造が結合基を必要とし、その変数についてのマーカッシュ群の定義が「アルキル」または「アリール」であるとき、「アルキル」または「アリール」は、それぞれ、結合アルキレン基またはアリーレン基を表すことが理解される。

30

【0212】

「置換された」という用語は、原子または原子の基が、別の基に結合した「置換基」として水素を形式的に置換することを意味する。「置換された」という用語は、特に記載がない限り、任意のレベルの置換、例えば、当該置換が許容される場合に、モノー、ジー、トリー、テトラーまたはペンター置換を意味する。置換基は、独立して選択され、置換は、任意の化学的にアクセス可能な位置にあってもよい。所与の原子の置換が原子価によって限定されることが理解されるはずである。「任意に置換された」という語句は、非置換または置換を意味する。「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置換されていることを意味する。1 個の二価の置換基、例えば、オキソは 2 個の水素原子を置換することができる。

40

【0213】

用語「C_{n-m}」は、端点を含む範囲を示し、n 及び m は整数であり、炭素原子の数を示す。例えば、C₁₋₄、C₁₋₆ 等が挙げられる。

【0214】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルキル」は、直鎖または分枝鎖であり得る飽和炭化水素基を意味する。用語「C_{n-m} アルキル」は、n ~ m 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は、形式的に、アルキル基が化合物の残りと結合する点によって置換される 1 つの C-H 結合を伴うアルカンに対応する。いくつかの実施形態では、アルキル基は 1 ~ 6 個の炭素原子、1 ~ 4 個の炭素原子、1 ~ 3 個の

50

炭素原子、または1から2個の炭素原子を含む。アルキル部分の例として、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、例えば、2-メチル-1-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、*n*-ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピル等の高級同族体が挙げられる。

【0215】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に対応する直鎖状または分枝状の炭化水素基を意味する。アルケニル基は、形式的に、アルケニル基が化合物の残りと結合する点によって置換される1つのC-H結合を有するアルケンに対応する。用語「C_{n-m}アルケニル」は、*n*~*m*個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は2~6個、2~4個、または2~3個の炭素原子を含む。アルケニル基の例としては、限定されないが、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*sec*-ブテニル等が挙げられる。

10

【0216】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に対応する直鎖状または分枝状の炭化水素基を意味する。アルキニル基は形式的にアルキル基が化合物の残りと結合する点によって置換される1つのC-H結合を有するアルキンに対応する。用語「C_{n-m}アルキニル」は、*n*~*m*個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基の例として、限定されないが、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は2~6個、2~4個、または2~3個の炭素原子を含む。

20

【0217】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用する用語「アルキレン」は、二価のアルキル結合基を意味する。アルキレン基は、形式的に、アルキレン基が化合物の残りと結合する点によって置換される2つのC-H結合を持つアルカンに対応する。用語「C_{n-m}アルキレン」は、*n*~*m*個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。アルキレン基の例として、限定されないが、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチルプロパン-1, 3-ジイル等が挙げられる。

【0218】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アルコキシ」は、式-O-アルキルの基を意味し、アルキル基は上記で定義した通りである。用語「C_{n-m}アルコキシ」は、アルコキシ基、*n*~*m*個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、*N*-プロポキシ及びイソプロポキシ）、*t*-ブトキシ等が挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

30

【0219】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。

【0220】

本明細書で使用される用語「ハロアルキル」は、1つ以上の水素原子が、ハロゲン原子によって置換されたアルキル基を意味する。用語「C_{n-m}ハロアルキル」は、*n*~*m*個の炭素原子、及び少なくとも1つから最大{2(*n*~*m*)+1}個のハロゲン原子を有するC_{n-m}アルキル基であり、同じであっても異なってもよい。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子はフッ素原子である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、1~6または1~4個の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基として、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅等が挙げられる。いくつかの実施形態には、ハロアルキル基はフルオロアルキル基である。

40

【0221】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ハロアルコキシ」は、式-O-

50

ハロアルキルの基を意味し、ハロアルキル基は上記で定義した通りである。用語「 $C_n - m$ ハロアルコキシ」は、ハロアルコキシ基、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するハロアルキル基を意味する。例示的なハロアルコキシ基として、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は 1 ～ 6、1 ～ 4、または 1 ～ 3 個の炭素原子を有する。

【0222】

用語「アミノ」は、式 $-NH_2$ の基を意味する。

【0223】

用語「カルバミル」は、式 $-C(O)NH_2$ の基を意味する。

【0224】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用する用語「カルボニル」は、 $-C(=O)-$ 基を意味し、 $C(O)$ として記述することもできる。

【0225】

用語「オキシ」は、二価の置換基としての酸素を意味し、カルボニル基を形成し、またはスルホキシドまたはスルホン基、または N -オキシド基を形成するヘテロ原子に結合される。

【0226】

用語「芳香族」は 1 つ以上の芳香族性を有する多価不飽和環を有する炭素環または複素環を意味する（すなわち、 $(4n+2)$ 非局在化 π (パイ) 電子 (n は整数である))。

【0227】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「アリール」は、単環式または多環式（例えば 2、3 または 4 個の縮合環を有する）であってもよい芳香族炭化水素基を意味する。用語「 $C_n - m$ アリール」は $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を意味する。アリール基として、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル等が挙げられる。いくつかの実施形態は、アリール基は 6 ～ 約 20 個の炭素原子、または 6 ～ 約 15 個の炭素原子、または 6 から約 10 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基はフェニルである。

【0228】

用語「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて用い、硫黄、酸素及び窒素から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式芳香族複素環を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、独立して、窒素、硫黄及び酸素から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分に任意の環形成 N は N -オキシドであってもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、炭素原子並びに窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子環員を含む 5 ～ 10 個の環原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5 ～ 6 個の環原子及び窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1 または 2 個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5 員または 6 員のヘテロアリール環である。

【0229】

5 員ヘテロアリール環は、5 個の環原子を有するヘテロアリール基であり、1 つ以上の（例えば、1、2 または 3）の環原子は、独立して N 、 O 及び S から選択される。例示的な 5 員環ヘテロアリールとして、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル及び 1, 3, 4-オキサジアゾリルが挙げられる。

【0230】

6 員ヘテロアリール環は、6 個の環原子を有するヘテロアリール基であり、1 つ以上の

10

20

30

40

50

(例えば、1、2または3)の環原子は、N、O及びSから独立して選択される。例示的な6員環ヘテロアリアルとして、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル及びピリダジニルが挙げられる。

【0231】

用語「シクロアルキル」は、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられ、非芳香族、飽和、単環式、二環式または環化アルキル基とアルケニル基を含む多環式炭化水素環系を意味する。用語「C_{n-m}シクロアルキル」はn~m個の環の員の炭素原子を有するシクロアルキルを意味する。シクロアルキル基は、単環式または多環式(例えば、2、3または4個の縮合環を有する)基及びスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基は、3、4、5、6または7個の環形成炭素原子(C₃₋₇)を有することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3~6個の環員、3~5個の環員、または3~4個の環員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式または二環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、C₃₋₆単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されてもよい。シクロアルキル基はまた、シクロアルキリデンも含む。例示的なシクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ビスクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビスクロ[1.1.1]ペンタニル等が挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。また、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン等のベンゾまたはチエニル誘導体等の、シクロアルキル環と縮合した(すなわち共通した結合を有する)一つ以上の芳香環を有する部分は、シクロアルキルの定義に含まれる。縮合芳香族環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含むあらゆる環形成原子を介して結合することができる。

【0232】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、非芳香族環または環系を意味し、環構造の一部として1つ以上のアルケニレン基を含んでもよく、窒素、硫黄、酸素及びリンから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有し、4~10個の環員、4~7個の環員または4~6個の環員を有する。単環式4、5、6及び7員のヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキルに含まれる。ヘテロシクロアルキル基は単環式または二環式(例えば、2つの縮合または架橋環を有する)環系を含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する単環式基である。ヘテロシクロアルキル基の例として、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、アゼパン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン等が挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、オキソまたはスルフィド(例えば、C(O)、S(O)、C(S)またはS(O)₂等)によって置換することができる。ヘテロシクロアルキル基は環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0~3の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0~2個の二重結合を含む。また、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピン等のベンゾまたはチエニル誘導体等の、ヘテロシクロアルキル環と縮合した(すなわち、共通した結合を有する)1以上の芳香族環を有する部分は、ヘテロシクロアルキルの定義に含まれる。縮合芳香族環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含むあらゆる環形成原子を介して結合することができる。

【0233】

特定の場所では、定義や実施形態は、特定の環(例えば、アゼチジン環、ピリジン環、等)を意味する。特に明記しない限り、これらの環は、原子の原子価を超えない限り、任

10

20

30

40

50

意の環に結合することができる。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置に結合してもよく、アゼチジン-3-イル環は3位に結合される。

【0234】

本明細書に記載の化合物は、非対称であってもよい（例えば一つ以上の立体中心を有する）。特に明記しない限り、鏡像異性体及びジアステレオマー等のすべての立体異性体は意図される。非対称的に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離することができる。光学的に不活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、ラセミ混合物の分割により、または立体選択的合成によって、当該技術分野に周知である。オレフィン、C=N二重結合等の多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、すべての安定した当該異性体が発明に企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が発明され、異性体の混合物として、または分離された異性体として単離することができる。

10

【0235】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野に周知の多数の方法のいずれかによって行うことができる。一つの方法は、光学活性な、塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いる分別再結晶が含まれる。分別再結晶法のための好適な分割剤は、例えば、例えば、D及びL形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、またはβ-カンファースルホン酸等の様々な光学活性カンファースルホン酸等の光学活性酸である。分別結晶化法に好適なその他の分割剤として、立体異性体的に純粋な形態のα-メチルベンジルアミン（例えば、S及びR形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

20

【0236】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムでの溶出により行うことができる。好適な溶出溶媒の組成は当業者によって決定することができる。

【0237】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(R)配置を有する。他の実施形態では、化合物は、(S)配置を有する。複数のキラル中心を有する化合物では、化合物中のキラル中心の各々は、他に示されない限り、独立して、(R)または(S)であってもよい。

30

【0238】

本発明の化合物はまた、互変異性体を含む。互変異性形態は、プロトンの同時移行と一緒に隣接する二重結合を有する単結合の交換から生じる。互変異性形態は、同じ実験式と総電荷を有する異性体プロトン化状態である互変異性体を含む。互変異性体の例として、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及びプロトンがヘテロ環系の2以上の位置を占めることができる環状の形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール及び1H-及び2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は、平衡状態にあるか、または立体的に適切な置換によって1つの形態に固定することができる。

40

【0239】

本発明の化合物はまた、中間体または最終化合物に発生する原子のすべての同位体を含むことができる。同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体にはトリチウム及び重水素が含まれる。

【0240】

本明細書で使用する用語「化合物」は、全ての立体異性体、記載の構造の幾何異性体、互変異性体及び同位体を含むことを意味する。

【0241】

50

全ての化合物、及び薬学的に許容される塩は、水及び溶媒等（例えば、水和物及び溶媒和物）の他の物質と一緒に見つけることができ、または単離することができる。固体状態では、本明細書に記載の化合物及びその塩は、様々な形で発生してもよく、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとる。化合物は、多形体または溶媒和物等の任意の固体形態にあってよく、別途明確に示さない限り、化合物及びその塩の本明細書の参照は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

【0242】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物、またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離された」とは、化合物が少なくとも部分的に、またはそれが形成または検出された環境から実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本発明の化合物に濃縮された組成物を含むことができる。実質的分離は、本発明の化合物の重量またはその塩の重量の少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、または少なくとも約99%を含有する組成物を含むことができる。

10

【0243】

語句「薬学的に許容される」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にある化合物、材料、組成物及び／または剤形を意味するために本明細書で使用され、妥当な利益／リスク比に見合っている。

【0244】

本明細書で使用される表現、「周囲温度」及び「室温」は、当該技術分野で理解され、温度、例えば反応温度、すなわち、大体、反応が行われる部屋の温度例えば、約20℃～約30℃の温度である。

20

【0245】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩を含む。用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物が既存の酸または塩基部分が、その塩形態に変換されることによって修飾される開示の化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例として、限定されないが、ミネラルまたはアミン等の塩基性残基の有機酸の塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリまたは有機塩等が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩として、例えば非毒性の無機または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水または有機溶媒中、または両者の混合物中で、適切な塩基または酸の化学量論量で、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることによって調製することができ、エーテル、酢酸エチル、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はブタノール）、またはアセトニトリル（MeCN中）のような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストはRemington's Pharmaceutical Sciences、17th Ed.、(Mack Publishing Company、Easton、1985)、p. 1418、Berge^r、J. Pharm. Sci.、1977、66(1)、1-19 and in Stahl^r、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、(Wiley、2002)に認められる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、N-オキシド形態を含む。

30

40

【0246】

本明細書中で以下の略語を使用することができる。AcOH（酢酸）、aq.（水性）、atm.（大気）、BOC（t-ブトキシカルボニル）、BOP（（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、Cbz（カルボキシベンジル）、calc.（計算値）、d（ダブレット）、dd（ダブレットのダブレット）、DCM（ジクロロメタン）、DIAD（N,N'-ジイソプロピル アジジカルボン酸）、DIC（N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド）

50

、D I P E A (N, N-ジイソプロピルエチルアミン)、D M F (N, N-ジメチルホルムアミド)、E t (エチル)、E t O A c (酢酸エチル)、F m o c (9-フルオレニルメチルメトキシカルボニル)、g (g)、h (時間) ; H A T U (N, N, N', N'-テトラメチルーO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロリン酸)、H C l (塩酸/塩化水素)、H P L C (高速液体クロマトグラフィー)、H z (ヘルツ)、J (カップリング定数)、K₃ P O₄ (リン酸カリウム)、L C M S (液体クロマトグラフィー-質量分析法)、L i A l H₄ (テトラヒドロアルミン酸リチウム)、m (多重項)、M (モル)、M S (質量分析法)、M e (メチル)、M e C N (アセトニトリル)、M e O H (メタノール)、m g (mg)、分 (分)、m L (mL)、m m o l (mmol)、N (正常)、N a H C O₃ (重炭酸ナトリウム)、N a O H (水酸化ナトリウム)、N a₂ S O₄ (ナトリウム硫酸塩)、N H₄ O H (水酸化アンモニウム)、n M (ナノモル)、N M R (核磁気共鳴分光学)、P d (パラジウム)、p M (ピコモル)、R P-H P L C (逆相高速液体クロマトグラフィー)、t (三重項または第三級)、t-Bu (tert-ブチル)、T F A (トリフルオロ酢酸)、T H F (テトラヒドロフラン)、μ g (マイクロg)、μ L (マイクロリットル)、μ M (マイクロモル)、w t % (重量%)。

【0247】

I I. 合成

【0248】

本発明の化合物は、その塩を含み、周知の有機合成技術を用いて調製することができ、例えば、以下のスキーム等の多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0249】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択することができる適切な溶媒中で行うことができる。適切な溶媒は、反応が行われるときの温度で、出発物質(反応物)、中間体または生成物の実質的に非反応性であることができ、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度の範囲とすることができる温度である。所与の反応は、1つの溶媒または複数の溶媒の混合物中に行うことができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適した溶媒は、当業者によって選択することができる。

【0250】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含むことができる。保護及び脱保護の必要性、及び適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、K o c i e n s k i、P r o t e c t i n g G r o u p s、(T h i e m e、2007) ; R o b e r t s o n、P r o t e c t i n g G r o u p C h e m i s t r y、(O x f o r d U n i v e r s i t y P r e s s、2000) ; S m i t h ら、M a r c h ' s A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y : R e a c t i o n s、M e c h a n i s m s、a n d S t r u c t u r e、6th E d. (W i l e y、2007) ; P e t u r s s i o n ら、" P r o t e c t i n g G r o u p s i n C a r b o h y d r a t e C h e m i s t r y、" J. C h e m. E d u c.、1997、74(11)、1297 ; 及び W u t s ら、P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s、4th E d.、(W i l e y、2006) に記載されている。

【0251】

反応物は、当技術分野に周知の任意の適切な方法に従ってモニターすることができる。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法などの分光手段、(例えば、¹H または ¹³C)、赤外分光法、分光光度法、質量分析法(例えば、UV可視)または、高速液体クロマトグラフィー(H P L C)または薄層クロマトグラフィー(T L C)等のクロマトグラフィー法によってモニターすることができる。

【0252】

以下のスキームは、本発明の化合物を調製することに関連した案内を提供する。当業者

は、スキームに示されている調製は、本発明の種々の化合物を調製するために有機化学の一般的な知識を使用して変更または最適化することができることを理解する。

【0253】

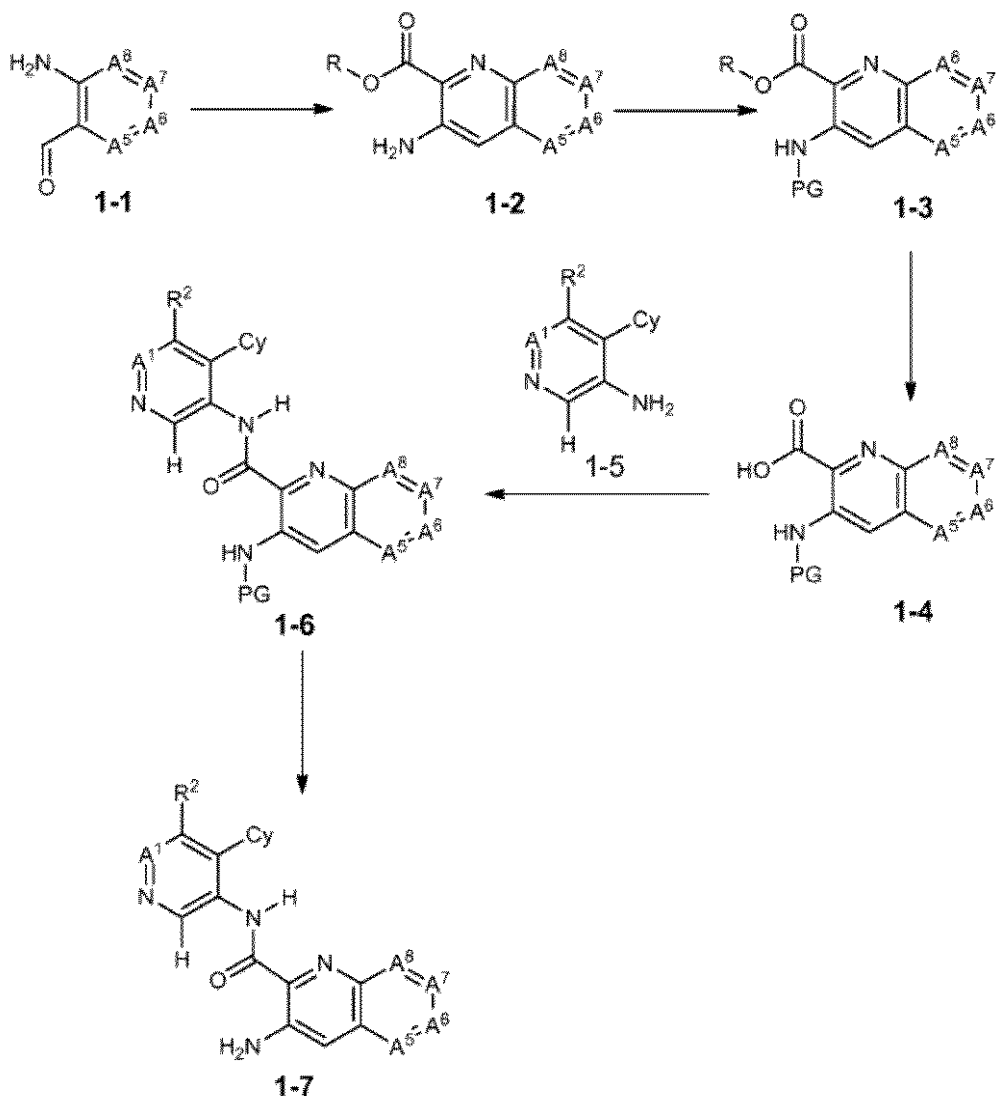
例えばスキーム1に示される工程を使用して式(I)の化合物を調製することができる。スキーム1に示す工程で、適切に置換された2-アミノ置換芳香族カルボキシアリド1-1は、例えば、ピリジンの存在下で適切なアルキルブロモピルビンで加熱することによって、式1-2 (R=アルキル)に変換することができる。式1-2の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、CbzまたはBoc基等の適切な保護基、PGで保護される。Wutsら、Protective Groups in Organic Synthesis、4th Ed. (Wiley、2006)。式1-3の得られた保護エステルは、当業者に周知の標準的なけん化条件下で、対応する酸1-4に加水分解することができる。(Wutsら)。カルボン酸1-4は、式1-6のアミドを形成するアミド結合の形成に適した条件下で、適切に置換されたアミノピリジンまたはアミノピリダジンと反応させることができる。アミド結合を形成するための適切な組み合わせとして、例えば、例えば、in Jones、Amino Acid and Peptide Synthesis、2nd Ed.、Oxford University Press、2002; and Jones、The Chemical Synthesis of Peptides (International Series of Monographs on Chemistry) (Oxford University Press、1994)に説明したように、ペプチド中のアミド結合を形成するために使用される方法が挙げられる。適切なカップリング剤の例は、HATU/DIPEAである。式1-6の化合物の脱保護は、式1-7の化合物をもたらし、式(I)の化合物に対応し、ここで、R³はNH₂であり、R⁴は水素である。化合物1-7の置換は、さらに所望の官能基に変換することができる。

【0254】

10

20

【化 8】



スキーム 1

【0255】

式 (I) の他の化合物は、上述の合成経路を適切に改変することによって調製することができる。例えば、 R^3 はアミノ酸以外である式 (I) に記載の化合物は、当業者に周知の適切な官能基の相互反応によって調製することができる、例えば、Larock、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley、1999)；及びKatritzkyら (Ed.)、Comprehensive Organic Functional Group Transformation

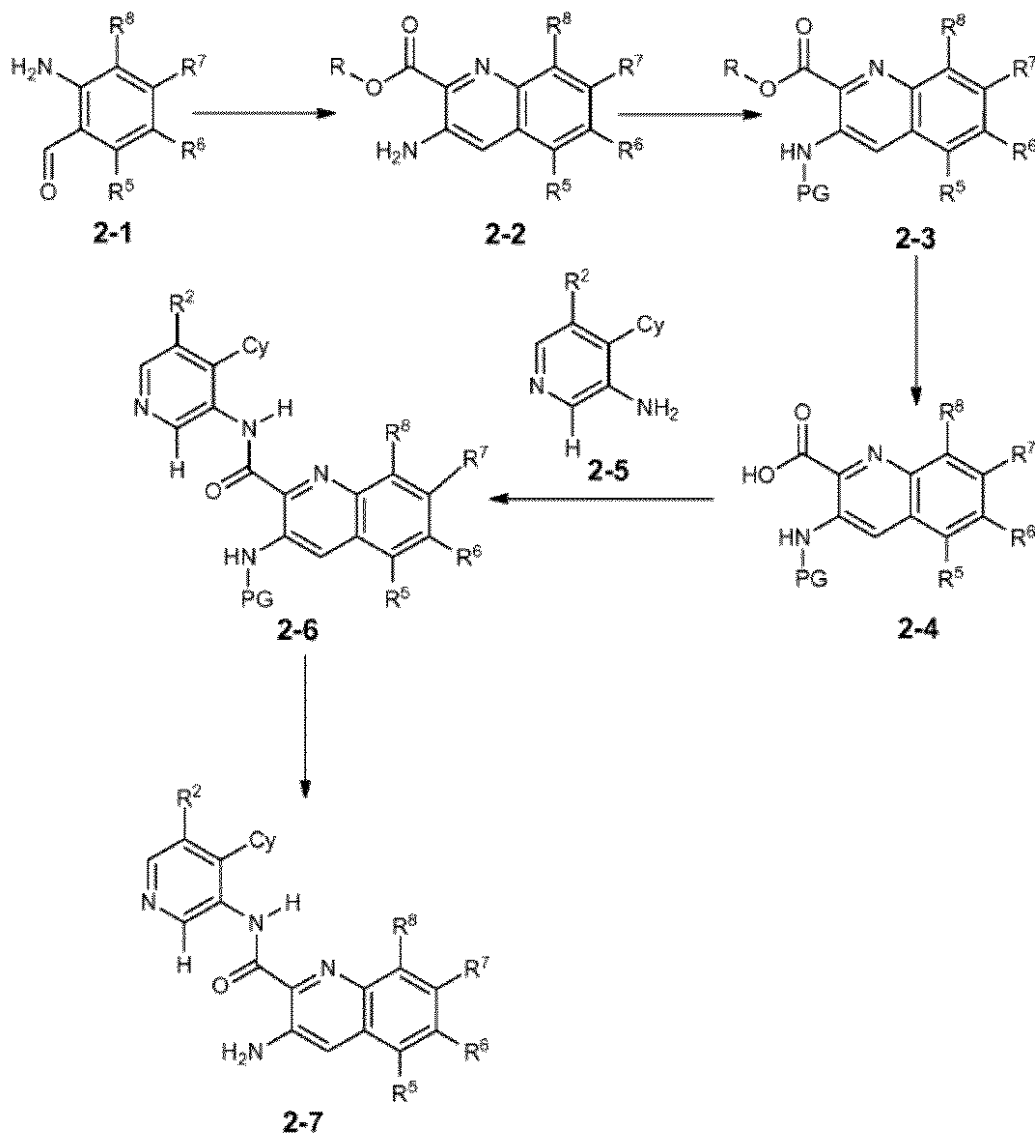
【0256】

スキーム 1 によって示されている合成法は、スキーム 2 に示されるキノリン化合物の合成に適用することができる。ピリジンの存在下で、置換 2-アミノベズアルデヒド 2-1 を、プロモピルビン酸エチルで加熱し、アミノキノリン 2-2 を提供する。適切な保護基 (PG、例えば、Cbz または Boc) でアミノ基を保護した後、得られたエステル 2-3 を対応する酸 2-4 で加水分解し、カップリング条件下で適切に置換されたアミノピリジン 2-5 と反応させ、アミド 2-6 を得て、脱保護し、化合物 2-7 を得ることができ

る。2-7上の置換はさらに、当業者に周知の方法を使用して、最終製品、または合成の工程のいずれかで、所望の官能基に変換することができる。

【0257】

【化9】



スキーム2

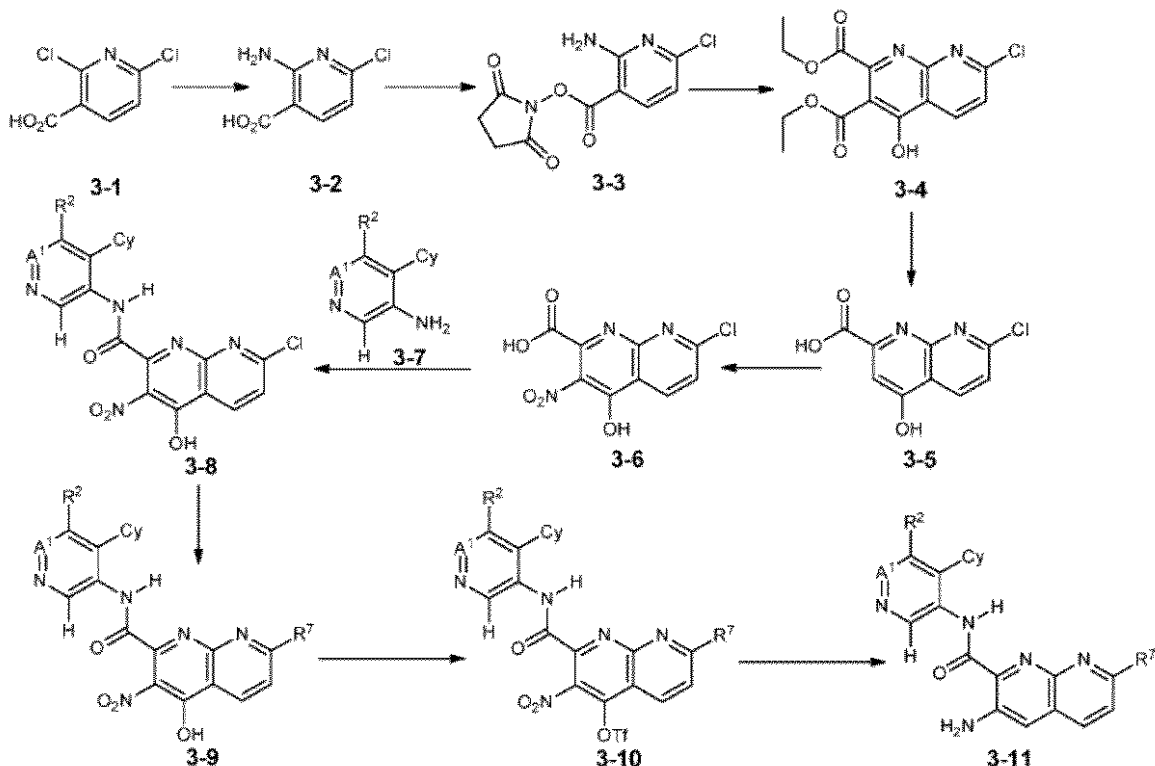
【0258】

式(I)の他の化合物は、スキーム3で説明するように調製することができる。市販の2,6-ジクロロ酢酸3-1は高温で、アンモニアで処理することができ、2-アミノ-6-クロロニコチン酸3-2を得ることができ、カップリング剤(例えば、HATUまたはBOP)及び有機塩基(例えばDIPEA)の存在下で、N-ヒドロキシルスクシンイミドと反応させ、活性化エキステル3-3を得ることができる。化合物3-3をカリウムtert-ブトキシドの存在下で、2-オキソコハク酸ジエチルと反応させ、アザキノリン3-4を得ることができる。酸性条件下(例えば、6N HCl、加熱)で、エステル加水分解及びin situ脱炭酸し、カルボン酸3-5を得る。化合物3-5をニトロ化条件に供し、ニトロ酸3-6を提供し、適切なカップリング試薬(例えば、HATU)の存在下で、適切に置換されたアミノピリジン(またはアミノピリジアジン)3-7と結合することができ、アミド3-8を得ることができる。アミド3-8を適切な官能基相互変換のカップリング反応(例えば、スズキカップリング)に供し、所望のR⁷基を得ることができる。R³はNH₂であり、R⁴はHである式(I)の化合物を形成するために、

得られる式 3-9 の化合物を、対応するトリフラート 3-10 に変換することができ、次に水素化によって、化合物 3-11 に変換することができる。3-11 の置換はさらに、所望の官能基に変換することができる。あるいは、置換基は、当業者に周知の方法、例えば、Larock、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations (Wiley、1999)；及び Katritzky ら (Ed.)、Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon Press 1996) によって記載されているように、全体の合成の任意の段階で修飾することができる。

【0259】

【化10】



スキーム3

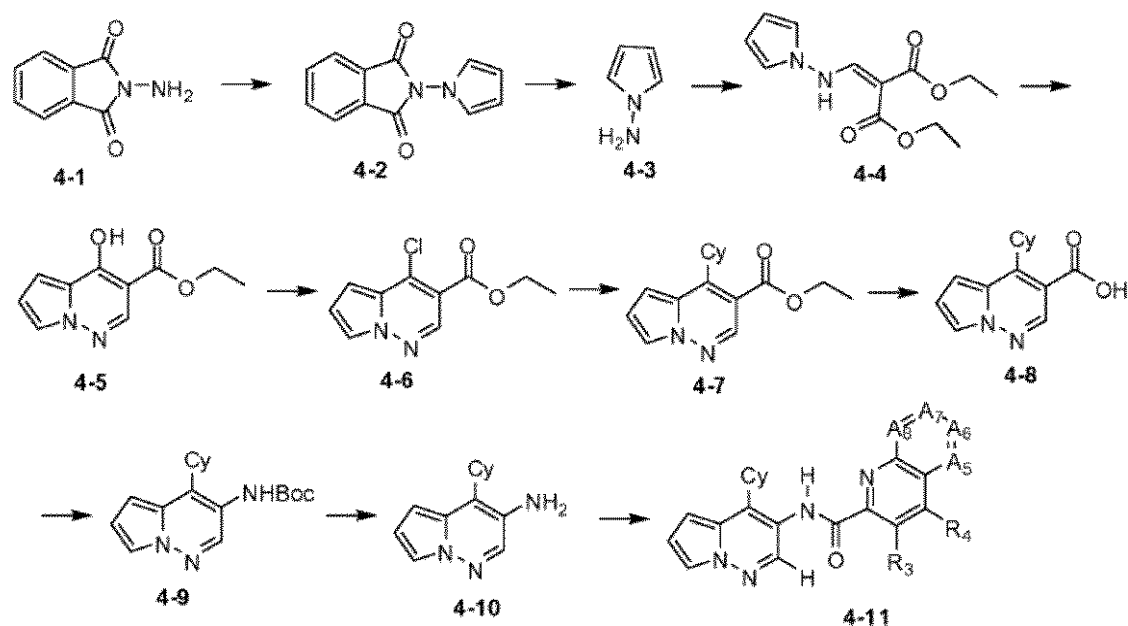
【0260】

式 (I) のさらなる化合物をスキーム 4 に説明されているように合成することができる。市販の N-アミノフタルイミド 4-1 を高温で 2, 5-ジメトキシ THF で処理し、イソインドリンジオン化合物 4-2 を得ることができる。ヒドラジン-水和物で処理したとき、4-2 を加水分解し、1-アミノピロール 4-3 を得ることができる。アミノピロール 4-3 を、マロン酸ジエチル-2- (エトキシメチレン) で縮合反応し、生成エタノールを除去することによって、4-4 に変換することができる。化合物 4-4 を、高温下で、ダウサーム A 等の高沸点溶媒で環化し、ピロロピリダジン化合物 4-5 を生成することができる。化合物 4-5 を POCl_3 と反応させ、対応するクロロピロロピリダジン 4-6 を得ることができる。適切な Cy との 4-6 のカップリングは、直接カップリングまたはブッフバルト・ハートウィッグ反応 (ここで Cy は窒素によってピロロピリダジンに結合される)、またはスズキカップリング (ここで Cy は炭素によってピロロピリダジンに結合される) 等の業者に周知の方法で達成することができる。化合物 4-7 のエステル基のけん化によってカルボン酸 4-8 を得て、次にクルチウス転位によって Boc 保護アミノ化合物 4-9 を得て、Boc 基の脱保護によってアミノピロロピリダジネス 4-10 を得ることができる。最後に、1-4 または 2-4 等の酸と 4-10 のアミドカップリングによって、式 4-11 の所望の化合物を得ることができる。4-11 上の置換はさらに、

当業者に周知の方法を使用して、最終製品、または合成の工程のいずれかで、所望の官能基に変換することができる。

【0261】

【化11】



スキーム4

【0262】

出発材料、試薬及び合成が本明細書に記載されていない中間体は、市販されているか、文献に周知であり、または当業者に周知の方法によって調製することができる。

【0263】

記載の工程は、本発明の化合物を合成することができる排他的方法ではなく、本発明の化合物の合成において、合成有機反応の広範なレパートリーが、潜在的に適用可能であることが理解される。当業者は、適切な合成経路を選択し、実装する方法を知っている。出発材料、中間体及び製品の好適な合成方法は、以下のようにリファレンス源を含む文献を参照することによって識別することができる。Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, ら. (Ed.) Science of Synthesis, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, ら. (Ed.) Comprehensive Organic Functional Group Transformations, (Pergamon Press, 1996); Katritzky, ら. (Ed.); Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky, ら. (Ed.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Pergamon Press, 1984); Katritzky, ら, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, 1996); Smith, ら, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost, ら (Ed.), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Pres

s、1991)。

【0264】

III. 化合物の使用

【0265】

本発明の化合物は、Pimキナーゼファミリーの1つ以上のメンバーの活性を阻害することができ、したがってPimキナーゼの活性に関連する疾患及び障害を治療するのに有用である。本明細書に記載の用途のために、その実施形態を含む本発明の化合物を使用することができる。

【0266】

本発明の化合物は、1つまたは複数のPim1、Pim2及びPim3を阻害することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、重なるPimキナーゼに対して選択的である。「選択的」は、別のPimキナーゼ等の参照キナーゼと比較して、化合物がそれぞれ、より高い親和性または効力を有するPimキナーゼと結合するか、または阻害することを意味する。例えば、化合物は、Pim2及びPim3よりPim1に選択的であることができ、Pim1及びPim3よりPim2に選択的であることができ、またはPim1及びPim2よりPim3に選択的であることができる。いくつかの実施形態では、化合物は、Pimファミリーメンバーのすべてを阻害する（例えば、Pim1、Pim2及びPim3）。いくつかの実施形態では、化合物は、受容体等の他のキナーゼ、Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK及びmTOR等の非受容体Ser/Thrキナーゼ、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFR α R、PDGFR β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2等の受容体Tyroキナーゼ、ならびにSrc、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAKまたはABL等の非受容体Tyroキナーゼより、Pimキナーゼに選択的であることができる。一般に、選択性は少なくとも、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍、または少なくとも約1000倍であることができる。Pim1、Pim2またはPim3キナーゼを阻害する方法は、本発明の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその薬学的に許容されるその塩と、適切な酵素を接触させることを含む。

【0267】

したがって、本開示は、当該治療を必要とする個体に、治療上有効な量または用量の本発明の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物を投与することによって個体（例えば、患者）のPimキナーゼ関連疾患または障害を治療する方法を提供する。本開示はまた、Pimキナーゼ関連疾患または障害の治療に使用するための、本発明またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物の化合物を提供する。また、Pimキナーゼ関連疾患または障害を治療するための医薬の製造における本発明の化合物、またはその実施形態のいずれか、またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0268】

Pimキナーゼ関連疾患は、過剰発現及び／または異常な活性レベルを含む、直接的または間接的にPimキナーゼの発現または活性に関係する任意の疾患、障害または病態を含むことができる。異常な活性レベルは、疾患細胞の活性レベルと、正常、健康な組織または細胞の活性レベルを比較することによって決定することができる。Pimキナーゼ関連疾患も、予防、改善、阻害またはPimキナーゼ活性を調節することにより治療させることができる任意の疾患、障害または病態を含むことができる。いくつかの実施形態では、疾患は一つ以上のPim1、Pim2とPim3の異常な活性または発現（例えば、過剰発現）を特徴とする。いくつかの実施形態では、疾患は、突然変異体Pim1、Pim

2 または P i m 3 を特徴とする。P i m キナーゼ関連疾患は、また、1 つ以上の P i m キナーゼの発現または活性を調節することが有益である任意の疾患、障害または病態を意味することができる。

【0269】

本発明の化合物を用いて治療することができる P i m キナーゼ関連疾患として、癌が挙げられ、特に、P i m キナーゼがアップレギュレートされている癌または癌遺伝子、例えば、M y c または B c l 2 を活性化することを含む。P i m キナーゼ関連疾患として、固形腫瘍、例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭部または頸部の癌、甲状腺癌、グリア芽腫、肉腫、膀胱癌等が挙げられる。P i m キナーゼ関連疾患としてまた、血液癌、例えば、リンパ腫、白血病、急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (再発性非ホジキンリンパ腫、難治性非ホジキンリンパ腫及び再発性濾胞性非ホジキンリンパ腫を含む)、ホジキンリンパ腫及び多発性骨髄腫が挙げられる。

10

【0270】

本発明の化合物を用いて治療することができるの P i m キナーゼ関連疾患はまた、真性多血症 (P V)、本態性血小板血症 (E T)、慢性骨髄性白血病 (C M L) 等の骨髄増殖性疾患を含む。骨髄増殖性疾患は、原発性骨髄線維症 (P M F)、骨髄様化生を伴う骨髄線維症 (M M M)、ポスト真性多血／本態性血小板血症の骨髄線維症 (ポスト P V／E T M F)、ポスト本態性血小板血症の骨髄線維症 (ポスト E T M F) またはポスト真性多血症の骨髄線維症 (ポスト P V M F) であり得る。

20

【0271】

本発明の化合物で治療することができるの P i m キナーゼ関連疾患はまた、自己免疫疾患等の免疫障害も含まれる。免疫障害として、多発性硬化症、関節リウマチ、アレルギー、食物アレルギー、喘息、狼瘡、炎症性腸疾患及び潰瘍性大腸炎が挙げられる。

【0272】

本発明の化合物で治療することができるの P i m キナーゼ関連疾患はアテローム性動脈硬化症も含む。

【0273】

本発明の化合物はまた、血管新生及び腫瘍転移を含む P i m キナーゼが関与する疾患過程を阻害するために使用することができる。

30

【0274】

P i m キナーゼは J A K／S T A T 経路によって調節されるという事実によって、本発明の化合物は、J A K／S T A T シグナル伝達を調節することが有益である疾患を治療するのに有用である。したがって、本発明の化合物を用いて治療することができる他の疾患として、クローン病、過敏性腸症候群、膵炎、憩室症、グレーブス病、若年性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、重症筋無力症、血管炎、自己免疫性甲状腺炎、皮膚炎、乾癬、強皮症、全身性硬化症、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、糸球体腎炎及び真性糖尿病 (I 型) を含む。

40

【0275】

用語「個体」または「患者」は互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む動物を意味し、最も好ましくはヒトである。

【0276】

「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められている組織、系、動物、個体またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を意味する。

【0277】

本明細書で使用するとき、用語「治療すること」または「治療」は、(1) 疾患を阻害

50

する、例えば、疾患、病態または障害の病理または症状を経験または示している個体の疾患、病態または障害を阻害することすなわち、病理及び／または症候をさらに抑止すること）、及び（２）疾患の改善、例えば、疾患の重症度を減少させる等、疾患、病態または障害の病理または症状を経験または示している個体の疾患、病態または障害を改善すること（すなわち、病理及び／または症候をさらに逆転させること）の１つ以上を意味する。一実施形態では、治療することまたは治療は、疾患を発症するリスクを予防または減少させることを含み、例えば、疾患、病態または障害にかかりやすいが、まだ疾患の病理または症状を経験または示していない個体の疾患、病態または障害を発症するリスクを予防または減少させることを含む。

【０２７８】

10

併用療法

【０２７９】

癌細胞の増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受けることができる。したがって、それらが当該状態を治療するために、活性を調節するキナーゼに異なる好みを示す、別のキナーゼ阻害剤を組み合わせることが有用である。複数のシグナル伝達経路（または所定のシグナル伝達経路に関連する複数の生体分子）を標的とすることは、細胞集団で発生する薬剤耐性の可能性を低減し、及び／または治療の毒性を減少させることができる。

【０２８０】

したがって、本発明の P i m 阻害剤は複数のシグナル伝達経路によって影響される癌等の疾患の治療のための１つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用することができる。例えば、本発明の化合物は、癌の治療のために、以下のキナーゼの１つ以上の阻害剤と組み合わせることができ、A k t 1、A k t 2、A k t 3、T G F-β R、P K A、P K G、P K C、C a M-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、M E K K、E R K、M A P K、m T O R、E G F R、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I N S-R、I G F-1 R、I R-R、P D G F α R、P D G F β R、C S F I R、K I T、F L K-I I、K D R / F L K-1、F L K-4、f l t-1、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、c-M e t、R o n、S e a、T R K A、T R K B、T R K C、F L T 3、V E G F R / F l t 2、F l t 4、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h B 2、E p h B 4、T i e 2、S r c、F y n、L c k、F g r、B t k、F a k、S Y K、F R K、J A K、A B L、A L K 及び B-R a f。さらに、本発明の P i m 阻害剤は、P I 3 K、A k t (A k t 1、A k t 2 及び A k t 3 を含む) 及び m T O R キナーゼ等の P I K 3 / A k t / m T O R シグナル伝達経路に関連するキナーゼの阻害剤と組み合わせることができる。

20

30

【０２８１】

本発明の P i m 阻害剤はさらに、例えば、化学療法、放射線照射または外科手術によって、癌を治療する他の方法と組み合わせて使用することができる。化合物は、化学療法薬等の１つまたは複数の抗癌薬と組み合わせて投与することができる。化学療法薬の例として、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化砒素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、b o r t e z o m b i、ボルテゾミブ、ブスルファン点滴、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロランブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサソ、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロンプロピオネート、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシドリン酸、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニール、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、ゴセレリンアセテート、ヒス

40

50

トレリン酢酸塩、イブリツモマブ、チウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ジトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リユープロリドアセテート、レバミゾール、ロムスチン、m e c l o r e t h a m i n e、メグストロールアセテート、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ネララビン、n o f e t u m o m a b、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルクソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スニチニブマレエート、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートが挙げられる。

10

【0282】

本発明のP i m阻害剤はさらに、1つまたはそれ以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制または治療的抗体と組み合わせて使用することができる。

【0283】

複数の薬剤を患者に投与する場合、それらを同時に、連続的に、または組み合わせて（例えば、2つ以上の薬剤について）投与する。

20

【0284】

I V．製剤、剤形及び投与

【0285】

本発明の化合物は、医薬品として用いる場合、医薬組成物の形態で投与することができる。したがって、本開示は、化合物式（I）、またはその薬学的に許容される塩、またはそれらの実施形態のいずれか、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む組成物を提供する。これらの組成物は、医薬分野に周知の方法で調製することができ、示される局所または全身治療及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、目及び鼻腔内、膣及び直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入またはガス注入、気管内または鼻腔内）、経口または非経口であってもよい。非経口投与として、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であり得るか、または例えば、連続灌流ポンプによるものであってもよい。局所投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体及び粉末を含んでもよい。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等が必要または望まれ得る。

30

【0286】

本発明はまた、1つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、活性成分、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に適している。本発明の組成物の製造では、典型的には、賦形剤によって希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態で担体等の中に封入されることによって、活性成分は混合される。賦形剤が希釈剤として働く場合、固体、半固体、または液体材料であってもよく、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トロリーチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中）、軟膏の形態であることができ、例えば、最大10重量%の活性化合物、軟及び硬ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射溶液及び滅菌包装粉末を含む。

40

【0287】

50

製剤の調製では、活性化合物は、その他の成分と混合する前に、適切な粒径を提供するために粉碎することができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは200メッシュ未満の粒径に粉碎することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布を提供するように、粉碎することによって例えば、約40メッシュに調製することができる。

【0288】

本発明の化合物は、錠剤形成及び他の製剤型に適した粒径を得るために、湿式粉碎等の周知の粉碎方法を用いて粉碎することができる。本発明の化合物の微粉化（ナノ粒子）調製は、例えば、国際特許第2002/000196号のように当技術分野に周知の方法によって調製することができる。

10

【0289】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油等の潤滑剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、例えば、安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル等の保存剤、甘味剤及び香味剤を含むことができる。当該分野で周知の手順を用いることにより、患者への投与後に活性成分の放出を迅速に、持続して、または遅延して提供するように、本発明の組成物を製剤化することができる。

20

【0290】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ケイ化微結晶セルロース（SMCC）及び本明細書に記載の少なくとも1つの本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶セルロースは、w/wで約98%の微結晶セルロース及び約2%の二酸化ケイ素を含む。

【0291】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも一つの薬学的に許容される担体を含む徐放性組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1つの成分を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び微結晶性セルロース、ラクトース一水和物及びポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、組成物はさらに、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素を含む。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースはAvicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物は、Fast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、Hydroxypropylmethylcellulose 2208 K4M（例えば、Methocel K4M Premier（商標））及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキシドはポリエチレンオキシドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

30

40

【0292】

いくつかの実施形態では、湿式造粒法は、組成物を製造するために使用される。いくつかの実施形態では、乾式造粒法は、組成物を製造するために使用される。

【0293】

組成物は単位剤形で製剤化することができ、それぞれ用量は、活性成分の約5～約1，

50

000mg (1g) を、より通常では約100mg～約500mgを含む。いくつかの実施形態では、各用量は、活性成分の約10mgを含有する。いくつかの実施形態は、各用量は、活性成分の約50mgを含有する。いくつかの実施形態は、各用量は、活性成分の約25mgを含有する。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳動物について単位用量として適した物理的に別個の単位を意味し、各単位は適切な医薬賦形剤と共に、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含む。

【0294】

医薬組成物を処方するために使用される成分は、高純度のものであり、潜在的に有害な汚染物質を実質的に含まない（例えば、少なくとも国民食グレード、一般的には少なくとも分析グレード、より典型的には少なくとも医薬品グレードで）。特にヒトの消費については、組成物は、米国食品医薬品局の適用される規制に定義された医薬品製造管理及び品質管理基準規格の下、好ましくは製造され製剤化される。例えば、適切な製剤は、滅菌及び／または実質的に等張性及び／または米国食品医薬品局の全ての適正製造基準の規定に完全に準拠していてもよい。

【0295】

活性化合物は、広い用量範囲にわたって有効であり、一般に、治療的有效量で投与される。しかしながら、治療される状態、選択された投与経路、投与する実際の化合物、年齢、体重及び個々の患者の反応、患者の症状の重症度等を含む、関連する状況に応じて、実際に投与される化合物の量は、通常医師によって決定されることが理解される。

【0296】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に応じて変えることができる。医薬組成物の本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの要因に依存して変化させることができる。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のための化合物の約0.1～約10%w/vを含む水性生理緩衝溶液で提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり約1µg/kg体重～約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg体重～約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の進行のタイプと程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤化、及びその投与経路等の変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量反応曲線から外挿することができる。

【0297】

錠剤等の固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体予備処方組成物を形成するために、薬学的賦形剤と混合される。均質なこれらの予備処方組成物に言及する場合、組成物が容易に、錠剤、ピル及びカプセル等の等しく有効な単位剤形に細分することができるように、典型的には、活性成分を組成物全体に均一に分散させる。この固体予備処方を、例えば本発明の活性成分の約0.1～約1000mgを含有する上記のタイプの単位剤形に細分する。

【0298】

本発明の錠剤または丸剤は被覆され、あるいは、持効性作用の利点を与える剤形を提供するように配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分及び外部投与成分を含むことができ、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。2つの成分は、胃での崩壊に抵抗し、内部成分が十二指腸に無傷で通過し、または放出を遅延するように機能する腸溶性層によって分離することができる。様々な材料をかかると腸溶性層またはコーティングに使用することができ、材料としてポリマー酸とセラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどの材料とポリマー酸の混合物が挙げられる。

【0299】

本発明の化合物及び組成物が、経口または注射による投与のに導入することができる液体形態として、水溶液、適切な風味のシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴ

10

20

30

40

50

マ油、ココナツ油または落花生油等の食用油を伴う風味のあるエマルジョン、ならびにエリキシル剤及び類似の医薬ビヒクルが挙げられる。

【0300】

吸入または吹送のための組成物として、薬学的に許容される水性または有機溶媒、またはそれらの混合物、ならびに粉末中の溶液及び懸濁液が挙げられる。上記で説明したように、液体または固体組成物は、適切な薬学的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身作用のために経口または鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧することができる。噴霧された溶液は、噴霧器から直接呼吸してもよく、または噴霧器をフェイスマスク、テント、または間欠的陽圧呼吸機に取り付けることができる。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから、経口または経鼻投与することができる。

10

【0301】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含むことができる。いくつかの実施形態では、軟膏は、水と例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン等から選択される1つ以上の疎水性担体を含有することができる。クリームのカリヤ組成物は、グリセロールと1つ以上の他の成分と組み合わせて、水に基づくことができ、例えば、グリセリンモノステアリン酸、PEG-グリセリンモノステアリン酸及びセチルステアリルアルコールである。ゲルは、例えば、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース等の他の成分と適切に組み合わせて、イソプロピルアルコールと水を用いて製剤化することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は、本発明の化合物の少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2または少なくとも約5重量%を含む。局所製剤は、適切にチューブの中に包装することができ、例えば、100gであり、選択した徴候、例えば、乾癬または他の皮膚病態の治療のための指示に関連していてもよい。

20

【0302】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療等の投与の目的、患者の状態、投与方法等に依存して変化する。治療適用では、組成物は、治療または少なくとも部分的に疾患及びその合併症の症状を阻止するのに十分な量で、疾患にすでに罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される疾患状態に依存し、及び疾患の重症度、年齢、体重及び患者の一般的な状態等の要因に依存してかかりつけ医師の判断による。

30

【0303】

患者に投与される組成物は、上述の医薬組成物の形態であってよい。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌されるか、または滅菌濾過してもよい。水溶液はそのまま使用するためにパッケージ化する、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥調製は、投与前に滅菌水性担体と混合される。化合物調製物のpHは、典型的に、3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。前述の賦形剤、担体または安定剤の特定の使用は、医薬的塩の形成をもたらすことが理解される。

【0304】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に応じて変えることができる。医薬組成物の本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの要因に依存して変化させることができる。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のための化合物の約0.1~約10%w/vを含む水性生理緩衝溶液で提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり約1µg/kg体重~約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害の進行のタイプと程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤化、及びその投与経路等の変数に依存する可能性がある。有効用量は、*in vitro*または動物モデル試験系に由来する用量反応曲線から外挿することが

40

50

できる。

【0305】

V. 標識化合物及びアッセイ方法

【0306】

本発明の化合物は、さらに、正常及び異常組織におけるキナーゼシグナル伝達を含む生物学的プロセスの研究に有用であり得る。したがって、本発明の別の態様は、標識された本発明の化合物（放射標識、蛍光標識等）に関係し、ヒトを含む組織サンプルでのPimキナーゼの局在化及び定量するため、及び標識化合物の結合の阻害によるPimキナーゼのリガンドを同定するために、イメージング技術だけでなく、*in vitro*及び*in vivo*の両方のアッセイに有用である。したがって、本発明は、当該標識された化合物を含むPimキナーゼアッセイを含む。

10

【0307】

本発明はさらに、本発明の同位体標識化合物を含む。「同位体的に」、または「放射標識された」化合物は、本発明の化合物であり、1つ以上の原子は、自然に認められる（すなわち、自然発生する）原子質量や質量数の異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられ、または置換される。本発明の化合物に組み込むことができる適切な放射性核種として、これらに限定されないが ^3H （トリチウムについてはTとも書かれている）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が挙げられる。インスタント放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、放射性標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、*in vivo*のPimキナーゼ標識及び競合アッセイについて、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S を組み込む化合物は、一般的に最も有用である。放射性イメージング用途については、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が一般的に最も有用である。

20

【0308】

「放射標識された」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込んでいる化合物であると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及び ^{82}Br からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、1、2もしくは3個の重水素原子を組み込んでいる。有機化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法は、当該分野に周知である。

30

【0309】

特に、本発明の標識化合物は、化合物を同定及び／または評価するためのスクリーニングアッセイに使用することができる。例えば、標識される新規に合成または同定された化合物（すなわち標識された試験化合物）は、Pimキナーゼと接触するとき、標識の追跡を介して、その濃度の変化を監視することにより、Pimキナーゼを結合する能力について評価することができる。例えば、試験化合物（標識された）は、Pimキナーゼに結合することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を減少させるその能力について評価することができる。したがって、Pimキナーゼへの結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、直接その結合親和性と相関する。逆に、いくつかの他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識し、試験化合物は標識しない。したがって、標準化合物と試験化合物間の競合を評価するために、標識標準化合物の濃度を監視し、試験化合物の相対的結合親和性を確認する。

40

【0310】

VI. キット

【0311】

本開示はまた、有用な医薬キットを含み、例えば、癌等のPimキナーゼ関連疾患または障害の治療または予防において、治療有効量の式(I)の化合物、またはその実施形態のいずれかを含む医薬組成物を含む1つ以上の容器を含む。当該キットはさらに、例えば1つ以上の薬学的に許容される担体、追加の容器等の1つ以上の様々な従来の医薬キット

50

成分を含むことができ、当業者に容易に明らかになる。説明書は、挿入してまたはラベルとしてのどちらかであり、投与される成分の量、投与のガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示し、キットに含めることもできる。

【0312】

本発明は特定の実施例によりさらに詳細に説明する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる方法においても本発明を限定するものではない。当業者は、本質的に同じ結果を得るために変更または修正することができる種々の重要でないパラメータを容易に認識する。実施例の化合物は、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイに従って、Pim-キナーゼ阻害剤であることが認められている。

【実施例】

【0313】

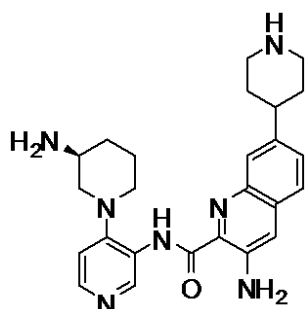
本発明の化合物のための実験手順を以下に示す。調製された化合物のいくつかのオープンアクセス分取LC-MS精製は、Waters mass directed fractionation systems上で行った。これらのシステムの動作のための基本的な機器設定、プロトコル及び制御ソフトウェアは、文献に詳細に記載されている。例えば、Blom, “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Comb. Chem., 2002, 4, 295-301; Blomら, “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, J. Comb. Chem., 2003, 5, 670-83; and Blomら, “Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, J. Comb. Chem., 2004, 6, 874-883を参照のこと。

【0314】

実施例1

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル}-7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

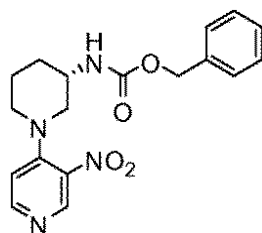
【化12】



【0315】

ステップ1: [(3S)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化13】



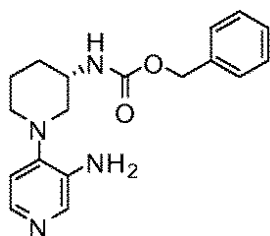
【0316】

4-クロロ-3-ニトロピリジン (Aldrich、1.373 g、8.660 mmol) 及びベンジル (3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート (Mol Bridge、2.077 g、8.865 mmol) 含む20 mLのマイクロ波バイアルに、1-ブタノール (10.0 mL) を加え、次にDIPEA (1.836 g、14.20 mmol) を加えた。混合物を130℃で1時間マイクロ波照射した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残査をシリカゲル (DCM中の0~30%のMeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として副題化合物 (2.96 g、96%) を得た。 $C_{18}H_{21}N_4O_4$ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値： $m/z = 357.2$ ；実測値357.1。

【0317】

ステップ2：[(3S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化14】



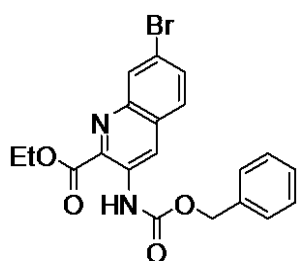
【0318】

AcOH (36.00 mL、633.2 mmol) 中の[(3S)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (2.96 g、8.30 mmol) の溶液に、鉄粉 (2.703 g、48.40 mmol) を加え、次に水 (5.00 mL、278 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。EtOAc (100 mL) を得られた残査に加えた。混合物を珪藻土 (CELITE (登録商標)) のパッドで濾過した。珪藻土パッドを10重量%の水性 K_3PO_4 (150 mL) 及びEtOAc (100 mL) で洗浄した。有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた残査をシリカゲル (DCM中0~20%のMeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、灰白色の固体 (2.24 g、83%) として、副題化合物を得た。 $C_{18}H_{23}N_4O_2$ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値： $m/z = 327.2$ ；実測値327.2。

【0319】

ステップ3：3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル

【化15】



【0320】

ピリジン (727.5 mg、9.197 mmol) をDCM (10.0 mL) 中のエチル3-アミノ-7-ブロモキノリン-2-カルボキシレート (Ark Pharm、1069 mg、3.622 mmol) の溶液に加えた。混合物を-10℃に冷却した。DCM (5.0 mL) 中のクロロギ酸ベンジル (816.5 mg、4.547 mmol) の溶液を、溶液にゆっくりと添加した。反応混合物を室温に温めた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、 $NaHCO_3$ (100 mL) の飽和水

10

20

30

40

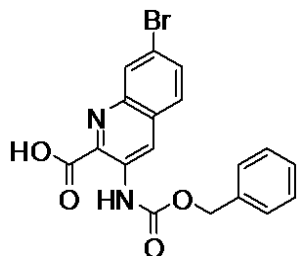
50

溶液、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル（ヘキサン中0～50%のEtOAc）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体（1.54 g、99%）として、副題化合物を得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_4$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）についてのLCMS計算値： $m/z = 429.0$ ；実測値429.0。

【0321】

ステップ4：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸

【化16】



10

【0322】

エチル 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボキシレート（887.5 mg、2.067 mmol）及び K_3PO_4 （1494 mg、7.038 mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（10.0 mL）を加え、次に水（10.0 mL）を加えた。混合物を100℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水（50 mL）で希釈した。AcOH（1313 mg、21.86 mmol）のpHを5に調整した。混合物をEtOAc（50 mLを3回）で抽出した。1つにまとめた有機層を、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル（DCM中の0～15%のMeOH）上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として副題化合物（632.0 mg、76%）を得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_4$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）についてLCMS計算値： $m/z = 401.0$ ；実測値401.0。

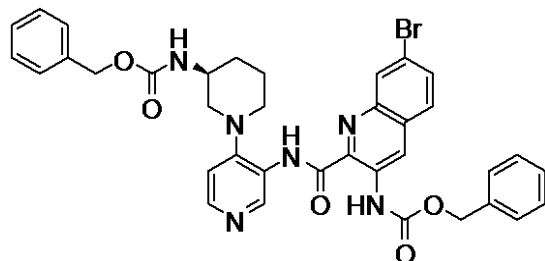
20

【0323】

ステップ5：[(3S) -1- (3- { [(3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

30

【化17】



40

【0324】

3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸（632.0 mg、1.575 mmol）、[(3S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル（559.9 mg、1.715 mmol）及びHATU（1822 mg、4.792 mmol）の混合物に、DMF（15.0 mL）を加え、DIPEA（1854 mg、14.34 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残査をEtOAc（100 mL）に溶解し、ブライン（100 mLを2回）で洗浄し、 Na_2SO_4 （100 mL）で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル（DCM中0～10% MeOH）でフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物（912.7 mgを、82%

50

を得た。 $C_{36}H_{34}BrN_6O_5$ ($M+H$)⁺ についての LCMS 計算値： $m/z = 709.2$ ；実測値 709.1。

【0325】

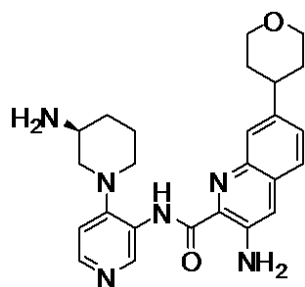
ステップ6：3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

磁気攪拌棒を備えたねじ蓋付きバイアルに、[(3S)-1-(3-{[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ブロモキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル (56.4 mg、0.0795 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸ベンジル (Ark Pharm, 48.2 mg、0.140 mmol)、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (Aldrich, 3.2 mg、0.0041 mmol) 及び K_3PO_4 (53.4 mg、0.252 mmol) を加えた。バイアルをテフロン(登録商標)系セプタムで密封し、その後、排気し、窒素を3回充填した。1,4-ジオキサン(1.00 mL)をシリンジ経由で加え、脱酸素水(0.50 mL)を加えた。混合物を60℃で1時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物(MeCNで溶出した)シリカゲルプラグを通して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をMeOH(4.0 mL)に溶解し、10重量%のパラジウム炭素(43.4 mg、0.0408 mmol)を加えた。混合物を15時間水素下、室温(1 atm.)で攪拌した。次いで、反応混合物を珪藻土(MeOHで溶出)のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を(30 mL/分の流量で、0.05% TFAを含むMeCN中/水の勾配で溶出する、XBridge(商標) C18 カラム) RP-HPLCを用いて精製し、黄色固体として表題化合物テトラキストリフルオロ酢酸塩を得た(13.1 mg、18%)。 $C_{25}H_{32}N_7O$ ($M+H$)⁺ について LCMS 計算値： $m/z = 446.3$ ；実測値 446.2。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.75 (s、1H)、8.98 (s、1H)、8.97-8.90 (m、1H)、8.84-8.69 (m、1H)、8.43 (d、J=6.6 Hz、1H)、8.31 (s、2H)、7.74-7.65 (m、2H)、7.56 (s、1H)、7.45-7.38 (m、2H)、3.88-3.76 (m、1H)、3.59-3.46 (m、2H)、3.43 (d、J=11.5 Hz、2H)、3.36-3.25 (m、2H)、3.13-3.03 (m、2H)、3.03-2.95 (m、1H)、2.12-2.03 (m、3H)、2.03-1.95 (m、1H)、1.94-1.81 (m、2H)、1.81-1.65 (m、2H) ppm。

【0326】

実施例2

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド
【化18】



【0327】

表題化合物を4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸ベンジルの代わりに、

10

20

30

40

50

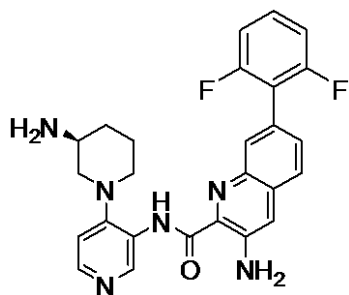
3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルを使用して、実施例1（ステップ6）と類似の手順によって調製した。粗生成物をRP-HPLC（30 mL／分の流量で0.1% NH₄OHを含有するMeCN／水の勾配で溶出するXBridge（商標）C18カラム）を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₅H₃₁N₆O₂（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z = 447.2；実測値447.2。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）δ 9.42（s、1H）、8.27（d、J = 5.3 Hz、1H）、7.72-7.64（m、2H）、7.54（s、1H）、7.46（d、J = 8.6 Hz、1H）、7.17（d、J = 5.3 Hz、1H）、6.84（s、2H）、4.07-3.91（m、2H）、3.60-3.45（m、2H）、3.24-3.12（m、3H）、3.10-3.03（m、1H）、2.95-2.86（m、1H）、2.74-2.66（m、1H）、2.02-1.76（m、5H）、1.77-1.64（m、2H）、1.34-1.20（m、1H）ppm。

【0328】

実施例3

3-アミノ-N-〔4-〔（3S）-3-アミノピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕-7-（2, 6-ジフルオロフェニル）キノリン-2-カルボキサミド

【化19】



【0329】

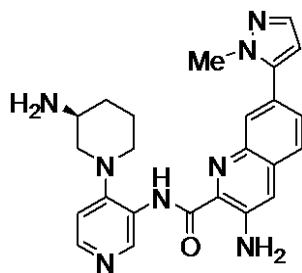
4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸ベンジルの代わりに、2, 6-ジフルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（Comb i - B l o c k s）を使用して、実施例1（ステップ6）と類似の方法によって表題化合物を調製した。粗生成物をRP-HPLC（30 mL／分の流量で0.1% NH₄OHを含有するMeCN／水の勾配で溶出するXBridge（商標）C18カラム）を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₆H₂₅F₂N₆O（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z = 475.2；実測値475.2。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ 9.39（s、1H）、8.27（d、J = 5.3 Hz、1H）、7.97（s、1H）、7.83（d、J = 8.7 Hz、1H）、7.61（s、1H）、7.57（d、J = 9.9 Hz、1H）、7.51（dd、J = 7.4、6.5 Hz、1H）、7.29（t、J = 8.2 Hz、2H）、7.15（d、J = 5.3 Hz、1H）、7.07（s、2H）、3.26-3.12（m、1H）、3.13-2.99（m、2H）、2.65（d、J = 6.0 Hz、1H）、2.47-2.41（m、1H）、1.96-1.74（m、3H）、1.20（s、1H）ppm。

【0330】

実施例4

3-アミノ-N-〔4-〔（3S）-3-アミノピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）キノリン-2-カルボキサミド

【化 2 0】



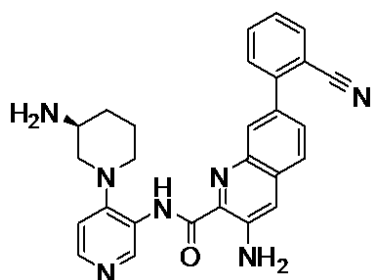
4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸ベンジルの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (Aldrich) を使用して、実施例 1 (ステップ 6) と類似の方法によって表題化合物を調製した。粗生成物を RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₄H₂₇N₈O (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 443.2; 実測値 443.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H)、8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.08 (s, 2H)、6.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.24-3.15 (m, 1H)、3.15-2.99 (m, 2H)、2.74-2.63 (m, 1H)、2.46-2.39 (m, 1H)、1.94-1.76 (m, 3H)、1.30-1.12 (m, 1H) ppm。

【0331】

実施例 5

3-アミノ-N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (2-シアノフェニル) キノリン-2-カルボキサミド

【化 2 1】



【0332】

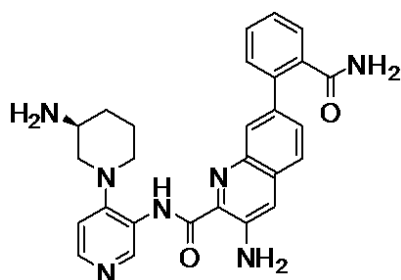
4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸ベンジルの代わりに、2-シアノフェニルボロン酸ピナコールエステルを使用して (Aldrich)、実施例 1 (ステップ 6) と類似の方法によって表題化合物を調製した。粗生成物を RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₇H₂₆N₇O (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 464.2; 実測値 464.2。

【0333】

実施例 6

3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) フェニル] -N- {4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド

【化 2 2】



【0 3 3 4】

10

表題化合物を 3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(2-シアノフェニル) キノリン-2-カルボキサミド (実施例 5) の調製中に、副生成物として単離した。表題化合物の純粋な試料を、黄色の固体として得て、次に RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (登録商標) C18 カラム) を使用して精製した。C₂₇H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 482.2; 実測値 482.2。

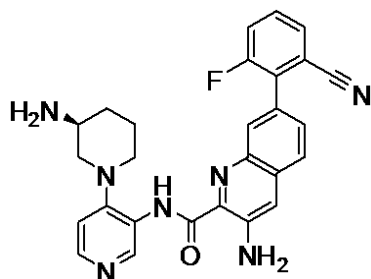
【0 3 3 5】

実施例 7

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(2-シアノ-6-フルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド

20

【化 2 3】



30

【0 3 3 6】

4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸ベンジルの代わりに、2-フルオロ-6-シアノフェニルボロン酸ピナコールエステル (Comb i-Block s) を使用して、実施例 1 (ステップ 6) と類似の方法によって表題化合物を調製した。粗生成物を RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₇H₂₅FN₇O (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 482.2; 実測値 482.2。

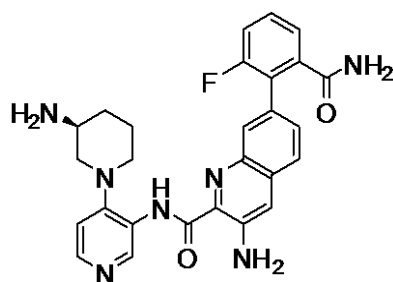
【0 3 3 7】

40

実施例 8

3-アミノ-7-[2-(アミノカルボニル)-6-フルオロフェニル]-N-{4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド

【化 2 4】



【0 3 3 8】

10

表題化合物を、3-アミノ-N- {4- [(3 S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(2-シアノ-6-フルオロフェニル)キノリン-2-カルボキサミド (実施例 7) の調製中に、副生成物として単離した。表題化合物の純粋な試料を、黄色の固体として得て、次に R P-H P L C (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄ OH を含有する Me C N/水の勾配で溶出する X B r i d g e (登録商標) C 1 8 カラム) を使用して精製した。C₂₇H₂₇FN₇O₂ (M+H)⁺ について L C M S 計算値: m/z = 500.2; 実測値 500.2。

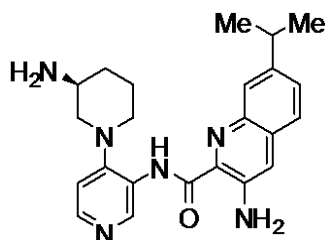
【0 3 3 9】

実施例 9

3-アミノ-N- {4- [(3 S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド

20

【化 2 5】



【0 3 4 0】

30

4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2 H) -カルボン酸ベンジルの代わりに、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (A l d r i c h) を使用して、実施例 1 (ステップ 6) と類似の方法によって表題化合物を調製した。粗生成物を R P-H P L C (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄ OH を含有する Me C N/水の勾配で溶出する X B r i d g e (商標) C 1 8 カラム) を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₃H₂₉N₆O (M+H)⁺ について L C M S 計算値: m/z = 405.2; 実測値 405.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H)、8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.69-7.62 (m, 2H)、7.53 (s, 1H)、7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、6.82 (s, 2H)、3.23-3.17 (m, 1H)、3.17-3.11 (m, 1H)、3.09-2.96 (m, 2H)、2.73-2.64 (m, 1H)、2.48-2.42 (m, 1H)、2.01-1.82 (m, 3H)、1.31-1.28 (m, 6H)、1.27-1.19 (m, 1H) ppm。

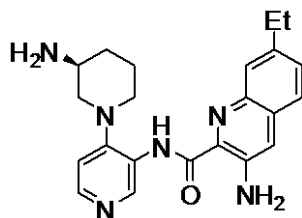
40

【0 3 4 1】

実施例 10

3-アミノ-N- {4- [(3 S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化 2 6】



【0 3 4 2】

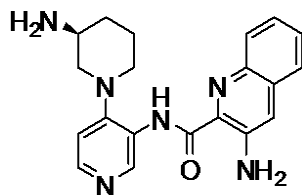
4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸ベンジルの代わりに、ビニルボロン酸ピナコールエステル (Aldrich) を使用して、実施例 1 (ステップ 6) と類似の方法によって表題化合物を調製した。粗生成物を RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) を使用して精製し、黄色固体として標記生成物を得た。C₂₂H₂₇N₆O (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 391.2; 実測値 391.2。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): δ 9.46 (s, 1H)、8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.32 (dd, J = 8.5 及び 1.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、6.25 (s, 2H)、3.25-3.15 (m, 2H)、3.08-3.00 (m, 1H)、2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H)、2.71-2.62 (m, 1H)、2.41 (dd, J = 12.1, 10.0 Hz, 1H)、2.04-1.96 (m, 1H)、1.92-1.83 (m, 2H)、1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)、1.26-1.20 (m, 1H)。

【0 3 4 3】

実施例 11

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド

【化 2 7】



【0 3 4 4】

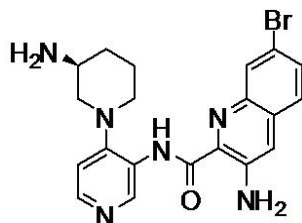
MeOH (2.0 mL) 中、[(3S)-1- (3- { [(3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7-ブロモキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジルの溶液 (実施例 1、ステップ 5、51.3 mg, 0.0723 mmol) に、10 重量% のパラジウム炭素 (8.3 mg, 0.0078 mmol) を加えた。混合物を 15 時間水素下、室温 (1 atm.) で攪拌した。反応混合物を珪藻土 (MeOH で溶出) のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) を用いて精製し、黄色固体 (4.3 mg, 16%) として表題化合物を得た。C₂₀H₂₃N₆O (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 363.2; 実測値 363.2。

【0 3 4 5】

実施例 12

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ブロモキノリン-2-カルボキサミド

【化 28】

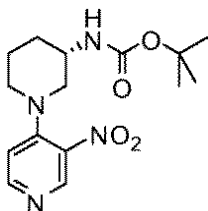


【0346】

ステップ1: tert-ブチル [(3S)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル] カルバメート

10

【化 29】



【0347】

4-クロロ-3-ニトロピリジン (Aldrich, 1.350 g, 8.515 mmol) 及び tert-ブチル (3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート (Comb i-Blocks, 1.922 g, 9.597 mmol) を含有する 20 mL のマイクロ波バイアルに、1-ブタノール (13.0 mL) を加え、DIPEA (2.213 g, 17.12 mmol) を加えた。反応混合物を 130 °C、1 時間でマイクロ波照射した。反応混合物を放冷し、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル (ヘキサン中 0~100% の EtOAc) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色の固体として副題化合物 (2.69 g, 98%) を得た。C₁₅H₂₃N₄O₄ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 323.2; 実測値 323.2。

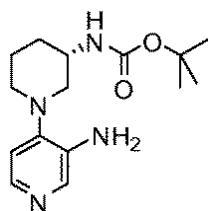
20

【0348】

ステップ2: tert-ブチル [(3S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル] カルバメート

30

【化 30】



【0349】

EtOH (30.0 mL) 中、tert-ブチル [(3S)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル] カルバメート (2.69 g, 8.34 mmol) の溶液に、鉄粉 (2.335 g, 41.81 mmol) を加え、AcOH (7.04 g, 117 mmol) を添加し、水 (7.00 mL, 388 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。EtOAc (100 mL) を残渣に加え、得られた混合物を珪藻土のパッドを通して濾過した。珪藻土パッドを 10 重量% の水性 K₃PO₄ (150 mL) 及び EtOAc (100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、次いでブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル (DCM 中 0-30% の MeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、灰白色の固体 (2.13 g, 87%) として、副題化合物を得た。C₁₅H₂₅N₄O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 293.2; 実測値 293.2。

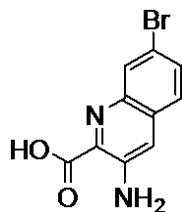
40

50

【0350】

ステップ3：3-アミノ-7-ブロモキノリン-2-カルボン酸

【化31】



【0351】

エチル 3-アミノ-7-ブロモキノリン-2-カルボキシレート (Ark Pharm、113.9 mg、0.3859 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (82.8 mg、1.97 mmol) の混合物に、THF (2.50 mL) を加え、水 (0.50 mL) を添加した。得られた混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、と水 (25 mL) を加え、次に、AcOH (245.9 mg、4.095 mmol) によって、pH を 5 に調整した。混合物を EtOAc (25 mL を 3 回) で抽出した。1 つにまとめた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、黄色の固体 (83.3 mg) を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。C₁₀H₈BrN₂O₂ (M+H)⁺ LCMS 計算値：m/z = 267.0；実測値 267.0。

【0352】

ステップ4：3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-ブロモキノリン-2-カルボキサミド 3-アミノ-7-ブロモキノリン-2-カルボン酸

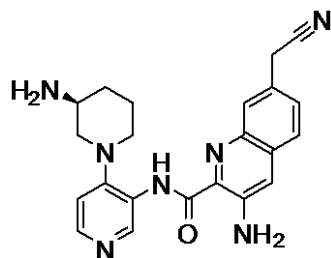
3-アミノ-7-ブロモキノリン-2-カルボン酸 (27.4 mg、0.103 mmol)、tert-ブチル ([3S]-1-(3-アミノピペリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) カルバメート (31.4 mg、0.107 mmol) 及び HATU (78.2 mg、0.206 mmol) の混合物に、DMF (1.00 mL) を加え、DIPEA (83.6 mg、0.647 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌した。3 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を DCM (2.0 mL) に溶解し、次に、TFA (1.0 mL) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、RP-HPLC (30 mL/分の流量で 0.1% NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) を用いて精製し、黄色固体として表題化合物 (10.1 mg、22%) を得た。C₂₀H₂₂BrN₆O (M+H)⁺ LCMS 計算値：m/z = 441.1；実測値 441.1。

【0353】

実施例 13

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (シアノメチル) キノリン-2-カルボキサミド

【化32】



【0354】

ステップ1：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7- (シアノメチル) キノリン-2-カルボン酸

10

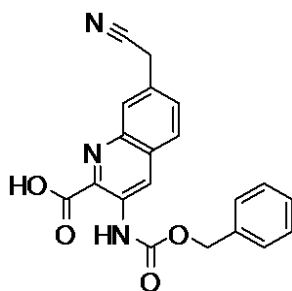
20

30

40

50

【化 3 3】



【0355】

10

磁気攪拌棒を備えたねじ蓋付きバイアルに、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル (105.9 mg、0.2467 mmol)、4-イソオキサゾールボロン酸ピナコールエステル (Aldrich、75.8 mg、0.389 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (Aldrich、20.5 mg、0.0260 mmol) 及び炭酸セシウム (257.9 mg、0.7915 mmol) を加えた。バイアルをテフロン (登録商標) 系セプタムで密封し、その後、排気し、窒素を3回充填した。シリンジを経由して1, 4-ジオキサン (2.00 mL) を加え、脱酸素水 (1.00 mL) を加えた。反応混合物を90℃で2時間加熱し、次いで室温に冷却した。冷却後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。AcOH (159 mg、2.66 mmol) を加え、pHを5に調整した。混合物をEtOAc (50 mLを3回) で抽出した。1つにまとめた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル (DCM中の0~10%のMeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、褐色固体として副題化合物 (46.2 mg、52%) を得た。₂₀H₁₆N₃O₄ (M+H)⁺についてLCMS計測値：m/z = 362.1; 実測値362.1。

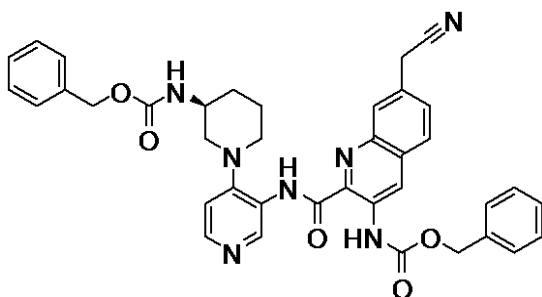
20

【0356】

ステップ2： { (3S) -1- [3- ({ [3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7- (シアノメチル) キノリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] ピペリジン-3-イル } カルバミン酸ベンジル

30

【化 3 4】



40

【0357】

3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7- (シアノメチル) キノリン-2-カルボン酸 (46.2 mg、0.128 mmol)、[(3S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (46.6 mg、0.143 mmol) 及びHATU (153.3 mg、0.4032 mmol) の混合物に、DMF (2.00 mL) を加え、DIPEA (181.8 mg、1.406 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。得られた残査をシリカゲル (DCM中の0~10%のMeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、褐色固体として副題化合物 (65.8 mg、77%) を得た。₃₈H₃₆N₇O₅ (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 670.3; 実測値670.3。

50

3。

【0358】

ステップ3：3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(シアノメチル)キノリン-2-カルボキサミド

【0359】

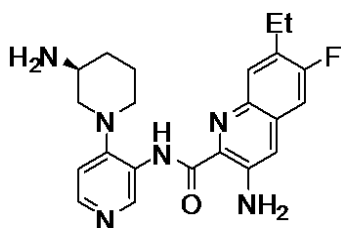
MeOH (2.0 mL) 中、{ (3S)-1- [3- ({ [3- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} -7-(シアノメチル)キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジル (65.8 mg、0.0982 mmol) の溶液に、10重量%のパラジウム炭素 (15.4 mg、0.0145 mmol) を加えた。混合物を15時間水素下、室温 (1 atm.) で攪拌した。反応混合物を珪藻土 (MeOHで溶出) のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残査をRP-HPLC (30 mL/分の流量で0.1% NH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18カラム) を用いて精製し、黄色固体 (3.4 mg、9%) として表題化合物を得た。₂H₂₄N₇O (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 402.2；実測値402.2。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.41 (s、1H)、8.27 (d、J = 5.3 Hz、1H)、7.85 (s、1H)、7.75 (d、J = 8.7 Hz、1H)、7.57 (s、1H)、7.41 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.17 (d、J = 5.3 Hz、1H)、6.98 (s、2H)、4.23 (s、2H)、3.25-3.18 (m、1H)、3.18-3.03 (m、2H)、2.78-2.58 (m、1H)、2.47-2.41 (m、1H)、2.08-1.95 (m、1H)、1.95-1.76 (m、2H)、1.22 (s、1H) ppm。

【0360】

実施例14

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド

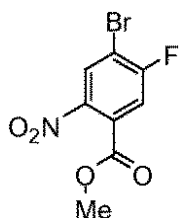
【化35】



【0361】

ステップ1：メチル4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸

【化36】



【0362】

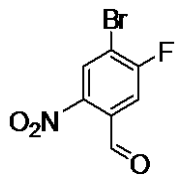
0℃でDMF (80.0 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (Ark Pharm、5.387 g、20.40 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (5.870 g、42.47 mmol) を加え、ヨウ化メチル (8.789 g、61.92 mmol) を加えた。0℃で15分間攪拌した後、反応物を40℃に2時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮した。残査をEtOAc (150 mL) に溶解し、水 (100 mL を2回)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査を、シリカゲル (ヘキサン中0~50%のEtOAc) でのフラッシュ

クロマトグラフィーによって精製し、淡黄色油（5.348 g、94%）として、副題化合物を得た。 $C_8H_6BrFNO_4$ ($M+H$)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 277.9$ ；イオン化は認められなかった。

【0363】

ステップ2：4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド

【化37】



10

【0364】

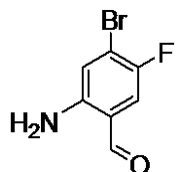
-78℃で、DCM（100 mL）中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸メチルの攪拌溶液（5.348 g、19.24 mmol）に、DCM（1.0 M、25.0 mL、25.0 mmol）中のジイソブチルアルミニウム水素化物の溶液を10分間かけて滴下した。混合物を2時間-78℃で攪拌した。MeOH（10.0 mL）を加えた。反応混合物を室温に温めた。酒石酸ナトリウム（100 mL）の10重量%水溶液を混合物に添加した。異なる二重層が形成されるまで、混合物を激しく攪拌した。混合物をDCM（100 mL）で希釈し、水（100 mLを2回）で洗浄し、ブライン（100 mLを2回）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル（ヘキサン中0~30%のEtOAc）上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色の固体として副題化合物（4.19 g、88%）を得た。 $C_7H_4BrFNO_3$ ($M+H$)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 247.9$ ；イオン化は認められなかった。

20

【0365】

ステップ3：2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド

【化38】



30

【0366】

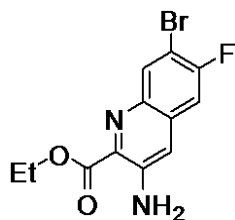
4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンズアルデヒド（2.219 g、8.947 mmol）と鉄粉（2.535 g、45.39 mmol）の混合物に、EtOH（30.0 mL）を加え、AcOH（10.0 mL）及び水（5.0 mL）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。EtOAc（150 mL）を得られた残査に加えた。形成された混合物を珪藻土のパッドを通して濾過した。珪藻土パッドを10重量%の水性 K_3PO_4 （150 mL）及びEtOAc（100 mL）で洗浄した。有機層を分離し、ブライン（150 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル（ヘキサン中0~30%のEtOAc）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色の固体として副題化合物（1.518 g、78%）を得た。 C_7H_6BrFNO ($M+H$)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 218.0$ ；実測値217.9。

40

【0367】

ステップ4：3-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸エチル

【化 3 9】



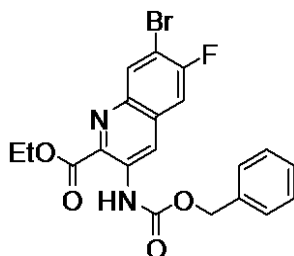
【0 3 6 8】

EtOH (8.0 mL) 中のピリジン溶液 (310.6 mg、3.927 mmol) に、EtOH (8.0 mL) 中のブロモピルビン酸エチル溶液 (752.1 mg、3.857 mmol) を20分間かけて滴下した。混合物を65℃に1時間加熱し、室温に冷却した。2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド (796.1 mg、3.651 mmol) を加え、ピリジン (690.6 mg、8.731 mmol) を加えた。混合物を85℃で5時間加熱した。ピロリジン (640.1 mg、9.000 mmol) を加えた。さらに3時間加熱した後、反応混合物を放冷し、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル (ヘキサン中0~100%のEtOAc) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色の固体として副題化合物 (882.5 mg、77%) を得た。C₁₂H₁₁BrFN₂O₂ (M+H)⁺ についてLCMS計算値：m/z = 313.0；実測値313.0。

【0 3 6 9】

ステップ5：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸エチル

【化 4 0】



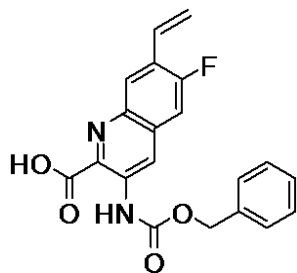
【0 3 7 0】

DCM (10.0 mL) を3-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸エチル (882.5 mg、2.818 mmol) 及びピリジン (592.1 mg、7.485 mmol) の混合物に加えた。混合物を-10℃に冷却した。DCM (5.0 mL) 中のクロロギ酸ベンジル (650.6 mg、3.623 mmol) の溶液を5分間かけてゆっくり加えた。混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、飽和水溶液で洗浄した。NaHCO₃ (100 mL) 及びブライン (100 mL) 飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル (ヘキサン中0~30%のEtOAc) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体 (854.9 mg、68%) として、副題化合物を得た。C₂₀H₁₇BrFN₂O₄ (M+H)⁺ についてLCMS計算値：m/z = 447.0；実測値447.0。

【0 3 7 1】

ステップ6：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -6-フルオロ-7-ビニルキノリン-2-カルボン酸

【化 4 1】



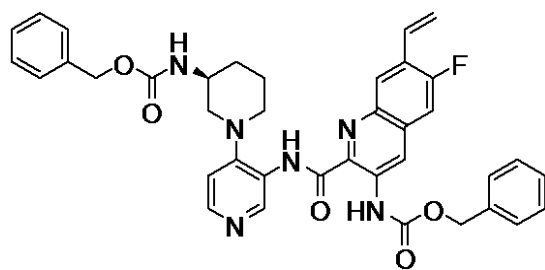
【0372】

磁気攪拌棒を備えたねじ蓋付きバイアルに、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモ-6-フルオロキノリン-2-カルボン酸エチル (252.8 mg、0.5652 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (Aldrich、22.8 mg、0.0289 mmol) 及び K_3PO_4 (392.6 mg、1.850 mmol) を加えた。バイアルをテフロン (登録商標) 系セプタムで密封し、その後、排気し、窒素を3回充填した。シリンジを経由して、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 中のビニルボロン酸ピナコールエステル (146.9 mg、0.9538 mmol) の溶液を加え、脱酸素水 (2.0 mL) を加えた。得られた混合物を90℃で1時間加熱し、室温に放冷した。水 (50 mL) を加え、AcOH (379 mg、6.32 mmol) を加え、pHを5に調整した。混合物をEtOAc (50 mLを3回) で抽出した。1つにまとめた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (DCM中の0~10%のMeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として副題化合物 (153.2 mg、74%) を得た。 $C_{20}H_{16}FN_2O_4$ (M+H)⁺ についてLCMS計算値： m/z = 367.1；実測値367.1。

【0373】

ステップ7：[(3S) -1- (3- { [(3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -6-フルオロ-7-ビニルキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化 4 2】



【0374】

3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -6-フルオロ-7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (153.2 mg、0.4182 mmol)、[(3S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (151.1 mg、0.4629 mmol) 及び HATU (485.8 mg、1.278 mmol) の混合物に、DMF (4.0 mL) を加え、DIPEA (570.1 mg、4.411 mmol) を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲル (DCM中0~10% MeOH) でフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物 (242.7 mg、86%) を得た。 $C_{38}H_{36}FN_6O_5$ (M+H)⁺ についてLCMS計算値： m/z = 675.3；実測値675.3。

【0375】

ステップ8：3-アミノ-N- { 4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]

ピリジン-3-イル}-7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド

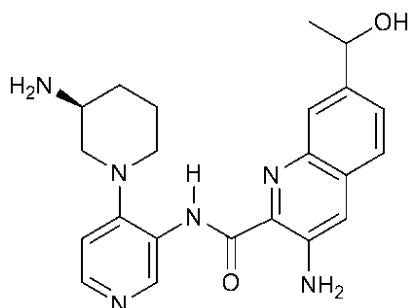
MeOH (7.00 mL) 中の [(3S)-1-(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-6-フルオロ-7-ビニルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (242.7 mg, 0.3597 mmol)、10重量%のパラジウム炭素 (66.7 mg, 0.0627 mmol) を加えた。混合物を水素下、室温 (1 atm.) で15時間攪拌した。反応混合物を珪藻土 (MeOHで溶出) のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、RP-HPLC (30 mL/分の流量で0.1% NH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18カラム) を用いて精製し、黄色固体として表題化合物を得た (20.2 mg, 14%)。C₂₂H₂₆FN₆O (M+H)⁺ についてLCMS計測値: m/z = 409.2; 実測値409.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H)、8.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.53-7.44 (m, 2H)、7.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、6.95 (s, 2H)、3.56-3.13 (m, 2H)、3.13-3.01 (m, 1H)、2.82-2.67 (m, 3H)、2.55 (m, J = 9.6 Hz, 1H)、2.03-1.94 (m, 1H)、1.94-1.79 (m, 2H)、1.37-1.32 (m, 1H)、1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm。

【0376】

実施例15

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(1-ヒドロキシエチル)キノリン-2-カルボキサミド

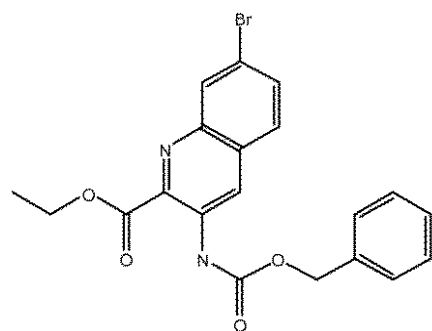
【化43】



【0377】

ステップ1: 3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル

【化44】



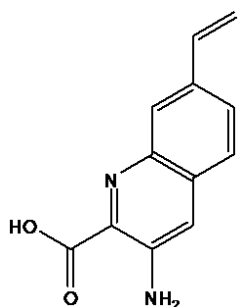
【0378】

3-アミノ-7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル (商業的供給源から1.38 g, 4.68 mmol) 及びピリジン (1.0 mL, 12 mmol) を含有するフラスコにDCM (20.0 mL) を加えた。反応混合物を-10℃に冷却した。ベンジルククロホルメート (0.843 mL, 5.61 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温に徐々に温め、さらに1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をMe

OH (10 mL) で粉碎し、真空濾過によって収集した沈殿物を形成し、冷した MeOH で洗浄し、白色粉末として副題化合物 (1.73 g、86%) を得た。 $C_{20}H_{18}BrN_2O_4$ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 429.2。実測値: 429.1。

【0379】

ステップ2: 3-アミノ-7-ビニルキノリン-2-カルボン酸
【化45】

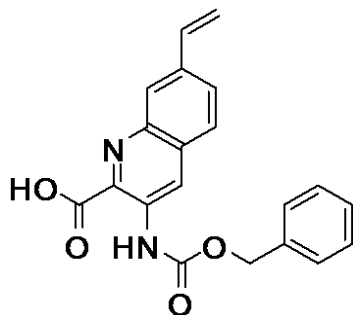


【0380】

3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル (1.50 g、3.49 mmol)、 K_3PO_4 (1.48 g、6.97 mmol)、1,4-ジオキサン (45 mL)、水 (7.5 mL) 及び4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.80 g、5.2 mmol) をフラスコに添加した。反応混合物を窒素で10分間パージし、次いで、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノピフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (0.18 g、0.23 mmol) を加えた。フラスコを密封し、反応混合物を1時間80℃で加熱し、室温に冷却した。反応混合物を放冷した後、NaOH (2.5 M、45 mL) 水溶液を添加し、得られた濁った混合物を、95℃で3時間加熱し、放冷した。粗生成物は沈殿物として形成され、真空濾過によって回収し、さらに精製することなく次の工程で使用した。 $C_{12}H_{11}N_2O_2$ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 215.2。実測値: 215.0。

【0381】

ステップ3: 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ビニルキノリン-2-カルボン酸
【化46】



【0382】

粗3-アミノ-7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (0.75 g、3.5 mmol)、水 (60 mL) 及び NaOH (7.0 g、180 mmol) を含有するバイアルを-10℃に冷却した。ベンジルクロロホルメート (5.0 mL、33 mmol) を混合物にゆっくりと加えた。混合物を室温に温め、1時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。残った水層を中和した水性 HCl で中和した。形成された黄色沈殿物を真空濾過により回収し、冷えた MeOH で洗浄し、淡黄色粉末として副題化合物 (1.12 g、92%) を得た。 $C_{20}H_{17}N_2O_4$ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 349.1

10

20

30

40

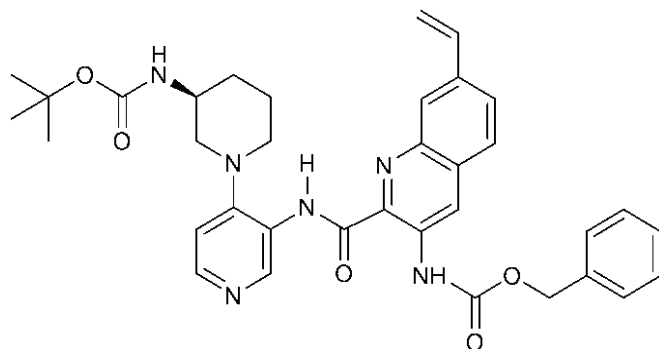
50

。実測値：349.1。

【0383】

ステップ4：(2-{(4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)アミノ}カルボニル)-7-ビニルキノリン-3-イル)カルバミン酸ベンジル

【化47】



10

【0384】

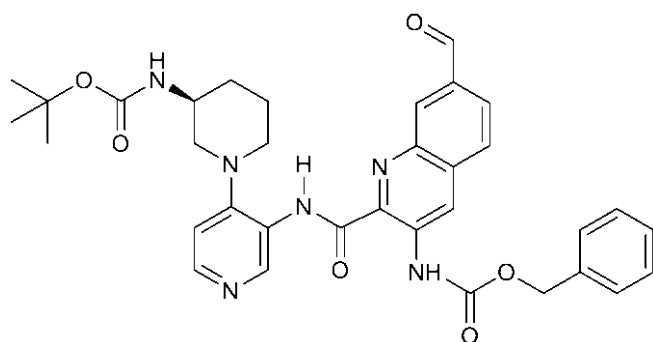
3-{([(benzyloxycarbonyl)amino] -7-vinylquinoline-2-carboxylic acid (0.55 g, 1.6 mmol) を tert-ブチル [(3S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバマート (0.46 g, 1.6 mmol)、DMF (4.0 mL)、HATU (1.2 g, 3.2 mmol) 及び DIPEA (1.1 mL, 6.3 mmol) と混合した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。NaOH水溶液 (1 M, 20 mL) を反応混合物に添加した。沈殿物が形成され、真空濾過によって回収し、淡黄色粉末として副題化合物 (0.52 g, 53%) を得た。C₃₅H₃₉N₆O₅ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 623.2。実測値：623.3。

20

【0385】

ステップ5：(2-{(4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)アミノ}カルボニル)-7-ホルミルキノリン-3-イル)カルバミン酸ベンジル

【化48】



30

【0386】

(2-{(4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)アミノ}カルボニル)-7-ビニルキノリン-3-イル)カルバミン酸ベンジル (520 mg, 0.84 mmol) を、THF (20 mL)、水中の 0.25 M の四酸化オスミウム (1.0 mL を、0.3 mmol) 及び水中 (2 mL) のメタ過ヨウ素酸ナトリウム (840 mg, 3.9 mmol) と混合した。反応混合物を 70 °C で2時間攪拌し、放冷した。冷却後、珪藻土のプラグを通して濾過し、混合物を新鮮な THF で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残査をヘキサン中の EtOAc で溶出するシリカゲルカラム (0~100%) により精製し、黄色粉末として副題化合物を (320 mg, 61%) を得た。C₃₄H₃₇N₆O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 625.2。実測値：625.1。

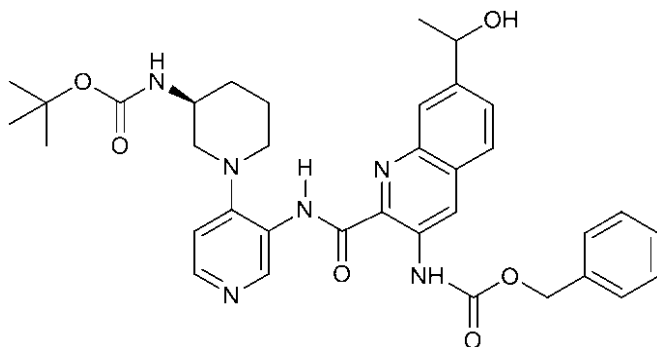
40

50

【0387】

ステップ6：[2- {[(4- { (3S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} - 7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化49】



10

【0388】

THF (5.0 mL) 中の 2- {[(4- { (3S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} - 7-ホルミルキノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.200 g、0.320 mmol) の混合物に、THF 中のメチルマグネシウム臭化物 (3.0 M、0.43 mL、1.3 mmol) を、窒素下、0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、室温に温めた。反応混合物を EtOAc (10 mL) に希釈し、1 M HCl をゆっくりと加え、pH を 7 に調整した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。有機抽出物を 1 つにまとめ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (201 mg、98%) を得た。C₃₅H₄₁N₆O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計測値：m/z = 641.2。実測値：641.1。

20

【0389】

ステップ7：3-アミノ-N- {4- [(3S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-2-カルボキサミド

MeOH (20 mL) 中の [2- {[(4- { (3S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} - 7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.020 g、0.031 mmol) と 10% のパラジウム炭素 (0.100 g、0.0940 mmol) の混合物を 20 psi の H₂ 下で 2 時間水素化した。触媒を真空濾過によって取り除き、透明な濾過物を減圧下で濃縮した。残渣に、DCM (1.0 mL) 及び TFA (1.0 mL、13 mmol) の混合物を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を MeOH で希釈し、少量の NH₄OH で中和した。混合物を濾過し、分取 LCMS で精製し (pH = 10 の方法、XBridge (商標) 分取 C18 5 μm の OBD (商標) カラム、30 × 10 mm、60 mL/分、NH₄OH で MeCN と水の勾配で溶出する)、白色粉末として表題化合物を得た。C₂₂H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 407.3。実測値：407.2。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ 9.40 (s、1H)、8.26 (d、J = 5.3 Hz、1H)、7.79 (s、1H)、7.67 (d、J = 8.6 Hz、1H)、7.54 (s、1H)、7.51 (dd、J = 8.7、1.5 Hz、1H)、7.16 (d、J = 5.3 Hz、1H)、6.84 (s、2H)、5.29 (d、J = 3.8 Hz、1H)、4.89-4.79 (m、1H)、3.20 (d、J = 10.9 Hz、1H)、3.16 (d、J = 4.2 Hz、1H)、3.15-3.06 (m、1H)、2.71-2.63 (m、1H)、2.47-2.41 (m、1H)、1.95 (d、J = 12.9 Hz、1H)、1.92-1.82 (m、2H)、1.41 (d、3H)、1.27-1.16 (m、1H) ppm。

30

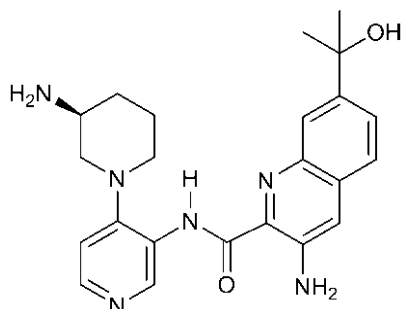
40

【0390】

50

実施例 16

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-2-カルボキサミド
【化50】

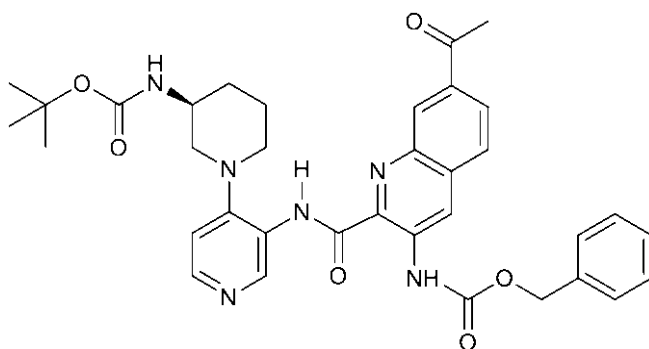


10

【0391】

ステップ1; tert-ブチル [(3S)-1-(3-{[(7-acetyl-3-{[(benzyloxy) carbonyl] amino} quinolin-2-yl) carbonyl] amino} pyridin-4-yl) piperidin-3-yl] carbamoyl 酸

【化51】



20

【0392】

DCM (0.50 mL) 中の [2- { [(4- { (3S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル } ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } -7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-3-イル] カルバミン酸エンジル (0.100 g、0.156 mmol) (実施例15、ステップ7から) の溶液を、DCM (0.50 mL、7.8 mmol) 中のデス・マーチン酸化 (0.099 g、0.23 mmol) の溶液で混合した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。粗混合物をDCMで希釈し、水性NaOHで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (100 mg、100%) を得た。C₃₅H₃₉N₆O₆ (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 639.2。実測値: 639.2。

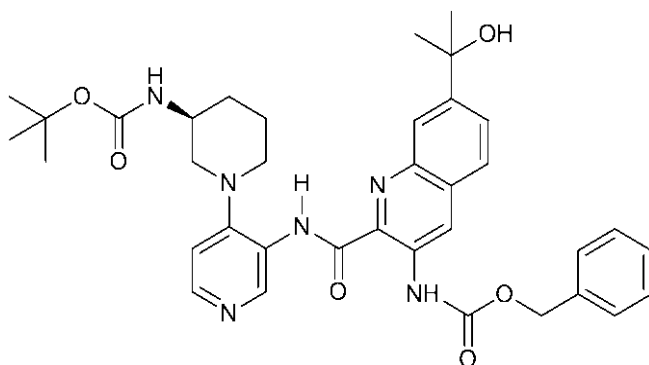
30

【0393】

ステップ2: ベンジル [2- { [(4- { (3S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル } ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } -7- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-3-イル] カルバマート

40

【化 5 2】



10

【0394】

THF (4.0 mL) 中の *tert*-ブチル [(3*S*)-1-(3-{[(7-アセチル-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}キノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)カルバマート (0.100 g、0.156 mmol) の混合物に、THF 中の臭化メチルマグネシウム (3.0 M、0.43 mL、1.3 mmol) を窒素下、0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、室温に温めた。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、1 M HCl をゆっくりと加え、pH を 7 に調整した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。有機抽出物を 1 つにまとめ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (94 mg、92%) を得た。C₃₆H₄₃N₆O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 655.2。実測値：655.1。

20

【0395】

ステップ 3：3-アミノ-N-{4-[(3*S*)-3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)キノリン-2-カルボキサミド

MeOH (20 mL) 中、[2-{[(4-{(3*S*)-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-7-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)キノリン-3-イル)カルバミン酸ベンジル (0.020 g、0.030 mmol) と、10% のパラジウム炭素 (0.100 g、0.0940 mmol) を、20 psi の H₂ の下で、2 時間水素化した。触媒を真空濾過によって除去し、透明な濾液を減圧濃縮した。残渣に DCM (1.0 mL) 及び TFA (1.0 mL を、1.3 mmol) の混合物を添加した。得られる反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。濃縮後、残渣を MeOH で希釈し、少量の NH₄OH で中和した。混合物を濾過し、分取 LC-MS (pH 値 = 10 の方法により精製した、XBridge (商標) 分取 C18 5 μm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、NH₄OH で MeCN と水の勾配で溶出) によって精製し、白色粉末として副題化合物を得た。C₂₃H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 421.3。実測値：421.3。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ 9.42 (s、1H)、8.27 (d、J = 5.2 Hz、1H)、7.91 (s、1H)、7.66 (s、2H)、7.53 (s、1H)、7.17 (d、J = 5.3 Hz、1H)、6.83 (s、2H)、5.15 (s、1H)、3.40-3.14 (m、2H)、3.09 (d、J = 11.4 Hz、1H)、2.79-2.64 (m、1H)、2.57-2.41 (m、1H)、2.05-1.78 (m、3H)、1.51 (s、6H)、1.34-1.25 (m、1H) ppm。

30

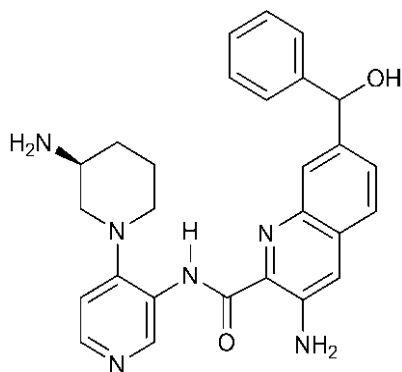
40

【0396】

実施例 17

3-アミノ-N-{4-[(3*S*)-3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]キノリン-2-カルボキサミド

【化 5 3】



10

【0397】

THF (0.50 mL) 中、(2- {[(4- { (3S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル } ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} - 7-ホルミルキノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジル (0.020 g、0.032 mmol) (実施例 15、ステップ 5 から) の混合物に、THF 中の臭化フェニルマグネシウム (3.0 M、0.032 mL、0.096 mmol) を窒素下、0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、室温に温めた。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、1 M HCl をゆっくりと加え、pH を 7 に調整した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を DCM (1 mL) に溶解し、AcOH 中 HBr (8.0 M、1.0 mL の、8.0 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣に 1 M NaOH を加え、そして水層を DCM で抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を分取 LC-MS (pH 値 = 10 の方法で精製した。XBridge (商標) 分取 C18 5 μm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm で、60 mL/分、NH₄OH の MeCN と水の勾配で溶出) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₇H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 469.3。実測値：469.2。

20

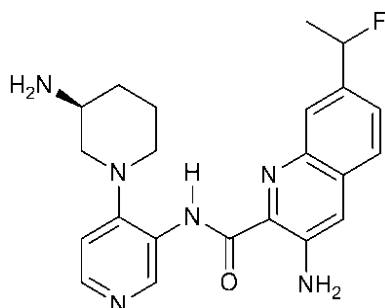
【0398】

実施例 18

3-アミノ-N- { 4- [(3-S) - 3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } - 7- (1-フルオロエチル) キノリン-2-カルボキサミド

30

【化 5 4】



40

【0399】

[2- { [(4- { (3-S) - 3- [(tert-ブチル-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル } ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } - 7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (8.0 mg、0.012 mmol) (実施例 15、ステップ 6 から) を、DCM (0.3 mL) に溶解し、-78℃に冷却し、次いで、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (50 mg、0.3 mmol) で処理した。得られた反応混合物を室温に温め、2 時間室温で攪拌した。反応混合物を、NaHCO₃ を含む氷水に注ぎ、ナトリウム上で乾燥させ、DCM で 3 回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。AcOH 中の HBr (8.0 M、0.20 mL

50

、1.6 mmol) を残渣に加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をMeOHで希釈し、少量のNH₄OHで中和した。混合物を濾過し、分取LC-MS (pH=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5 μm OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCNとNH₄OHを伴う水の勾配で溶出) によって精製し、表ファイ化合物を得た。LCMS計算値C₂₂H₂₆FN₆O (M+H)⁺: m/z = 409.1。実測値: 409.0。

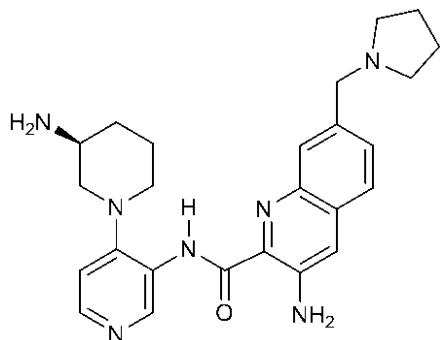
【0400】

実施例19

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (ピロリジン-1-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド

10

【化55】



20

【0401】

(2- { [(4- { (3S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} -7-ホルミルキノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジル (0.008 g、0.01 mmol) (実施例15、ステップ5から) を、ピロリジン、DCM (0.20 mL) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.020 g、0.094 mmol) と混合した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。AcOH中のHBr (8.0 M、0.20 mL、1.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、溶媒を除去し、粗生成物をMeOHで希釈し、少量のNH₄OHで中和した。混合物を濾過し、分取LC-MS (pH=10の方法により精製した、XBridge (商標) 分取C18 OBD 5 μmの (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、NH₄OHでMeCNと水の勾配で溶出) によって精製し、表題化合物を得た。C₂₅H₃₂N₇O (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 446.2。実測値: 446.1。

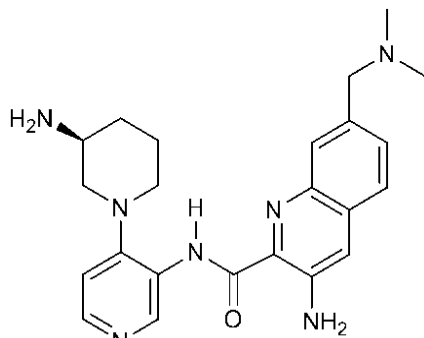
30

【0402】

実施例20

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- [(ジメチルアミノ) メチル] キノリン-2-カルボキサミド

【化56】



40

【0403】

表題化合物を、出発材料として、(2- { [(4- { (3S)-3- [(tert-ブチルブトキシカルボニル) アミノ] ピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} -7-ホルミルキノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジル (0.008 g、0.01 mmol) (実施例15、ステップ5から) を、ピロリジン、DCM (0.20 mL) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.020 g、0.094 mmol) と混合した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。AcOH中のHBr (8.0 M、0.20 mL、1.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、溶媒を除去し、粗生成物をMeOHで希釈し、少量のNH₄OHで中和した。混合物を濾過し、分取LC-MS (pH=10の方法により精製した、XBridge (商標) 分取C18 OBD 5 μmの (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、NH₄OHでMeCNと水の勾配で溶出) によって精製し、表題化合物を得た。C₂₅H₃₂N₇O (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 446.2。実測値: 446.1。

50

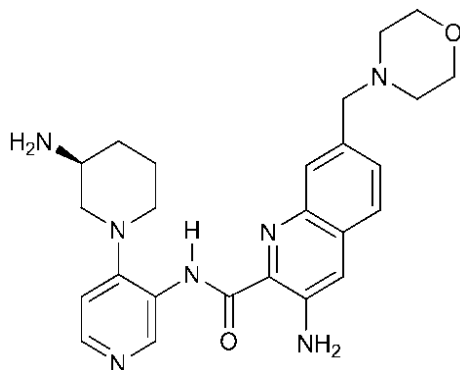
カルボニル} - 7-ホルミルキノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジルとジメチルアミンを用いて、実施例 19 の手順に従って調製し、54% の収率で表題化合物を得た。 $C_{23}H_{30}N_7O$ ($M+H$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 420.4$ 。実測値: 420.3。

【0404】

実施例 21

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(モルホリン-4-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド

【化57】



【0405】

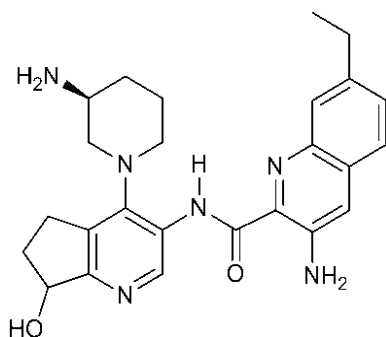
表題化合物を、出発材料として、(2-{[(4-{(3S)-3-[(tert-butylbutoxycarbonyl)amino]piperidin-1-yl]pyridin-3-yl)amino]carbonyl}-7-ホルミルキノリン-3-イル)カルバミン酸ベンジルとモルホリンを用いて、実施例 19 の手順に従って調製し、40% の収率で表題化合物を得た。 $C_{25}H_{32}N_7O_2$ ($M+H$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 462.3$ 。実測値: 462.2。

【0406】

実施例 22

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

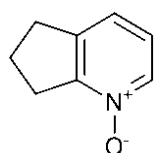
【化58】



【0407】

ステップ 1: 6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド

【化59】



【0408】

m-クロロ過安息香酸 (10.0 g、44.6 mmol) を、6,7-ジヒドロ-5-

10

20

30

40

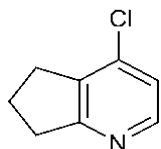
50

H-シクロペンタ [b] ピリジン (5.0 g、42 mmol) と DCM (50 mL) の混合物にゆっくりと加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) 及び水性 1M NaOH (50 mL) で洗浄した。水層を DCM (70 mL を5回) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (4.5 g、79%) を得た。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 136.3$ 。実測値: 136.2。

【0409】

ステップ2: 4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

【化60】



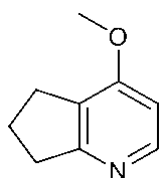
【0410】

6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン 1-オキシド (2.5 g、18 mmol) を塩化ホスホリル (20 mL、200 mmol) と混合した。反応混合物を 120°C で3時間攪拌した。余剰な POCl_3 を減圧下で除去した。残渣を 80 mL の EtOAc に希釈し、 Na_2CO_3 溶液で中和した。濾過後、水層を EtOAc で2回抽出した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (2.6 g、93%) を得た。 $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 154.2$ 。実測値: 154.3。

【0411】

ステップ3: 4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

【化61】



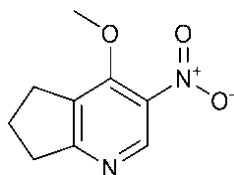
【0412】

4-クロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (2.8 g、18 mmol) を MeOH (20 mL) 及びナトリウムメトキシド (3.0 g、56 mmol) の混合物を加圧されたフラスコ内に密封し、110°C で18時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、 $\text{pH} = 1$ の HCl で中和した。有機溶媒を減圧下で除去した。得られた混合物をエーテルで2回洗浄し、水性 Na_2CO_3 で中和した。水層を EtOAc で2回抽出した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (1.20 g、44%) を得た。 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 150.3$ 。実測値: 150.2。

【0413】

ステップ4: 4-メトキシ-3-ニトロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン

【化62】



【0414】

4-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (2.90 g、19.4 mmol) を濃硫酸 (17.0 g、173 mmol) と 0°C で混合し、別の分け

10

20

30

40

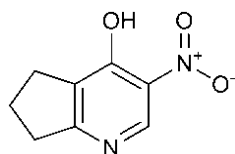
50

た濃硫酸（26.5 g、270 mmol）中の硝酸カリウム（5.3 g、52 mmol）の混合物をゆっくりと加えた。反応混合物を80℃で4時間加熱した。粗混合物をゆっくりと氷（50 g）に注ぎ、50% NaOH溶液で注意深くpH 8～9に中和した。得られた混合物をEtOAcで6回抽出した。有機抽出物を1つにまとめ、乾燥させ、減圧下で濃縮し、褐色のガム（1.56 g、41%）として、副題化合物を得た。 $C_9H_{11}N_2O_3$ (M+H)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 195.3$ 。実測値：195.2。

【0415】

ステップ5：3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オール

【化63】



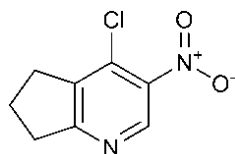
【0416】

AcOH（2.6 mL）中の4-メトキシ-3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン（1.535 g、7.905 mmol）を48%の水性HBr（2.6 mL、23 mmol）で処理した。フラスコを密封し、130℃で40分間加熱し、その後、冷却した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を冷浴中で50%のNaOHを用いてpH = 7～8に中和した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をMeOH及びTHFで希釈し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、淡褐色粉末として副題化合物を得た。 $C_8H_9N_2O_3$ (M+H)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 181.3$ 。実測値：181.2。

【0417】

ステップ6：4-クロロ-3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

【化64】



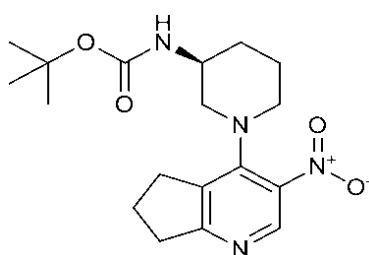
【0418】

塩化ホスホリル（11.0 mLを、118 mmol）中の3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-オール（1.424 g、7.904 mmol）を、窒素下、密封したフラスコ内で、110℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を注意深く氷でクエンチし、50%の水性NaOHでpH 7に中和した。得られた混合物を、EtOAcで3回抽出し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、褐色の固体として副題化合物（0.82 g、52%）を得た。 $C_8H_8N_2O_2$ (M+H)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 199.3$ 。実測値：199.2。

【0419】

ステップ7：tert-ブチル[(3S)-1-(3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化65】



10

20

30

40

50

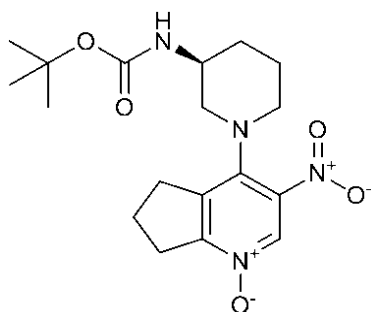
【0420】

イソプロピルアルコール (0.462 mL) 中、4-クロロ-3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (40.0 mg、0.201 mmol)、tert-ブチル [(3S)-1-(3-ニトロ-1-オキシド-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (80.7 mg、0.403 mmol) 及びトリエチルアミン (84.2 μ L、0.604 mmol) の混合物を 100°C で 30 分間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィー (12 g のカラム、ヘキサン中 0~40% EtOAc) により精製し、淡黄色粉末 (43 mg、59%) として副題化合物を得た。C₁₈H₂₇N₄O₄ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 363.3。実測値: 363.2。

【0421】

ステップ8: tert-ブチル [(3S)-1-(3-ニトロ-1-オキシド-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート

【化66】



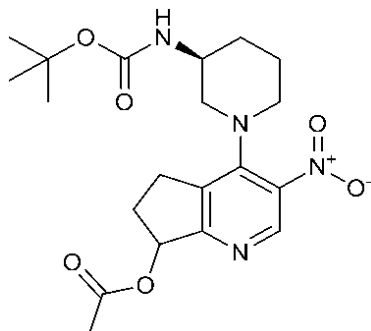
【0422】

m-クロロ過安息香酸 (198 mg、0.883 mmol) を、DCM (1.06 mL) 中の tert-ブチル [(3S)-1-(3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (301.0 mg、0.8305 mmol) を 0°C での溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 67 時間攪拌した。この混合物を水性 Na₂S₂O₃ と 1M NaOH で処理し、その後室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM で 3 回抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、淡橙色粉末として副題化合物 (277 mg、88%) を得た。C₁₈H₂₇N₄O₅ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 379.3。実測値: 379.2。

【0423】

ステップ9: 4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート

【化67】



【0424】

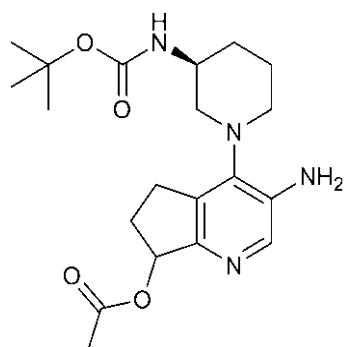
無水酢酸 (0.90 g、8.8 mmol) 及び tert-ブチル [(3S)-1-(3-ニトロ-1-オキシド-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (270.0 mg、0.7135 mmol)

の混合物を密封し、90℃で1時間加熱し、その後放冷した。冷却後、余剰の無水酢酸を減圧下で除去し、残査をDCMに溶解し、氷冷Na₂CO₃に注いだ。混合物を、DCMで2回抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、分取LCMS（pH=10の方法、XBridge（商標）分取C18 5μmのOBD（商標）カラム、30x10mm、60mL/分、MeCNとNH₄OHとの水の勾配で溶出した）によって精製し、黄色の粉末として副題化合物を得た（65mg、22%）。C₂₀H₂₉N₄O₆（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z=421.4。実測値：421.3。

【0425】

ステップ10：3-アミノ-4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート

【化68】



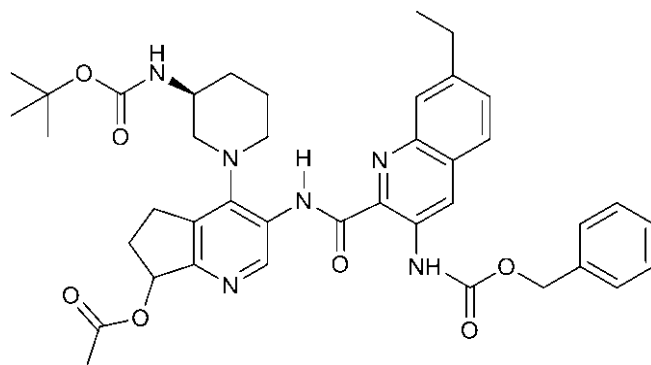
【0426】

4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-3-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート（64.0mg、0.152mmol）、AcOH（0.90mL）、水（0.10mL）及び鉄粉末（149mg、2.66mmol）の混合物を、室温で20分間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、短いシリカゲルプラグに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈し、水性Na₂CO₃で洗浄した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色の固体として副題化合物を得た。C₂₀H₃₁N₄O₄（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z=391.2。実測値：391.1。

【0427】

ステップ11：3-{[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-エチルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イルアセテート

【化69】



【0428】

3-アミノ-4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペ

リジン-1-イル}-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (6. 15 mg、0. 0158 mmol)、3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-エチルキノリン-2-カルボン酸 (4. 6 mg、0. 013 mmol)、HATU (12. 5 mg、0. 0328 mmol)、DMF (0. 0305 mL) 及び DIPEA (5. 09 mg、0. 0394 mmol) を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、分取 LC-MS (pH 値=10 の方法に、XBridge (商標) 分取 C18 5 µm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN と NH₄OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、無色ガムとして純粋な副題化合物を得た (4 mg、40%)。C₄₀H₄₇N₆O₇ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 723. 4。実測値: 723. 3。

10

【0429】

ステップ 12: 3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

3-{[(3-{[(3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-エチルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (4. 0 mg、0. 0028 mmol) 及び MeOH (2. 0 mL) 中の 10% のパラジウム炭素 (8. 83 mg、0. 00830 mmol) を 20 psi で 2 時間水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮し、粗中間体を得た。MeOH (0. 040 mL)、THF (0. 0202 mL) 及び水性 NaOH (1. 0 M、22 µL、0. 022 mmol) を中間体に添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮し、中間体を得て、DCM (0. 034 mL) 及び TFA (0. 034 mL、0. 45 mmol) で処理した。得られる反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。濃縮後、残渣を MeOH で希釈し、少量の NH₄OH で中和した。混合物を濾過し、分取 LCMS (pH 値=10 の方法、XBridge (商標) 分取 C18 5 µm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm で、60 mL/分、との MeCN と NH₄OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、表題化合物の両方のジアステレオマーを分離した (0. 7 mg の各異性体、57% の総収率)。C₂₅H₃₁N₆O₂ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 447. 2。実測値: 447. 1。

20

30

【0430】

ジアステレオマーを、3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-(7R)-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド及び 3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-(7S)-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミドとして割り当てる。

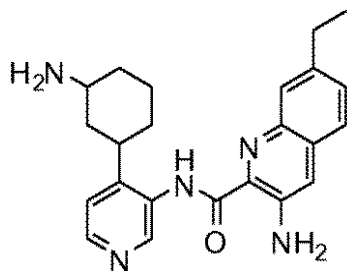
【0431】

40

実施例 23

3-アミノ-N-[4-(3-アミノシクロヘキシル)ピリジン-3-イル]-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化 7 0】

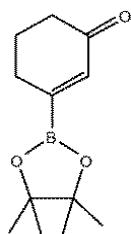


【0 4 3 2】

10

ステップ 1：3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

【化 7 1】



20

【0 4 3 3】

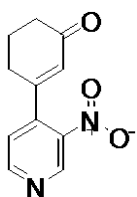
1,3-シクロヘキサジオン (5.0 g、44 mmol)、DCM (75 mL) 中の炭酸ナトリウム (4.7 g、44 mmol) の混合物に、DCM (1.0 M、44 mL、44 mmol) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物を、窒素下、0℃で1時間かけて滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶液をろ過し、濾液をNaHCO₃溶液で注意深く洗浄し、次にブラインで洗浄した。1つにまとめた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、短いシリカゲルプラグを通して濾過し、濃縮し、トリフレート中間体を得た。中間体を1,4-ジオキサン (60 mL) に溶解し、酢酸カリウム (6.6 g、67 mmol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボラニル] (11 g、44 mmol) 及び[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(II)とDCMとの錯体(1:1) (1.8 g、2.2 mmol)を加えた。反応混合物を窒素で脱酸素化し、次いで80℃で2時間加熱した。反応混合物を濾過し、粗副題化合物を、さらに精製することなく次のステップに使用した。C₁₂H₂₀BO₃ (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z=223.1。実測値：223.1。

30

【0 4 3 4】

ステップ 2：3-(3-ニトロピリジン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

【化 7 2】



40

【0 4 3 5】

1,4-ジオキサン (60 mL) 中の3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン (6.0 g、27 mmol) と4-クロロ-3-ニトロピリジン (2.4 g、15 mmol) の溶液に、2.0 Nの水性Na₂CO₃ (12 mL、24 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホ

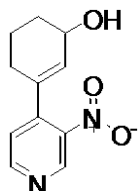
50

スフィン) パラジウム (0) (1.8 g、1.5 mmol) を加えた。反応混合物を 120 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中、10~100% EtOAc で溶出) によって精製し、褐色の固体 (1.97 g、87%) として、副題化合物を得た。C₁₁H₁₁N₂O₃ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 219.1。実測値: 219.0。

【0436】

ステップ 3: 3-(3-ニトロピリジン-4-イル) シクロヘキサ-2-エン-1-オール

【化 7 3】



10

【0437】

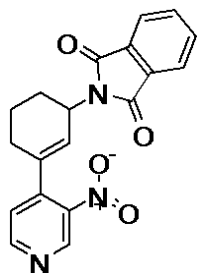
0 °C で EtOH (30 mL) 中の 3-(3-ニトロピリジン-4-イル) シクロヘキサ-2-エン-1-オン (1.9 g、8.7 mmol) 及び三塩化セリウム (4.2 g、11 mmol) の溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.43 g、11 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、水 (40 mL) でクエンチした。減圧濾過した後、残渣を EtOAc で希釈した。水層を EtOAc で 3 回抽出した。1 つにまとめた有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc 中 0~30% MeOH で溶出) によって精製し、副題化合物を得た (1.06 g、55%)。C₁₁H₁₃NO₃ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 221.1。実測値: 221.1。

20

【0438】

ステップ 4: 2-[3-(3-ニトロピリジン-4-イル) シクロヘキサ-2-エン-1-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【化 7 4】



30

【0439】

THF (20 mL) 中、3-(3-ニトロピリジン-4-イル) シクロヘキサ-2-エン-1-オール (1.0 g、4.5 mmol)、フタルイミド (1.0 g、6.8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.8 g、6.8 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート (1.6 g、6.8 mmol) を 0 °C でゆっくりと加えた。得られた混合物を 0 °C で 3 時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、粗生成物をさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~70% の EtOAc で溶出) によって精製し、固体を得て、さらに DCM 及びヘキサンで処理し、副題化合物を得た (1.55 g、98%)。C₁₉H₁₆N₃O₄ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 350.1。実測値: 350.3。

40

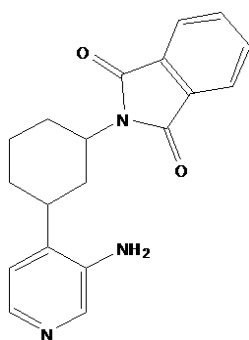
【0440】

ステップ 5: 2-[3-(3-アミノピリジン-4-イル) シクロヘキシル]-1H-

50

イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

【化75】



10

【0441】

AcOH (3.0 mL) 中、2-[3-(3-ニトロピリジン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-イル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.100 g、0.286 mmol) の溶液を10%のパラジウム炭素 (0.046 g、0.043 mmol) と混合し、30 psi で16時間水素化した。反応混合物をMeOH (50 mL) に希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。残査をEtOAcに溶解し、1M NaOHで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物を得た。C₁₉H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 322.2。実測値：322.1。

20

【0442】

ステップ6：3-アミノ-N-[4-(3-アミノシクロヘキシル)ピリジン-3-イル]-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

3-アミノ-7-エチルキノリン-2-カルボン酸 (0.040 g、0.18 mmol)、2-[3-(3-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキシル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (0.055 g、0.17 mmol)、HATU (0.22 g、0.58 mmol)、DMF (0.65 mL) 及びDIPEA (0.076 g、0.59 mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。水性NaOH (1M) を反応混合物に加え、沈殿物が形成され、真空濾過によって収集した。集めた固体を1MのNaOHで洗浄し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、中間体を得た。中間体をDMF (0.15 mL) に溶解し、ヒドラジン (0.15 mL) を加えた。得られた反応混合物を、室温で16時間攪拌し、MeOHで希釈し、濾過し、分取LCMS (XBridge (商標) 分取C18 5 μm 30 x 10 mmのOBD (商標) カラム、流量60 mL/分、0.15% NH₄OHを伴うMeCNと水の勾配で溶出) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₃H₂₈N₅O (M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 390.2。実測値：390.1。

30

【0443】

表題化合物を溶解し、3-アミノ-N-[4-((3S)-3-アミノシクロヘキシル)ピリジン-3-イル]-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド及び3-アミノ-N-[4-((3R)-3-アミノシクロヘキシル)ピリジン-3-イル]-7-エチルキノリン-2-カルボキサミドを得た。

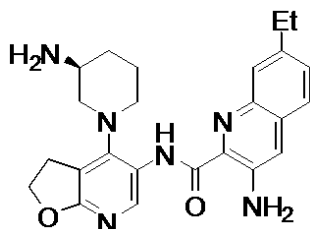
40

【0444】

実施例24

(S)-3-アミノ-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化 76】

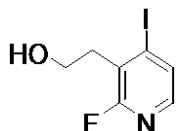


【0445】

ステップ1：2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル) エタノール

10

【化 77】



【0446】

−78℃で、THF (50 mL) 中の2-フルオロ-3-ヨードピリジン (Ark Pharm, 2.989 g, 13.40 mmol) の溶液に、ヘプタン/THF/エチルベンゼン (2.0 M, 8.10 mL, 16.2 mmol) 中のリチウムジイソプロピルアニドの溶液を加えた。混合物を−78℃で90分間攪拌した。THF (30 mL) 中の1, 3, 2-ジオキサチオラン-2, 2-ジオキソド (2.206 g, 17.77 mmol) の溶液を20分かけて、−78℃で混合物にゆっくりと加えた。−78℃で20分間攪拌した後、反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水中の12.0 MのHCl (5.0 mLで、60 mmol) を加えた。反応物を室温に温め、3時間攪拌した。飽和水性NaHCO₃ (250 mL) を加えた。混合物をEtOAc (150 mLを3回) で抽出した。1つにまとめた抽出物を、ブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残査をシリカゲル (ヘキサン中0~100%のEtOAc) でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体 (3.13 g, 87%) として副題化合物を得た。C₇H₈FINO (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 268.0；実測値268.0。

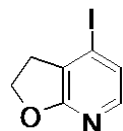
20

30

【0447】

ステップ2：4-ヨード-2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジン

【化 78】



【0448】

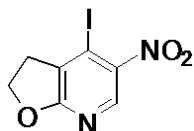
1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル) エタノール (3.13 g, 11.7 mmol) の溶液に、K₃PO₄ (10.0 g, 47.1 mmol) を加えた。混合物を36時間加熱還流した。次に反応混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAcで洗浄し、1つにまとめた濾液を減圧下で濃縮した。残査をDCM (100 mL) に溶解し、ブライン (100 mLを2回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗製副題化合物 (2.55 g) の得られた残査をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。C₇H₇INO (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 247.9；実測値248.0。

40

【0449】

ステップ3：4-ヨード-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジン

【化 79】



【0450】

−10℃で、硫酸（10.0 mL、188 mmol）中の4-ヨード-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン（2.237 g、9.055 mmol）を、硫酸（15.0 mL、281 mmol）中の発煙硝酸（15.0 mL、358 mmol）の攪拌した溶液に、15分間かけてゆっくりと加えた。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した。反応混合物を砕いた氷の上に添加することによりクエンチし、得られた混合物をEtOAc（100 mLを6回）で抽出した。1つにまとめた有機抽出物を飽和水性NaHCO₃（300 mLを2回）及びブライン（300 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル（ヘキサン中0～100%のEtOAc）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色の固体として副題化合物（2.43 g、92%）を得た。C₇H₆IN₂O₃（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z = 292.9；実測値293.0。

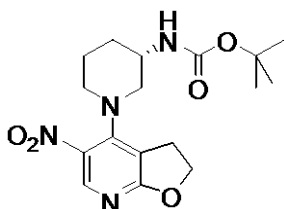
10

【0451】

ステップ4：tert-ブチル[(3S)-1-(5-ニトロ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

20

【化 80】



【0452】

4-ヨード-5-ニトロ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン（2.05 g、7.02 mmol）を含むマイクロ波バイアル、tert-ブチル[(3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート（Combi-Blocks、1.489 g、7.435 mmol）、DIPEA（1.836 g、14.20 mmol）及びEtOH（12.0 mL）を、マイクロ波照射下、100℃で2時間加熱した。次に、反応物を減圧下で濃縮した。得られた残査をシリカゲル（ヘキサン中0～100%のEtOAc）でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色固体として副題化合物（2.46 g、96%）を得た。C₁₇H₂₅N₄O₅（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 365.2；実測値365.1。

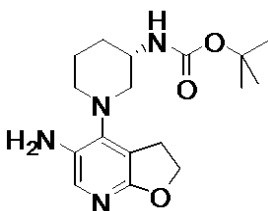
30

【0453】

ステップ5：tert-ブチル[(3S)-1-(5-アミノ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸

40

【化 81】



【0454】

MeOH（5.00 mL）中のtert-ブチル[(3S)-1-(5-ニトロ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメ

50

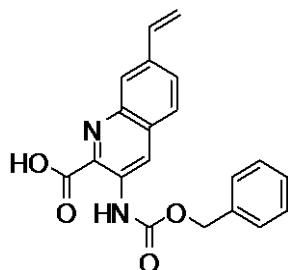
ート (411.2 mg、1.128 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、10%のパラジウム炭素 (108.7 mg、0.1021 mmol) を加えた。反応混合物を 1 atm. で 14 時間水素化した。混合物を (MeOH で溶出した) 珪藻土のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、灰白色の固体として副題化合物 (387.9 mg) を得て、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₁₇H₂₇N₄O₃ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 335.2; 実測値 335.2。

【0455】

ステップ 6: 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ビニルキノリン-2-カルボン酸

【化 82】

10



【0456】

磁気攪拌棒を備えたねじ蓋付きバイアルに、エチル 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボキシレート (実施例 1、ステップ 3、971.6 mg、2.263 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (Aldrich、163.8 mg、0.2082 mmol) 及び K₃PO₄ (1017.1 mg、4.7916 mmol) を加えた。バイアルをテフロン系セプタムで密封し、排気し、窒素を充填した (この工程を全部で 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (10.0 mL) 中のビニルボロン酸ピナコールエステル (561.6 mg、3.646 mmol) の溶液を、シリンジを経由して添加し、次に脱酸素水 (8.0 mL) を加えた。混合物を 90 °C で 6 時間加熱した。反応物を室温に冷却した後、水 (50 mL) を加えた。AcOH (1.50 mL、26.4 mmol) を加え、pH を 5 に調整した。混合物を EtOAc (50 mL を 3 回) で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (DCM 中の 0~10% の MeOH) 上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色固体として表題化合物 (673.9 mg、85%) を得た。C₂₀H₁₇N₂O₄ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 349.1; 実測値 349.1。

20

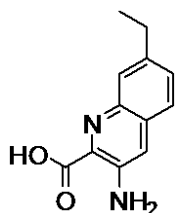
30

【0457】

ステップ 7: 3-アミノ-7-エチルキノリン-2-カルボン酸

【化 83】

40



【0458】

MeOH (25.0 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (673.9 mg、1.934 mmol) の溶液に、10 重量%のパラジウム炭素 (100.1 mg、0.09406 mmol) を添加した。混合物を水素下、室温 (1 atm.) で 15 時間攪拌した。反応混合物を珪藻土 (MeO

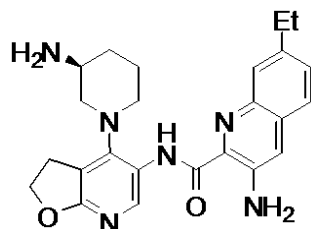
50

Hで溶出)のパッドで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗副題化合物を、さらなる精製をせずに次のステップの残査で直接使用した(380.6mg、91%)。C₁₂H₁₃N₂O₂(M+H)⁺についてLCMS計算値:m/z=217.1;実測値217.0。

【0459】

ステップ8: 3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化84】



10

【0460】

3-アミノ-7-エチルキノリン-2-カルボン酸(24.5mg、0.113mmol)、tert-ブチル[(3S)-1-[(5-アミノ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(38.3mg、0.114mmol)及びHATU(136.1mg、0.3579mmol)、DMF(2.00mL)を加え、次にDIPEA(152.9mg、1.183mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得られた残査にDCM(2.0mL)を加え、次にT(2.0mL)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣を、RP-HPLC(30mL/分の流量で0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出するXBridge(商標)C18カラム)を用いて精製し、黄色固体(5.7mg、12%)として表題化合物を得た。C₂₄H₂₉N₆O₂(M+H)⁺についてのLCMS計算値: m/z=433.2;実測値433.2。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.82(s, 1H)、7.65-7.61(m, 2H)、7.51(s, 1H)、7.37(dd, J=8.6、1.5Hz, 1H)、6.81(s, 2H)、4.52(t, J=8.6Hz, 2H)、3.46-3.39(m, 2H)、3.22-3.17(m, 1H)、3.17-3.10(m, 1H)、3.07-3.00(m, 1H)、2.88-2.81(m, 1H)、2.76(q, J=7.5Hz, 2H)、2.67-2.59(m, 1H)、2.00-1.92(m, 1H)、1.92-1.79(m, 2H)、1.28(t, J=7.5Hz, 3H)、1.26-1.20(m, 1H) ppm。

20

30

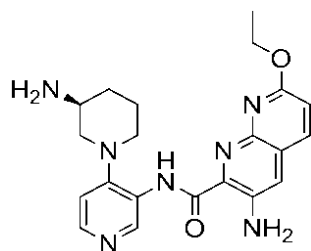
【0461】

実施例25

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-エトキシ-1,8-ナフチリジン-2-カルボキサミド

40

【化85】

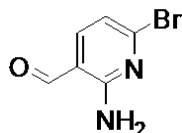


【0462】

ステップ1: 2-アミノ-6-ブロモニコチンアルデヒド

50

【化 8 6】



【0 4 6 3】

THF中の LiAlH_4 の溶液を(2.0M、1.7mL、3.4mmol)、無水THF(8.2mL)中の2-アミノ-6-ブロモニコチン酸(Ark Pharmより、350mg、1.61mmol)の溶液(350mg、1.61mmol)の溶液に0℃で滴下し、いくらか泡立った。溶液を4時間攪拌しながら徐々に周囲温度に温めた。 H_2O (129 μL)、15%の水性NaOH(129 μL)及び H_2O (388 μL)を逐次加えることによって、反応をクエンチした。溶液を1時間強く攪拌し、沈殿物を濾過によって取り除き、濾液を減圧下で濃縮し、次の反応に使用した。

10

【0 4 6 4】

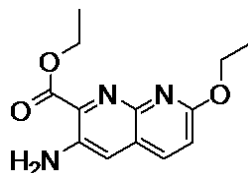
LiAlH_4 の還元によって調製された粗アルコールを、熱いDCM(25mL)に溶解し、マンガン(IV)酸化物(743mg、8.55mmol)を添加する前に、周囲温度に放冷した。混合物を周囲温度で16時間攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}$ [M+H]⁺についてLCMS(ESI)計算値： $m/z = 201.0$ ；実測値：200.9。

20

【0 4 6 5】

ステップ2：エチル3-アミノ-7-エトキシ-1,8-ナフチリジン-2-カルボン酸

【化 8 7】



【0 4 6 6】

EtOH(0.5mL)中のピリジン(0.13mL、1.6mmol)とブロモピリジン酸エチル(0.22mL、1.7mmol)の溶液を、密封したバイアル中、70℃で16時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に放冷し、EtOH(1mL)中、2-アミノ-6-ブロモニコチンアルデヒド(317mg、1.58mmol)とピリジン(0.76mL、9.5mmol)の溶液を加えた。反応混合物を密封バイアル中、100℃で16時間、加熱した。ピロリジン(0.26mL、3.2mmol)を加え、密封バイアル中、100℃で16時間攪拌し続けた。粗反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサンで溶出する40gのシリカゲルカラム)によって精製し、副題化合物を得た。 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H]⁺についてのLCMS(ESI)計算値： $m/z = 262.1$ ；実測値：262.0。

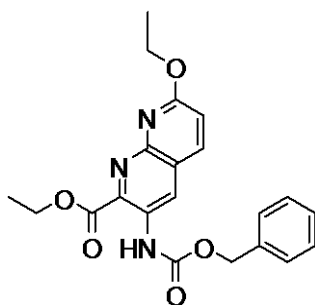
30

40

【0 4 6 7】

ステップ3：3- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} -7-エトキシ-1,8-ナフチリジン-2-カルボン酸エチル

【化 8 8】



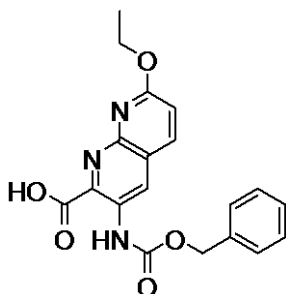
【0 4 6 8】

DCM (0.7 mL) 中、3-アミノ-7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボン酸エチルと DIPEA (100 μ L、0.58 mmol) の溶液に、クロロギ酸ベンジル (84 μ L、0.58 mmol) を加え、反応混合物を密封バイアル中で、16 時間攪拌しながら 65 $^{\circ}$ C で加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~40% EtOAc / ヘキサンで溶出する 24 g のシリカゲルカラム) によって精製し、副題化合物を得た。C₂₁H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 396.2; 実測値: 396.1。

【0 4 6 9】

ステップ 4: 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボン酸

【化 8 9】



【0 4 7 0】

THF (2.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボン酸エチル (47 mg、0.12 mmol) 及び水酸化リチウム-水和物 (25 mg、0.59 mmol) を含有する溶液を、密封バイアル中、65 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱した。沈殿物を濾去し、EtOAc で洗浄し、副題化合物 (11 mg) を得た。濾液を水 (1 mL) で希釈し、溶液を EtOAc (5 mL を 2 回) で抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、追加の副題化合物 (30 mg) を得た。粗生成物を次の反応に直接使用した。C₁₉H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 368.1; 実測値: 368.0。

【0 4 7 1】

ステップ 5: 3-アミノ-N- { 4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド

tert-ブチル [(3S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (9.6 mg、0.033 mmol) 及び DMF (100 μ L) を、1, 2-ジクロロエタン中 (0.6 mL)、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボン酸 (11 mg、0.030 mmol)、HATU (17 mg、0.045 mmol) 及び DIPEA (16 μ L、0.090 mmol) の攪拌した溶液に加え、得られた溶液を 55 $^{\circ}$ C で 16 時間加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (12 g のシリカゲルカラム、0~100% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、ベンジルオキシ

カルボニル／Boc保護中間体（18mg、95％）を得た。

【0472】

カルバミン酸ベンジル中間体を、大気圧（バルーン）の水素雰囲気下、MeOH（3mL）中の10％のパラジウム活性炭（13mg）（湿潤、Degussa type E101 NE/W）で、1.5時間攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を次のBoc脱保護反応に直接使用した。

【0473】

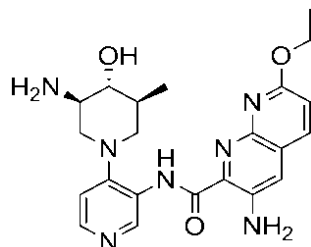
前の反応からの残渣を、DCM（3mL）中のTFA（1mL）で攪拌した。1時間後、粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLC（XBridge（商標）C18カラム、流量60mL／分で、0.05％TFAを含むMeCN／水の勾配で溶出）によって精製し、トリストリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。 $C_{21}H_{26}N_7O_2$ [M+H]⁺についてLCMS（ESI）計算値：m/z = 408.2；実測値：408.1。

【0474】

実施例26

3-アミノ-N-〔4-〔(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕-7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド

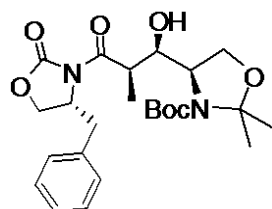
【化90】



【0475】

ステップ1：tert-ブチル(4R)-4-〔(1R, 2R)-3-〔(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル〕-1-ヒドロキシ-2-メチル-3-オキソプロピル〕-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化91】



【0476】

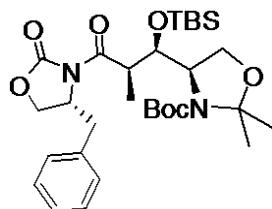
DCM（60mL）中、(R)-3-(1-オキソプロピル)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン（Aldrich、2.0g、8.6mmol）の-40℃の溶液に、DCM 中、TiCl₄の溶液（1.0M、10.0mL、10.0mmol）を加えた。混合物を-40℃で10分間攪拌し、DIPEA（3.7mL、21mmol）を加えた。反応混合物を0℃に温め、20分間攪拌した。DCM（20mL）中、tert-ブチル(4R)-4-ホルミル-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート（アルドリッチ、2.0g、8.7mmol）（20mL）を滴下し、得られた混合物を1.5時間攪拌した。飽和水性NH₄Clを加えることによって、反応をクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した。分離した有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー

(ヘキサン中0～40% EtOAcで溶出)によって精製し、収率87% (3.44 g)の主要な生成物として副題化合物を得た。 $C_{24}H_{34}N_2$ の $NaO_7 (M+Na)^+$ についてLCMS計算値： $m/z = 485.2$ ；実測値485.1。

【0477】

ステップ2：tert-ブチル(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-メチル-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

【化92】



10

【0478】

-40℃で、DCM(40 mL)中のtert-ブチル(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1-ヒドロキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレートの溶液(2.0 g, 4.3 mmol)に、2, 6-ルチジン(0.90 mL, 7.8 mmol)を添加し、次にtert-ブチエルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(1.4 mL, 6.0 mmol)を加えた。混合物を-40℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和水性 $NaHCO_3$ 及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル(ヘキサン中0～20% EtOAc)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物(2.2 g, 88%)を得た。 $C_{30}H_{49}N_2O_7Si (M+H)^+$ についてLCMS計算値： $m/z = 577.3$ ；実測値577.3。

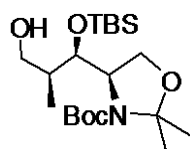
20

【0479】

ステップ3：tert-ブチル(4R)-4-((1R, 2S)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート

30

【化93】



【0480】

-30℃で、THF(40 mL)中、tert-ブチル(4R)-4-((1R, 2R)-3-[(4R)-4-ベンジル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-メチル-3-オキソプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(2.2 g, 3.8 mmol)及びEtOH(0.67 mL, 11 mmol)の混合物に、 $LiBH_4$ (0.25 g, 11 mmol)を添加した。混合物を0℃に温め、3時間攪拌した。反応混合物をEt₂Oで希釈し、1M NaOHを添加した。得られた混合物をEtOAcで抽出した。分離した有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル(ヘキサン中0～20% EtOAc)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物(1.2 g, 78%)を得た。 $C_{15}H_{34}NO_3Si (M+H-Boc)^+$ についてLCMS計算値： $m/z = 304.2$ ；実測値304.2。

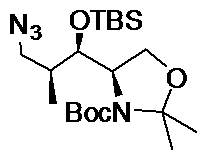
40

【0481】

50

ステップ4: *tert*-ブチル(4*R*)-4-((1*R*, 2*S*)-3-アジド-1-{*tert*-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)-2-2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸

【化94】



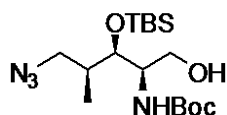
【0482】

ジフェニルホスホン酸アジド(1.3 mL、5.9 mmol)を、THF(20 mL)中*tert*-ブチル(4*R*)-4-((1*R*, 2*S*)-1-{*tert*-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.2 g、3.0 mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(1.2 mL、5.9 mmol)とPPh₃(1.6 g、5.9 mmol)の混合物に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~15% EtOAcで溶出)によって精製し、副題化合物(1.09 g、86%)を得た。C₁₅H₃₃N₄O₂Si (M+H-Boc)⁺ LCMS計算値:m/z=329.2; 実測値329.2。

【0483】

ステップ5: *tert*-ブチル[(1*R*, 2*R*, 3*S*)-4-アジド-2-{*tert*-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]カルバメート

【化95】



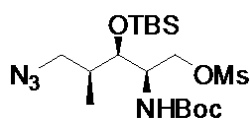
【0484】

ピリジニウム p-トルエンスルホン酸塩(1.3 g、5.2 mmol)を、EtOH(15 mL)中の*tert*-ブチル(4*R*)-4-((1*R*, 2*S*)-3-アジド-1-{*tert*-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)-2-2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート(1.09 g、2.6 mmol)の溶液に加えた。混合物を2日間還流下で加熱した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をDCM(25 mL)に溶解し、DIPEA(0.67 mL、3.8 mmol)を加え、次にBoc₂O(0.67 g、3.1 mmol)を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~25% EtOAcで溶出)によって精製し、副題化合物(0.56 g、56%)を得た。C₁₂H₂₉N₄O₂Si (M+H-Boc)⁺についてLCMS計算値:m/z=289.2; 実測値289.2。

【0485】

ステップ6: (2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-アジド-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{*tert*-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ}-4-メチルペンチルメタンスルホン酸

【化96】



【0486】

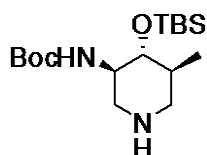
0℃で、ピリジン(7.3 mL)中の*tert*-ブチル([1*R*, 2*R*, 3*S*)-4-アジド-2-{*tert*-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)-1-(ヒドロキシメ

チル) - 3 - メチルブチル) カルバメート (0.56 g, 1.4 mmol) の攪拌溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.14 mL, 1.9 mmol) を加え、次に DMAP (0.04 g, 0.3 mmol) を加えた。0℃で1時間攪拌した後、混合物を EtOAc で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~25% EtOAc で溶出) によって精製し、副題化合物 (0.59 g, 88%) を得た。C₁₃H₃₁N₄O₄SSi (M+H-Boc)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 367.2; 実測値 367.2。

【0487】

ステップ7: tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバメート

【化97】



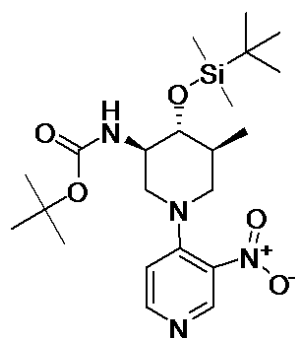
【0488】

MeOH (10 mL) 中の (2R, 3R, 4S) - 5 - アジド - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 4 - メチルペンチルメタンスルホネート (0.59 g, 1.3 mmol) を20分間窒素で脱酸素化した。DIPEA (0.55 mL, 3.2 mmol) を加え、10重量%のパラジウム炭素 (0.1 g, 0.1 mmol) を加えた。混合物を1 atm. の水素ガス下で2時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、副題化合物 (0.43 g, 98%) を得た。C₁₇H₃₇N₂O₃Si (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 345.3; 実測値: 345.2。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.35 (bs, 1H)、3.32 (dt, J = 13.1, 6.3 Hz, 1H)、3.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H)、3.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、2.94 (ddd, J = 13.1, 4.1, 1.5 Hz, 1H)、2.33 (dd, J = 12.6, 10.5 Hz, 1H)、2.24 (dd, J = 13.1, 10.9 Hz, 1H)、1.76 (bs, 1H)、1.55 (tdd, J = 8.9, 6.7, 4.2 Hz, 1H)、1.41 (s, 9H)、0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H)、0.87 (s, 9H)、0.07 (d, J = 10.3 Hz, 6H) ppm。

【0489】

ステップ8: tert-ブチル [(3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチル - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバメート

【化98】



【0490】

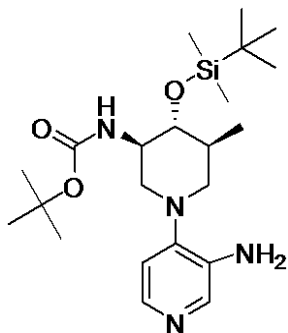
イソプロピルアルコール (20 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (96.6 mg, 0.609 mmol)、tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバ

メート (300 mg、0.609 mmol) 及び DIPEA (0.319 mL、1.83 mmol) の混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残査を Combiflash (登録商標) 装置を用いるシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の EtOAc で溶出する) により精製し、淡黄色粉末 (1.93 g) として副題化合物を得た。C₂₂H₃₉N₄O₅Si (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 467.3; 実測値: 467.1。

【0491】

ステップ 9: tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 1 - (3-アミノピリジン-4-イル) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート

【化 99】



【0492】

tert-ブチル ([3R, 4R, 5S] - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチル-1 - (3-ニトロピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) カルバメート (130 mg、0.279 mmol)、AcOH (10.0 mL、176 mmol) 及び鉄粉末の混合物 (558 mg、1.00 mmol) を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 30 mL の EtOAc で希釈し、珪藻土のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残査を EtOAc で希釈し、Na₂CO₃ 水溶液及び 0.2 M NaOH で洗浄した。有機抽出物を減圧下で濃縮し、褐色の固体として 0.622 g の副題化合物を得た。C₂₂H₄₁N₄O₃Si (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 437.3; 実測値: 437.1。

【0493】

ステップ 10: 3-アミノ-N- {4 - [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド

1, 2-ジクロロエタン (400 µL) 及び DMF (50 µL) 中の 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボン酸 (18 mg、0.049 mmol)、HATU (28 mg、0.073 mmol) 及び DIPEA (21 µL、0.12 mmol) の攪拌溶液に、1, 2-ジクロロエタン (300 µL) 及び DMF (100 µL) 中の tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 1 - (3-アミノピリジン-4-イル) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (22 mg、0.050 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を 55 °C で 2 時間攪拌した。粗反応混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0~5% の MeOH / DCM で溶出する 24 g のシリカゲルカラム) により精製し、ベンジルオキシカルボニル / Boc / TBS で保護された中間生成物 (28 mg、73%) を得た。

【0494】

ベンジルオキシカルバメート中間体を MeOH (1.5 mL) に溶解し、活性炭上の 10% Pd (湿潤、Degussa type E101 NE/W) で処理し、水素雰囲気下 (1 atm.) 1 時間 (バルーン) で水素化した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を次に EtOAc で徹底的に洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、Bo

10

20

30

40

50

c / T B S で保護された中間体を得た。

【0495】

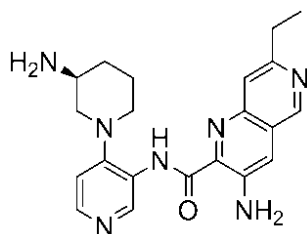
残渣をMeCN (1.5 mL) 及び1.7 Mの水中のフルオロケイ酸 (500 µL、0.8 mmol) に溶解し、得られた溶液を50℃で1時間加熱した。粗反応混合物を分取HPLC (60 mL/分の流量で、0.05% TFAを含むMeCN中/水の勾配で溶出したXBridge (商標) C18カラム) によって精製して、トリス (トリフルオロ酢酸塩) 塩として表題化合物を得た。 $C_{22}H_{28}N_7O_3 [M+H]^+$ についてLCMS (ESI) 計算値: $m/z = 438.2$; 実測値: 438.1。

【0496】

実施例27

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド

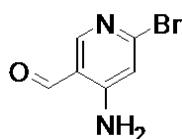
【化100】



【0497】

ステップ1: 4-アミノ-6-ブロモニコチンアルデヒド

【化101】



【0498】

無水THF (7 mL) 中の0℃の4-アミノ-6-ブロモニコチン酸塩酸塩 (Anichemから、0.350 g、1.38 mmol) の溶液に、THF (2.0 M、1.4 mL) 中のLiAlH₄を、滴下し、いくつかの発泡を引き起こした。溶液を16時間撹拌しながら、徐々に雰囲気温度に温めた。H₂O (110 µL)、15%のNaOH水溶液 (110 µL)、及びH₂O (330 µL) を連続して加えることによって、反応をクエンチした。溶液を1時間激しく撹拌した。沈殿物を濾去し、無機物をEtOAcで十分に洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。

【0499】

得られた残渣をDCM (7 mL) に溶解し、酸化マンガン (IV) (700 mg、8.05 mmol) を、得られた溶液に添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。 $C_6H_6BrN_2O [M+H]^+$ についてLCMS (ESI) 計算値: $m/z = 201.0$; 実測値: 201.0。

【0500】

ステップ2: エチル3-アミノ-7-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレート

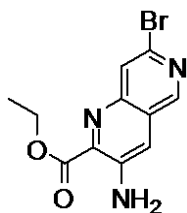
10

20

30

40

【化 1 0 2】



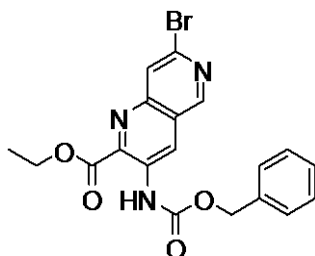
【0 5 0 1】

EtOH (2.2 mL) 中のピリジン (0.11 mL、1.4 mmol) 及びプロモピルビン酸エチル (0.19 mL、1.5 mmol) の溶液を、密封したバイアル中、70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を前もって周囲温度に放冷し、EtOH (1 mL) 中の 4-アミノ-6-ブロモニコチンアルデヒド (0.278 g、1.38 mmol) 及びピリジン (0.67 mL、8.3 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を密封バイアル中、100 °C で 16 時間、加熱した。攪拌をさらに 100 °C で 24 時間続けた。ピロリジン (0.23 mL、2.8 mmol) を加え、攪拌を密封バイアル中、100 °C で 5 時間続けた。粗反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサンで溶出する 40 g のシリカゲルカラム) によって精製し、副題化合物を得た。 $C_{11}H_{11}BrN_3O_2$ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 296.0; 実測値: 295.9。

【0 5 0 2】

ステップ 3: エチル 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸

【化 1 0 3】



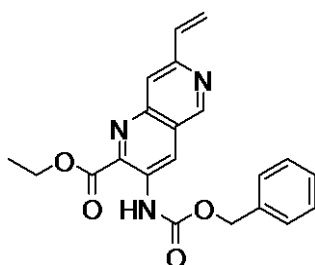
【0 5 0 3】

DCM (1.5 mL) 中、エチル 3-アミノ-7-ブロモ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレート (47 mg、0.16 mmol) 及び DIPEA (83 µL、0.48 mmol) の溶液に、クロロギ酸ベンジルの溶液 (68 µL、0.48 mmol) を加え、得られた混合物を密封バイアル中、60 °C で 14 時間、加熱した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (0~60% EtOAc / ヘキサンで溶出する 24 g のシリカゲルカラム) によって精製し、副題化合物 (41 mg、60%) を得た。 $C_{19}H_{17}BrN_3O_4$ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 430.0; 実測値: 429.9。

【0 5 0 4】

ステップ 4: エチル 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ビニル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレート

【化 1 0 4】



【0505】

バイアル中の3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブromo-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキシレート (22 mg、0.051 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (43 μ L、0.26 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4 mg、0.004 mmol)、並びに1, 4-ジオキサン (500 μ L) 及び水 (50 μ L) 中の炭酸カリウム (21 mg、0.15 mmol) を脱酸素し、窒素で数回バージした。バイアルを窒素下で密封した後、95℃で3時間加熱した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (0~50% EtOAc / ヘキサンで溶出する24 gのシリカゲルカラム) によって精製し、副題化合物 (10 mg、50%) を得た。C₂₁H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺ についてLCMS (ESI) 計算値: m/z = 378.1; 実測値: 378.1。

10

【0506】

ステップ5: 3-アミノ-N- { 4- [(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド

1, 2-ジクロロエタン (600 μ L) 中の3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ビニル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボン酸 (9.0 mg、0.026 mmol)、DIPEA (13 μ L、0.077 mmol)、HATU (17 mg、0.044 mmol)、及びtert-ブチル [(3-S) -1- (3-アミノピペリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (15 mg、0.052 mmol) の溶液を室温で2時間攪拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc / ヘキサンで溶出する12 gのシリカゲルカラム) によって精製し、ベンジルオキシカルボニル / Bocで保護された中間体 (16 mg、収率100%) を得た。

20

【0507】

MeOH (3 mL) 中の上記中間体化合物及び10%の活性炭のPd (湿潤、Degussa type E101 NE/W) (10 mg) の混合物を、水素雰囲気下で1時間攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。

30

【0508】

濾液を減圧下で濃縮し、残渣をDCM (2 mL) 及びTFA (0.5 mL) に溶解した。得られた溶液を周囲温度で1.5時間攪拌した。粗反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し (60 mL / 分の流量で、0.05% TFAを含むMeCN中 / 水の勾配で溶出XBridge (商標) C18カラム)、トリス (トリフルオロ酢酸) 塩として標記化合物を得た。C₂₁H₂₆N₇O [M+H]⁺ についてLCMS (ESI): m/z = 392.2; 実測値: 392.2。

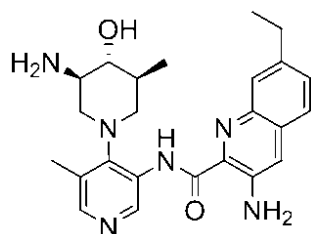
【0509】

実施例28

3-アミノ-N- { 4- [(3R, 4R, 5S) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル } -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

40

【化105】

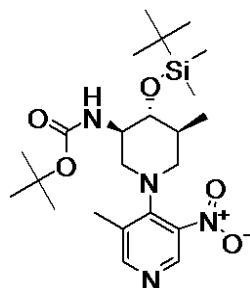


50

【0510】

ステップ1: tert-ブチル [(3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチル - 1 - (3 - ニトロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバメート

【化106】



10

【0511】

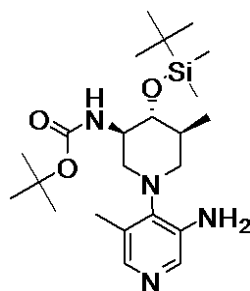
イソプロピルアルコール (0.60 mL) 中の tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバメート (23 mg, 0.067 mmol, 実施例 26、ステップ 7)、4-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (ACES Pharma から、16 mg, 0.096 mmol)、及びトリエチルアミン (37 μ L, 0.27 mmol) の溶液を、密封バイアル中、75 $^{\circ}$ C で 16 時間加熱した。4-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (19 mg) の別の部分を添加し、攪拌を 100 $^{\circ}$ C で 2 日間続けた。粗反応混合物を、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサンで溶出する 24 g のシリカゲルカラム) によって精製し、副題化合物 (12 mg, 収率 37 %) を得た。 $C_{23}H_{41}N_4O_5Si$ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 481.3; 実測値 481.3。

20

【0512】

ステップ2: tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 1 - (3-アミノ-5-メチルピリジン - 4 - イル) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) カルバメート

【化107】



30

【0513】

EtOH (0.9 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の tert-ブチル [(3R, 4R, 5S) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5 - メチル - 1 - (3 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバメート (12 mg, 0.025 mmol)、鉄粉 (38 mg, 0.68 mmol) 及び塩化アンモニウム (55 mg, 1.0 mmol) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。第二のアリコートの鉄粉 (380 mg)、塩化アンモニウム (550 mg)、EtOH (1 mL) を加え、攪拌を 55 $^{\circ}$ C で 3 時間続けた。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOAc で十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、副題化合物 (11 mg, 100 %) を得て、さらに精製することなく次の反応に直接使用した。 $C_{23}H_{43}N_4O_3Si$ [M+H]⁺ についての LCMS (ESI) 計算値: m/z = 451.3; 実測値 451.2。

40

50

【0514】

ステップ3：3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] - 5-メチルピリジン-3-イル} - 7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

1, 2-ジクロロエタン (400 μ L) 中、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (16 mg, 0.046 mmol)、HATU (18 mg, 0.049 mmol) 及びDIPEA (17 μ L, 0.098 mmol) の攪拌溶液に、1, 2-ジクロロエタン (300 μ L) 中のtert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 1- (3-アミノ-5-メチルピリジン-4-イル) - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (11 mg, 0.024 mmol) を加え、得られた溶液を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~60% EtOAc/ヘキサンで溶出し、24 gのシリカゲルカラム) によって精製し、アミド中間体 (10 mg, 52%) を得た。

10

【0515】

粗アミド中間体をMeOH (2 mL) に溶解し、水素下 (1 atm.)、活性炭 (湿潤、Degussa type E101 NE/W, 7.8 mg) 上の10%のPd (乾燥ベース) で処理した (バルーン)。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、Boc/TBSで保護された中間体を得た。

20

【0516】

残渣をMeCN (1 mL) に溶解し、水中の水性フルオロケイ酸 (1.7 M, 230 μ L, 0.39 mmol) で、55℃で1時間加熱した。粗反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLCに供し (60 mL/分の流量で0.05% TFAを含むMeCN中/水の勾配で溶出XBridge (商標) C18カラム)、そのトリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。 $C_{24}H_{31}N_6O_2$ [M+H]⁺ についてLCMS (ESI) 計算値: m/z = 435.2; 実測値: 435.3。

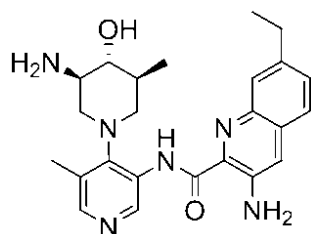
【0517】

実施例29

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

30

【化108】



40

【0518】

1, 2-ジクロロエタン (0.5 mL) 中の3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (19 mg, 0.055 mmol)、HATU (16 mg, 0.041 mmol)、及びDIPEA (19 μ L, 0.11 mmol) の攪拌溶液に、1, 2-ジクロロエタン (300 μ L) 中のtert-ブチル ((3R, 4R, 5S) - 1- (3-アミノピリジン-4-イル) - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (15 mg, 0.034 mmol、実施例26、ステップ9) の溶液を、得られた溶液を、50℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をDCM (40 mL) 及び水 (3 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (3 mLを3回) で洗浄し、1つにまとめた水相をさらにDC

50

M (3 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン (3 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、アミド中間体を得た。

【0519】

粗アミド中間体を MeOH (2 mL) に溶解し、水素ガスの雰囲気下 (1 atm.) (バルーン)、活性炭 (湿潤、Degussa type E101 NE/W) 上の 10 % の Pd (乾燥ベース) で 2 時間処理した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOAc で十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、Boc/TBS で保護された中間体を得た。

【0520】

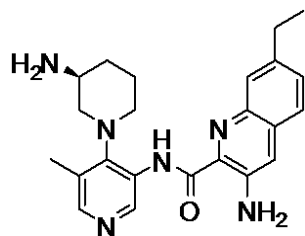
残査を AcCN (1.2 mL) に溶解し、水性フルオロケイ酸 (1.7 M、400 μL 、0.680 mmol) を加え、得られた溶液を 50 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.05 % TFA を含む MeCN 中/水の勾配で溶出 XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、トリフルオロ酢酸塩として表題化合物を得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$ 421.2 [M+H]⁺ について LCMS (ESI) m/z 計算値、実測値 421.2。

【0521】

実施例 30

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

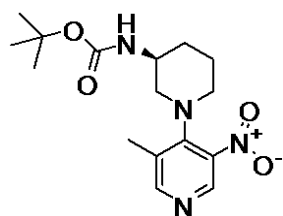
【化109】



【0522】

ステップ 1: tert-ブチル [(3S)-1-(3-メチル-5-ニトロピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート

【化110】



【0523】

イソプロピルアルコール (7 mL、4 Å モレキュラーシーブで乾燥) 中の 4-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン (0.300 g、1.74 mmol) (ACES Pharma からカタログ番号 50630)、tert-ブチル (3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート (0.42 g、2.1 mmol)、及びトリエチルアミン (0.73 mL、5.2 mmol) の混合物を、100 °C で 16 時間加熱した。周囲温度に冷却時に溶液を減圧下で蒸発させ、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (20 ~ 30 % EtOAc / ヘキサンで溶出する 24 g のシリカゲルカラム) によって精製し、副題化合物を得た (0.30 g)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 337.2; 実測値 337.2。

【0524】

ステップ 2: tert-ブチル [(3S)-1-(3-アミノ-5-メチルピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート

10

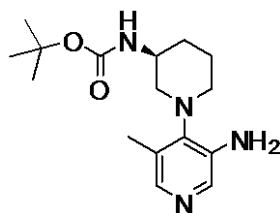
20

30

40

50

【化 1 1 1】



【0 5 2 5】

EtOH (5 mL) 及び水 (2 mL) 中、tert-ブチル [(3S)-1-(3-メチル-5-ニトロピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 (0.300 g、0.892 mmol)、鉄粉 (0.12 g、2.1 mmol) 及び塩化アンモニウム (0.5 g、9 mmol) を 85℃ で 2 時間攪拌した。周囲温度に冷却後、粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOH で十分に洗浄した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (40 mL) に再溶解し、飽和水性 NaHCO₃ (3 mL) 及び水 (3 mL を 3 回) で洗浄した。1 つにまとめた水相をさらに EtOAc (3 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (0.24 g) を得て、さらに精製することなく次の反応に用いた。C₁₆H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値：m/z = 307.2；実測値 307.1。

10

【0 5 2 6】

ステップ 3：3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド
無水 DMF (0.50 mL) 中、3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (0.030 g、0.086 mmol)、HATU (0.049 g、0.13 mmol) 及び DIPEA (0.045 mL、0.26 mmol) の混合物を 10 分間攪拌した。DMF (0.30 mL) 中の tert-ブチル [(3S)-1-(3-アミノ-5-メチルピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 (0.032 g、0.10 mmol) を添加し、得られたスラリーを 44℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (40 mL) 及び水 (3 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (3 mL を 3 回) で洗浄した。1 つにまとめた水相をさらに EtOAc (3 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、アミド中間体を得た。

20

30

【0 5 2 7】

粗生成物を EtOH (3.5 mL) に溶解し、水素雰囲気下 (1 atm.)、10% の活性炭上の Pd (乾燥ベース) (湿潤、Degussa type E101 NE/W、50 mg) で 4 時間、処理した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOH で十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、さらなる中間体を含む残渣。

【0 5 2 8】

残渣を DCM (0.6 mL) 及び TFA (40 µL) に溶解し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含む MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₃H₂₉N₆O [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値：m/z = 405.2；実測値 405.1。

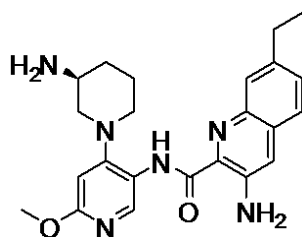
40

【0 5 2 9】

実施例 31

3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化 1 1 2】

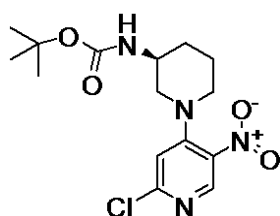


【0 5 3 0】

ステップ1: tert-ブチル [(3S)-1-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

10

【化 1 1 3】



【0 5 3 1】

イソプロピルアルコール (10 mL) 中、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリジン (AstaTech から、0.500 g、2.59 mmol)、tert-ブチル (3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート (0.52 g、2.6 mmol) 及びトリエチルアミン (1.1 mL、7.9 mmol) の溶液を 65 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (40 mL) に再溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び水 (3 mL を 3 回) で洗浄した。1 つにまとめた水相をさらに EtOAc (3 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層をブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (0.99 g) を得て、さらに精製せずに次の反応に使用した。C₁₅H₂₂ClN₄O₄ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 357.1; 実測値 357.0。

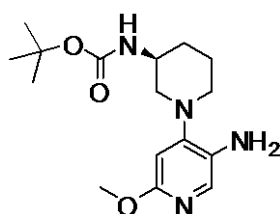
20

【0 5 3 2】

ステップ2: tert-ブチル [(3S)-1-(5-アミノ-2-メトキシピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

30

【化 1 1 4】



【0 5 3 3】

MeOH 中 tert-ブチル [(3S)-1-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (0.100 g、0.280 mmol) 及びナトリウムメトキシド (0.5 M、2.8 mL、1.4 mmol) の混合物を 60 °C で 45 分間攪拌した。反応を飽和水性 NH₄Cl の添加によってクエンチし、EtOAc (40 mL) 及び水 (3 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (3 mL を 3 回) で洗浄した。1 つにまとめた水相をさらに EtOAc (3 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、中間体ニトロ化合物の残渣 (0.10 g) を得た。

40

【0 5 3 4】

残渣を EtOH (4 mL) に溶解し、水素雰囲気下 (1 atm.) (バルーン) で、活

50

性炭上の10% Pd (湿潤、Degussa type E101 NE/W) で1時間処理した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOAcで十分に洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、副題化合物(0.090g)を得て、さらに精製せずに次の反応に用いた。 $C_{16}H_{27}N_4O_3$ [M+H]⁺についてLCMS (ESI) 計算値： $m/z = 323.2$ ；実測値323.2。

【0535】

ステップ3：3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -6-メトキシピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド
無水DMF (0.30mL) 中、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (0.020g、0.057mmol)、HATU (0.033g、0.087mmol) 及びDIPEA (0.030mLを、0.17mmol) を44℃で10分間攪拌した。DMF (0.30mL) 中のtert-ブチル [(3S)-1- (5-アミノ-2-メトキシピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (0.022g、0.068mmol) を添加し、溶液を44℃で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (40mL) 及び水 (3mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (3mLを3回) で洗浄し、1つにまとめた水相をさらにEtOAc (3mL) で抽出した。1つにまとめた有機層を、ブライン (3mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、アミド中間体を得た。

10

【0536】

粗生成物をEtOH (3.5mL) に溶解させ、水素雰囲気 (1atm.) (バルーン) 下で活性炭上の10% Pd (乾燥ベース) (湿潤、Degussa type E101 NE/W、40mg) を用いて一晩攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物をEtOHで十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、さらに中間の残渣を得た。

20

【0537】

残渣をDCM (0.6mL) 及びTFA (400μL) に溶解し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (60mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18カラム) によって精製し、標題化合物を得た。 $C_{23}H_{29}N_6O_2$ [M+H]⁺についてLCMS (ESI) 計算値： $m/z = 421.2$ ；実測値421.1。

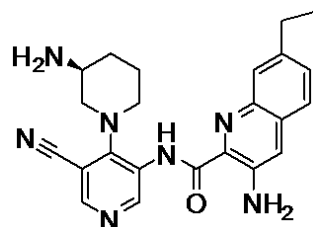
30

【0538】

実施例32

3-アミノ-N- {4- [(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル] -5-シアノピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化115】

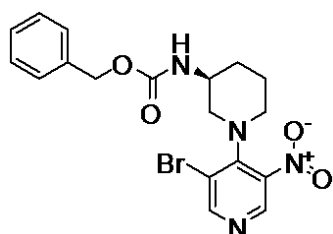


40

【0539】

ステップ1：[(3S)-1- (3-ブロモ-5-ニトロピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化 1 1 6】

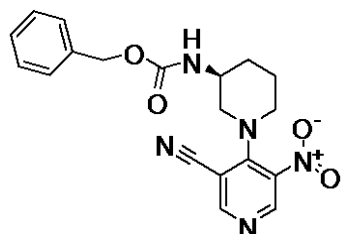


ソプロピルアルコール（0.8 mL）中の 3-ブロモ-4-クロロ-5-ニトロピリジン（Ark Pharm から、0.050 g、0.21 mmol）ベンジル（3S）-ピペリジン-3-イルカルバメート、（0.059 g、0.25 mmol）、及びイトリエチルアミン（0.088 mL、0.63 mmol）の混合物を密封バイアル中に 90℃で 16 時間加熱した。反応混合物を EtOAc（40 mL）及び水（3 mL）で希釈した。層を分離し、有機層を水（3 mL を 3 回）で洗浄し、1 つにまとめた水相をさらに EtOAc（3 mL）で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン（3 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物（0.084 g）を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の反応で使用了。C₁₈H₂₀BrN₄O₄ [M+H]⁺ について LCMS（ESI）計算値：m/z = 435.1；実測値 435.0/437.0。

【0540】

ステップ 2：[(3S)-1-(3-シアノ-5-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 1 7】



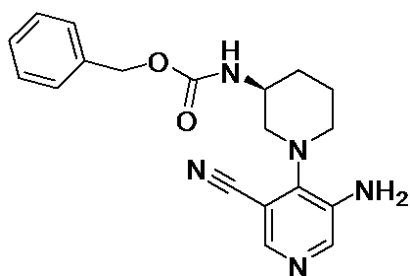
【0541】

DMF（1.40 mL）中の [(3S)-1-(3-ブロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル（0.082 g、0.19 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロロホルム付加物（0.0097 g、0.0094 mmol）、（9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル）ビス（ジフェニルホスフィン）（0.0109 g、0.0188 mmol）、シアン化亜鉛（0.066 g、0.56 mmol）、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（0.0114 mL、0.0755 mmol）の混合物をバイアルに入れ、脱酸素した。バイアルを窒素で数回パージし、密封した。反応混合物をマイクロ波照射下、密閉バイアル中で、140℃で 10 分間加熱した。周囲温度に冷却した後、粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOAc で十分に洗浄した。濾液を EtOAc（40 mL）及び水（3 mL）で希釈した。層を分離し、有機層を水（3 mL を 3 回）で洗浄した。1 つにまとめた水相をさらに EtOAc（3 mL）で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン（3 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物（0.065 g）を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の反応で使用了。C₁₉H₂₀N₅O₄ [M+H]⁺ について LCMS（ESI）計算値：m/z = 382.1；実測値 382.0。

【0542】

ステップ 3：[(3S)-1-(3-アミノ-5-シアノピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 1 8】



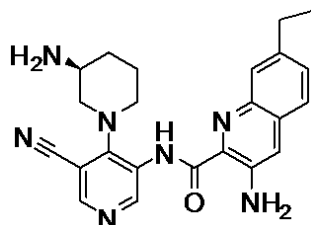
【0 5 4 3】

EtOH (2 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の [(3S)-1-(3-シアノ-5-ニトロピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.065 g、0.17 mmol)、鉄 (0.084 g、1.5 mmol)、及び塩化アンモニウム (0.091 g、1.7 mmol) の混合物を 85℃ で 15 分間攪拌した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOH で十分に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を水と EtOAc の間で分配した。有機画分を水、ブラインで洗浄し Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (0.055 g) を得た。C₁₉H₂₂N₅O₂ m/z = 352.2 [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値、実測値 352.1。

【0 5 4 4】

ステップ 4: 3-アミノ-N-{4-[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]-5-シアノピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化 1 1 9】



【0 5 4 5】

無水 DMF (0.50 mL) 中の 3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ビニルキノリン-2-カルボン酸 (0.020 g、0.057 mmol)、HATU (0.033 g、0.087 mmol) 及び DIPEA (0.030 mL、0.17 mmol) を 10 分間攪拌し、その後、DMF (0.15 mL) 中 [(3S)-1-(3-アミノ-5-シアノピリジン-4-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.024 g、0.068 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 40℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (40 mL) 及び水 (3 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (3 mL を 3 回) で洗浄し、1 つにまとめた水相をさらに EtOAc (3 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を、ブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、アミド中間体を得た。

【0 5 4 6】

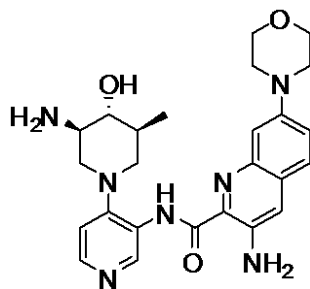
粗生成物を EtOH (2 mL) に溶解し、水素雰囲気下 (1 atm.) (バルーン) で 5% の硫酸バリウム (10 mg) の Pd で 4 時間処理した。粗反応混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、無機物を EtOH で十分に洗浄した。濾液を分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.1% の水酸化アンモニウムを含有する MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、標題化合物を得た。C₂₃H₂₆N₇O [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 416.2、実測値 416.2。

【0 5 4 7】

実施例 33

3-アミノ-N- { 4- [(3 R, 4 R, 5 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

【化120】

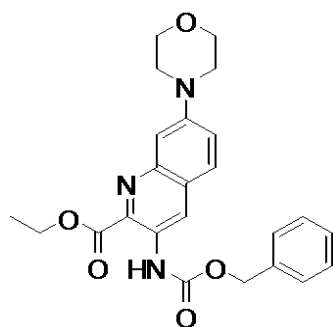


10

【0548】

ステップ1：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸エチル

【化121】



20

【0549】

密封バイアル中、tertブタノール(10mL)中の、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブromoキノリン-2-カルボン酸エチル(300mg、0.7mmol)、モルホリン(120mg、1.4mmol)、Pd(OAc)₂(20mg)、ジシクロヘキシル(2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(49mg、0.10mmol)、及びK₃PO₄(580mg、2.8mmol)の混合物を、窒素でパージし、100℃で1時間加熱した。溶液を冷却し、EtOAcで希釈し、珪藻土に通して混合物を濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を、ヘキサン中0~100% EtOAcで溶出する40gのシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物(0.3g、20%)を得た。C₂₄H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺についてLCMS(ESI)計算値：m/z = 436.2、実測値：436.1。

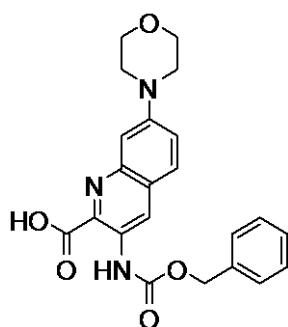
30

【0550】

ステップ2：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸

40

【化122】



50

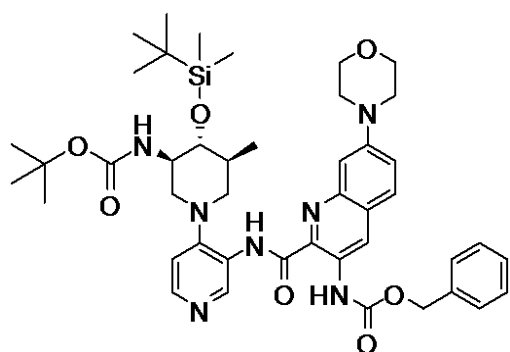
【0551】

1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸エチル (0.065 g, 0.15 mmol) の混合物に、2.5 M 水性 NaOH (1.0 mL, 2.5 mmol) を加えた。反応混合物を、80 °C で 0.5 時間加熱し、冷却し、2.5 mL の 1 M HCl で中和し、pH = 7 にした。沈殿した固体を濾過により回収し、一晩、空気乾燥させ、副題化合物 (0.042 g, 69%) を得た。C₂₂H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺ について LCMS (ESI) 計算値: m/z = 408.2、実測値: 408.2。

【0552】

ステップ 3: [2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ } カルボニル) -7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化123】



【0553】

DMF (0.2 mL) 及び DIPEA (0.0064 mL, 0.037 mmol) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸 (0.005 g, 0.01 mmol)、tert-ブチル ((3R, 4R, 5S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (0.0064 g, 0.015 mmol)、及び HATU (0.012 g, 0.031 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC (30 mL/分の流量で、0.05% TFA を含む MeCN 中/水の勾配で溶出 XBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、副題化合物 (0.0032 g, 30%) を得た。C₄₄H₆₀N₇O₇Si [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 826.4; 実測値: 826.4。

【0554】

ステップ 4: 3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

3 mL の MeOH 中の [2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ } カルボニル) -7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル] カルボン酸ベンジル (0.0035 g, 0.0042 mmol) の混合物を、3 mg の 10% のパラジウム炭素の存在下で、室温で 1 時間、水素のバルーン下で水素化した。反応混合物を 5 mL の MeOH で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、室温で 1 時間、2 mL の MeOH 及びジオキサン中の 2 mL の 4 M HCl で処理した。揮発性溶媒を減圧下で除去した。残渣を 4 mL の MeOH に溶解し、0.5 mL の NH₄OH 溶液で処理し、濾過した。濾液を分取 HPLC (30 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含有する MeCN/水の勾

10

20

30

40

50

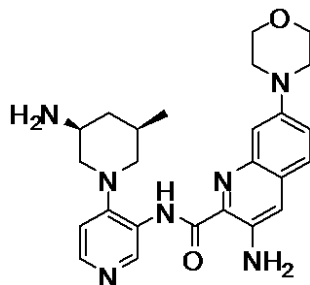
配で溶出する、X B r i d g e（商標）C 1 8 カラム）により精製し、標題化合物を得た。
 $C_{25}H_{32}N_7O_3$ $[M+H]^+$ について L C M S 計算値： $m/z = 478.3$ 、実測値： 478.3 。

【0555】

実施例 34

3-アミノ-N- { 4- [(3 S , 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

【化124】

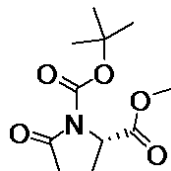


10

【0556】

ステップ1：1-tert-ブチル2-メチル(2S)-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

【化125】



20

【0557】

MeOH (30.0 mL) 中の (2S)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (Aldrich, 5.0 g, 39 mmol) の溶液に、塩化チオニル (5.6 mL, 77 mmol) を 0℃ で 10 分かけて滴下した。混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を EtOAc (25 mL) に溶解した。トリエチルアミンをゆっくり添加 (5.4 mL, 39 mmol) した後、混合物を濾過した。DMAP (0.48 g, 3.9 mmol) を濾液に加え、次にジ-tert-ブチルジカーボネート (8.4 g, 39 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、0℃ に冷却した。1M HCl (50 mL) をゆっくりと加えた。有機層を分離し、飽和水性 NaHCO₃ (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、次に、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、白色固体として副題化合物 (8.08 g, 86%) を得た。 $C_{11}H_{17}NNaO_5$ (M+Na)⁺ について LCM S 計算値： $m/z = 266.1$ 、実測値 266.1。

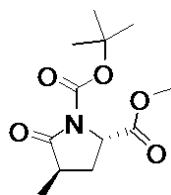
30

【0558】

ステップ2：1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

40

【化126】



【0559】

当該化合物を Guら、Tetrahedron Lett.、2003、44、320

50

3-3205によって記載されるように調製する。THF中のリチウムヘキサメチルジシラジド(1.0M、8.47mL、8.47mmol)を、THF(20mL)中の1-tert-ブチル2-メチル(2S)-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.0g、8.2mmol)の溶液に、-78℃で30分間かけて滴下した。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。ヨウ化メチル(1.30mL、20.9mmol)を10分間かけて滴下した。-78℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に温め、14時間攪拌した。反応物をAcOH(1.00mL、17.6mmol)でクエンチし、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(100mL)で希釈し、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル(ヘキサン中0~50%のEtOAc)でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物(0.47g、22%)を得た。C₁₂H₁₉NNaO₅(M+Na)⁺についてLCMS計算値:m/z=280.1、実測値280.1。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 4.57(1H, dd, J=1.6及び9.6Hz)、3.77(3H, s)、2.68(1H, m)、2.27(1H, m)、1.93(1H, m)、1.49(9H, s)、1.21(3H, d, J=6.8Hz) ppm。

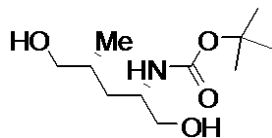
10

【0560】

ステップ3: tert-ブチル[(1S, 3R)-4-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]カルバメート

【化127】

20



【0561】

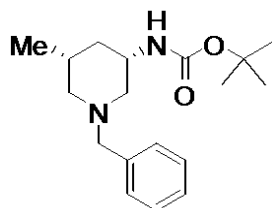
-10℃で、THF(4.0mL)中の1-tert-ブチル2-メチル(2S, 4R)-4-メチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.47g、1.8mmol)の溶液に、NaBH₄(0.207g、5.48mmol)を加え、次にEtOH(1.0mL)を加えた。-10℃で1時間攪拌した後、混合物を室温に温め、15時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc(50mL)で希釈し、水(25mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物(0.39g、92%)をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。C₁₁H₂₄NO₄(M+H)⁺についてLCMS計算値:m/z=234.2、イオン化は認められなかった。

30

【0562】

ステップ4: tert-ブチル[(3S, 5R)-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート

【化128】



40

【0563】

トリエチルアミン(0.932mL、6.69mmol)を、DCM(7.5mL)中のtert-ブチル[(1S, 3R)-4-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]カルバマートの溶液を0℃で加えた。塩化メタンスルホニル(0.388mL、5.01mmol)を得られた溶液に滴下した。0℃で1時間攪拌した後、混合物をDCM(50mL)で希釈し、飽和水性NaHCO₃(50mL)で洗浄し、Na₂

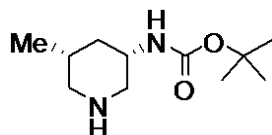
50

SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。ベンジルアミン（3.65 mL、33.4 mmol）を得られた残渣に加え、混合物を70℃で18時間攪拌し、室温に冷却した。反応混合物をEtOAc（100 mL）で希釈し、10%の水性K₃PO₄（50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中0～100%のEtOAc）によって精製し、白色固体（0.34 g、67%）として副題化合物を得た。C₁₈H₂₉N₂O₂（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z = 305.2、実測値305.2。

【0564】

ステップ5：tert-ブチル[(3S, 5R)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート

【化129】



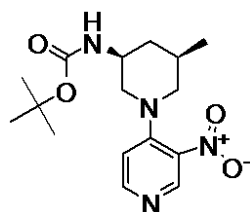
【0565】

10重量%のパラジウム炭素（120 mg、0.11 mmol）を、MeOH（15.0 mL）中のtert-ブチル[(3S, 5R)-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート（0.34 g、1.1 mmol）の溶液に加えた。混合物を水素雰囲気（1 atm.）下、室温で15時間攪拌した。反応混合物を珪藻土のパッド（MeOHで溶出）で濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物（0.21 g、88%）をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。C₁₁H₂₃N₂O₂（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z = 215.2、実測値：215.2。¹H NMR（CDCl₃、400 MHz）δ 4.33（1H、m）、3.46（1H、m）、3.25（1H、m）、2.94（1H、dd、J = 3.6及び12.8 Hz）、2.18–2.02（3H、m）、1.60（1H、m）、1.43（9H、s）、0.85（3H、d、J = 6.8 Hz）ppm。

【0566】

ステップ6：tert-ブチル[(3S, 5R)-5-メチル-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化130】



【0567】

イソプロピルアルコール（8.7 mL）中の4-クロロ-3-ニトロピリジン（0.704 g、4.44 mmol）とtert-ブチル[(3S, 5R)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート（1.0 g、4.7 mmol）の混合物を75℃で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を1つに合わせ、減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン中0～90%のEtOAcで溶出する、40 gのシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、黄色固体として副題化合物（1.14 g、76.2パーセント）を得た。C₁₆H₂₅N₄O₄（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z = 337.2、実測値：337.3。

【0568】

ステップ7：tert-ブチル[(3S, 5R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート

10

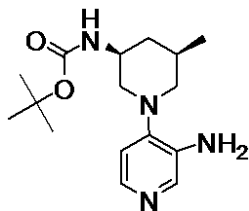
20

30

40

50

【化 1 3 1】



【0 5 6 9】

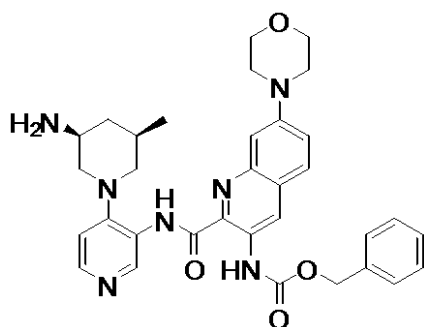
MeOH中のtert-ブチル [(3S, 5R)-5-メチル-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (1.14 g、3.39 mmol) の混合物を、45 psiの水素下で、10%のパラジウム炭素 (0.14 g) の存在下で水素化した。混合物を珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、副題化合物 (1.04 g、100%) を得た。 $C_{16}H_{27}N_4O_2$ (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 307.2、実測値: 307.3。

10

【0 5 7 0】

ステップ8: {2-[(4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル}-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 3 2】



20

【0 5 7 1】

DMF (0.14 mL) 及びDIPEA (0.018 mL、0.10 mmol) 中の3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸 (0.014 g、0.034 mmol)、tert-ブチル [(3S, 5R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート (0.013 g、0.041 mmol) 及びHATU (0.033 g、0.086 mmol) の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を5 mLのEtOAc及び3 mLの1M NaOHで希釈した。得られた層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を1つに合わせ、減圧下で濃縮した。残査を、EtOAc中0~30% MeOHで溶出する、20 gのシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、アミド中間体、(2-{[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル}-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル)カルボン酸ベンジルを得た。 $C_{38}H_{46}N_7O_6$ [M+H]⁺ についてLCMS計算値: m/z = 696.3; 実測値: 696.5。

30

40

【0 5 7 2】

アミド中間体に、ジオキサン中の1 mLの4M HCl及び1 mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、HCl塩として副題化合物を得た。 $C_{33}H_{38}N_7O_4$ [M+H]⁺ についてLCMS計算値: m/z = 596.3; 実測値: 596.3。

【0 5 7 3】

ステップ9: 3-アミノ-N-{4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペ

50

リジン-1-イル} ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

AcOH溶液中、2 mLの4 M HBr中の{2-[({4-[({3 S, 5 R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル]-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジル (0.002 g、0.003 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を4.5 mLのMeOH及び0.5 mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (XBridge (商標) C18カラム、流速30 mL/分で0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出) し、標題化合物を得た。C₂₅H₃₂N₇O₂ [M+H]⁺についてLCMS計算値:m/z=462.3; 実測値:462.3。

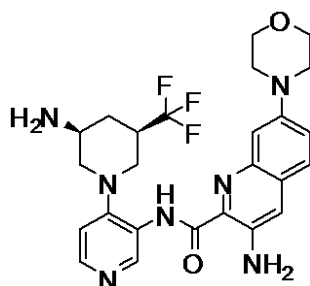
10

【0574】

実施例35

3-アミノ-N-{4-[({3 S, 5 R)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

【化133】

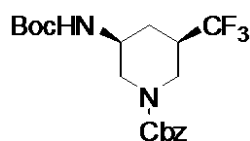


20

【0575】

ステップ1: (3 S, 5 R)-3-[({tert-ブトキシカルボニル)アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化134】



30

【0576】

シス-3-(Boc-アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン (Molbridge, 10.00 g、37.27 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (18.8 g、224 mmol) を含有する丸底フラスコに、THF (200 mL) を加え、次に水 (200 mL) を加えた。シリンジポンプを経由して、クロロ蟻酸ベンジル (20.1 g、112 mmol) を30分間かけて滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物をEtOAc及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (340 g、ヘキサン中15% EtOAc) により精製し、白色泡状固体を得て、キラルHPLC分離に供した (フェノメネックスルックスセルロースC-1、5ミクロン、21.2 x 250 mmカラム、18 mL/分の流量で、ヘキサン中の15% EtOHで溶出し、220 nmの波長で1000 µL中100 mgの負荷で)、副題化合物を (保持時間: 9.1分)、白色泡状固体 (6.51 g、43%) として得た。C₁₉H₂₅F₃N₂NaO₄ (M+Na)⁺についてLCMS計算値:m/z=425.2; 実測値:425.2。副題化合物を(3 S, 5 R)異性体として割り当てる。代替の(3 R, 5 S)異性体は、同じ分離から得ることができる。

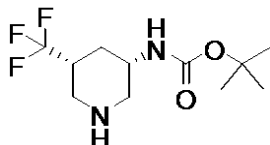
40

【0577】

50

ステップ2: *tert*-ブチル [(3*S*, 5*R*)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化135】



【0578】

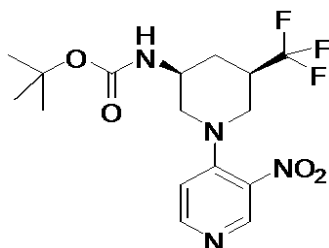
MeOH (50 mL) 中の (3*S*, 5*R*)-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (3.86 g、9.59 mmol) の混合物を 25 psi の水素下、10% のパラジウム炭素 (0.30 g) の存在下で、2 時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を、減圧下で濃縮し、副題化合物 (2.6 g、100%) を得た。C₁₁H₂₀F₃N₂O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 269.1、実測値: 269.2。

10

【0579】

ステップ3: *tert*-ブチル [(3*S*, 5*R*)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化136】



20

【0580】

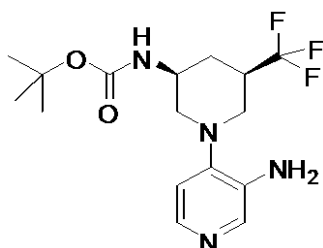
4-クロロ-3-ニトロピリジン (580 mg、3.6 mmol)、*tert*-ブチル [(3*S*, 5*R*)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (800 mg、3 mmol)、イソプロピルアルコール (5.0 mL) 及び DIPEA (1.0 mL、6.0 mmol) の混合物を 80 °C で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、50~100% EtOAc/ヘキサンで溶出する Combiflash (登録商標) 装置を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製した。精製によって、黄色の固体として、1.0 g (収率 80%) の副題化合物を得た。C₁₆H₂₂F₃N₄O₄ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 391.2、実測値: 391.1。

30

【0581】

ステップ4: *tert*-ブチル [(3*S*, 5*R*)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化137】



40

【0582】

tert-ブチル [(3*S*, 5*R*)-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (1 g、2 mmol)、鉄粉 (0.57 g、10 mmol)、AcOH (16 mL) 及び水 (2 mL) を室温で 1 時間

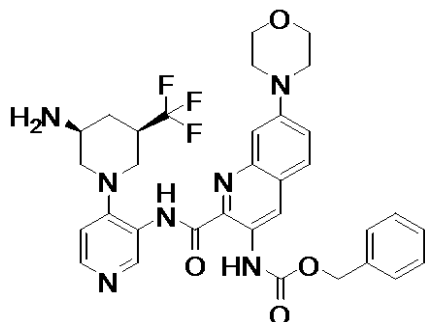
50

攪拌した。混合物を室温に放冷し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をEtOAcで希釈した。得られた混合物を珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を1M NaOH水溶液に溶解させ、EtOAc（100mLを3回）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、褐色の固体として0.9g（収率100%）の副題化合物を得た。C₁₆H₂₄F₃N₄O₂（M+H）⁺についてのLCMS計算値：m/z = 361.2、実測値：361.1。

【0583】

ステップ5：{2-[(4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル

【化138】



【0584】

DMF（0.14mL）中の3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸（0.014g、0.034mmol）、tert-ブチル[(3S, 5R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート（0.015g、0.041mmol）及びHATU（0.033g、0.086mmol）の混合物に、DIPEA（0.018mL、0.10mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、5mLのEtOAc及び3mLの1M NaOHでクエンチした。得られた層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機相を1つに合わせ、真空中で濃縮した。残渣をEtOAc中0~30%MeOHで溶出する20gのシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、アミド中間体、{2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジルを得た。

【0585】

アミド中間体に、ジオキサン中の1mLの4N HCl及び1mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、さらに精製することなく、次の工程で直接使用した。

【0586】

ステップ6：3-アミノ-N-{4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

AcOH中2mLの4MのHBr中の{2-[(4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル（0.005g、0.008mmol）の混合物を室温で2時間攪拌した。次に、溶液を減圧下で濃縮し、残渣を4.5mLのMeOH及び0.5mLのNH₄OH溶液で処理した。得られた混合物を濾過し、濾液を分取HPLC（XBridge（登録商標）C18カラム、流量30mL/分で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出）によって精製し、標題化合物を得た。C₂₅H₂₉F₃N₇O₂ [M+H]⁺についてLCM

10

20

30

40

50

S 計算値： $m/z = 516.2$ 、実測値： 516.3 。

【0587】

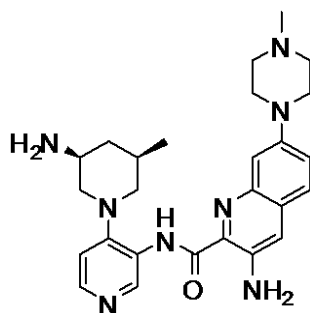
代替エナンチオマー、3-アミノ-N- {4- [(3R, 5S) -3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミドを、ステップ1の(3R, 5S) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-(トリフルオロメチル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルから出発する類似の経路によって得る。

【0588】

実施例36

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

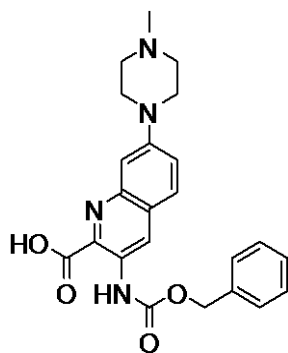
【化139】



【0589】

ステップ1：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7-(4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸

【化140】



【0590】

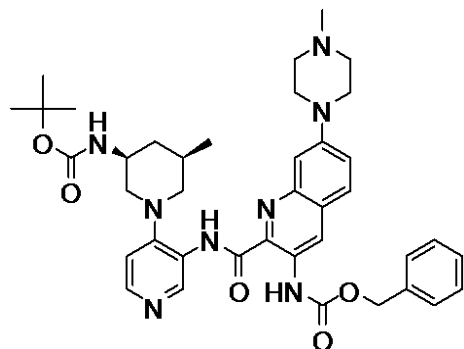
tert-ブチルブチルアルコール (10 mL) 中の3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル (300 mg, 0.7 mmol)、1-メチルピペラジン (200 mg, 2 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mg)、ジシクロヘキシル (2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (49 mg, 0.10 mmol)、及びK₃PO₄ (580 mg, 2.8 mmol) の混合物をN₂でパージし、次に密封バイアル中、100℃で2時間加熱した。混合物を放冷し、EtOAcで希釈し、珪藻土のプラグを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に、10 mLのジオキサン及び4 mLの2.5 M NaOHを添加した。得られた混合物を80℃で30分間、加熱し、放冷した。次に、混合物を80 mLの水で希釈し、EtOAcで洗浄した。水相をHClでpH 8に中和し、ほぼ乾燥するまで減圧下で濃縮した。沈殿した固体を濾過により回収し、MeOHで洗浄し、乾燥させ、純粋な生成物 (28 mg, 10%) を得た。C₂₃H₂₅N₄O₄ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 421.2$ 、実測値： 421.3 。

【0591】

ステップ2：[2- { [(4- { (3S, 5R) -3- [(tert-ブトキシカルボ

ニル) アミノ] - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル} ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル} - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル

【化 1 4 1】



10

【0 5 9 2】

DMF (0. 1 4 mL) 中の 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 2 - カルボン酸 (0. 0 1 4 g、0. 0 3 4 mmol)、tert - ブチル [(3 S, 5 R) - 1 - (3 - アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] カルバメート (0. 0 1 3 g、0. 0 4 1 mmol) 及び HATU (0. 0 3 3 g、0. 0 8 6 mmol) の混合物に、DIPEA (0. 0 1 8 mL、0. 1 0 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。1 つにまとめた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (XBridge (商標) C18 カラム、流量 3 0 mL / 分で、0. 1 % の NH₄ OH を含む MeCN / 水の勾配で溶出) によって精製し、副題化合物を得た。C₃₉H₄₉N₈O₅ [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 7 0 9. 4、実測値: 7 0 9. 5。

20

【0 5 9 3】

ステップ 3: 3 - アミノ - N - {4 - [(3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル} - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 2 - カルボキサミド

30

[2 - { [(4 - { (3 S, 5 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル} ピリジン - 3 - イル) アミノ] カルボニル} - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル (0. 0 0 6 g、0. 0 0 8 mmol) 及び AcOH 中の 2 mL の 4. 0 M HBr の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を 4. 5 mL の MeOH 及び 0. 5 mL の NH₄ OH 溶液で処理した。混合物を濾過し、分取 HPLC (XBridge (商標) C18 カラム、流量 3 0 mL / 分で、0. 1 % の NH₄ OH を含む MeCN / 水の勾配で溶出) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₆H₃₅N₈O [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 4 7 5. 3、実測値: 4 7 5. 3。

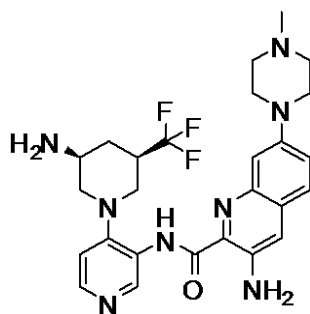
【0 5 9 4】

40

実施例 3 7

3 - アミノ - N - {4 - [(3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル} - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キノリン - 2 - カルボキサミド

【化 1 4 2】

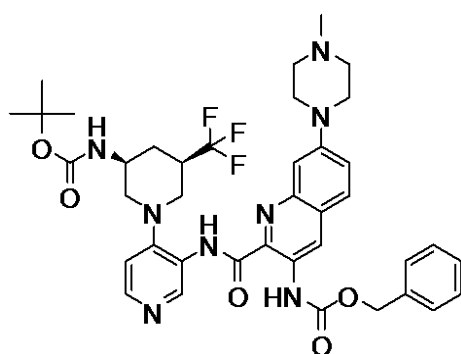


【0 5 9 5】

10

ステップ1：[2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 4 3】



【0 5 9 6】

20

DMF (0.14 mL) 中の 3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (0.014 g、0.034 mmol)、tert-ブチル[(3S, 5R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (0.015 g、0.041 mmol) 及び HATU (0.033 g、0.086 mmol) の混合物に、DIPEA (0.018 mL、0.10 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC (XBridge (商標) C18 カラム、流量 30 mL/分、0.1% の NH₄OH を含む MeCN/水の勾配で溶出) によって精製し、標題化合物を得て、副題化合物を得た。C₃₉H₄₆F₃N₈O₅ [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 763.4、実測値：763.5。

30

【0 5 9 7】

ステップ2：3-アミノ-N-{4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド

40

[2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ]カルボニル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル (0.006 g、0.008 mmol) 及び AcOH 中の 2 mL の 4.0 M HBr を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 4.5 mL の MeOH 及び 0.5 mL の NH₄OH 溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (30 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、標題化合物を得た。C₂₆H₃₂F₃N₈O [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 529.3、実測値：529.3

50

9. 3。

【0598】

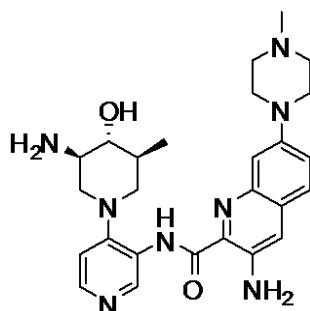
代替の異性体 3-アミノ-N- {4- [(3R, 5S)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル} -7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミドは、ステップ1のtert-ブチル [(3R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメートから始まって得られる。

【0599】

実施例38

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル} -7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド

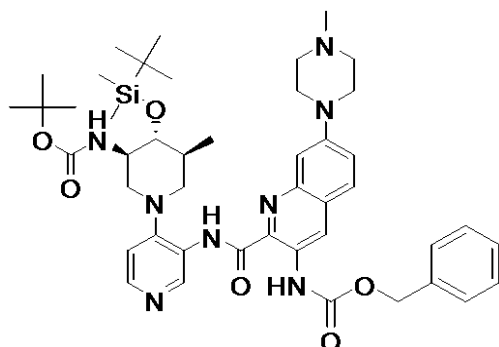
【化144】



【0600】

ステップ1: [2-({[4-((3R, 4R, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化145】



【0601】

DMF (0.4 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } -7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (0.014 g、0.034 mmol)、tert-ブチル ((3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート (0.018 g、0.041 mmol) 及び HATU (0.033 g、0.086 mmol) の混合物に、DIPEA (0.018 mL、0.10 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機相を減圧下で濃縮した。得られた残査を MeOH に溶解し、濾過した。濾液を分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含む MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) で精製し、副題化合物 (5.5 mg、19%) を得た。C₄₅H₆₃N₈O₆Si [M+H]⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 839.5、実測値: 839.4。

10

20

30

40

50

【0602】

ステップ2：3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

3 mLのMeOH中 [2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} カルボニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.0055 g, 0.0066 mmol) の混合物を、3 mgの10%のパラジウム炭素の存在下、水素バルーン下で、室温で1時間水素化した。混合物を5 mLのMeOHで希釈し、濾過した。室温で1時間、濾液を濃縮し、得られた残査を、2 mLのMeOH及びジオキサン中の2 mLの4 M HClで、室温で1時間、処理した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣を4 mLのMeOH及び0.5 mLのNH₄OH溶液に溶解し、その後、珪藻土プラグを通して濾過した。濾液を分取HPLC (30 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、標題化合物を得た。C₂₆H₃₅N₈O₂ [M+H]⁺ についてのLCMS計算値：m/z = 491.3、実測値：491.3。

10

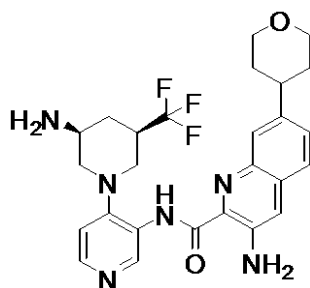
【0603】

実施例39

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

20

【化146】

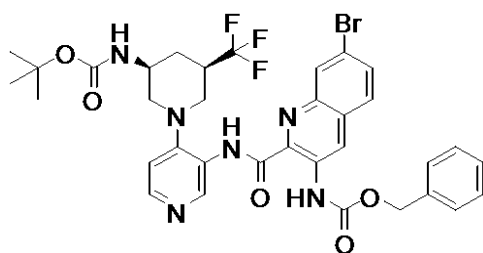


30

【0604】

ステップ1： {7-ブromo-2- [({4- [(3S, 5R) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] キノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジル

【化147】



40

【0605】

DMF (4.9 mL) 中、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7-ブromoキノリン-2-カルボン酸 (0.50 g, 1.2 mmol)、tert-ブチル [(3S, 5R) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (0.45 g, 1.2 mmol) 及びHATU (1.2 g, 3.1 mmol) の混合物に、DIPEA (0.65 mL, 3.7 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、50 mLのEtOAcと30 mLの1 M NaOH

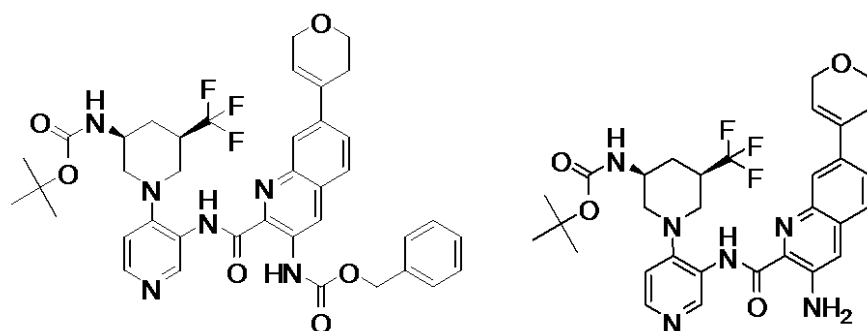
50

でクエンチした。得られた層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。1つにまとめた有機物を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0-100% EtOAcで溶出する、40gのシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物(0.492g、53%)を得た。 $C_{34}H_{35}BrF_3N_6O_5$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z=743.2$ 、実測値： 743.3 。

【0606】

ステップ2：[2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル及びtert-ブチル[(3S, 5R)-1-[3-([3-アミノ-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-イル]カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化148】



【0607】

圧力バイアルに、{7-ブromo-2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル}キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.032g、0.043mmol)、 K_3PO_4 (0.0181g、0.0852mmol)、1, 4-ジオキサン(0.55mL)を、水(0.092mL)及び4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン(0.013g、0.063mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間脱酸素した。ジシクロヘキシル(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノピフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(0.0022g、0.0028mmol)を加えた。反応混合物をスクリュキャップで密封し、80℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0-100% EtOAcで溶出、20gのシリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、[2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.16g、50%、 $C_{39}H_{42}F_3N_6O_6$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z=747.3$ 、実測値： 747.4)及び、対応するカルバミン酸ベンジルで保護された生成物tert-ブチル[(3S, 5R)-1-[3-([3-アミノ-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-イル]カルボニル)アミノ]ピリジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル]カルバメート(0.13g、50%、 $C_{31}H_{36}F_3N_6O_4$ [M+H]⁺についてLCMSの計算値： $m/z=613.3$ 、実測値： 613.4)を得た。

【0608】

ステップ3：3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

【0609】

1. 5mLのMeOH中のtert-ブチル [(3S, 5R) -1- [3- ({ [3-アミノ-7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (0.014g、0.023mmol) の混合物を、水素バルーン下で10%のパラジウム炭素 (20mg) の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し粗tert-ブチルオキシカルバミン酸で保護された中間体 tert-ブチル [(3S, 5R) -1- [3- ({ [3-アミノ-7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (0.007mg、50%) を得て、 $C_{31}H_{38}F_3N_6O_4$ [M+H]⁺ についてLCMS計算値： $m/z = 615.3$ ；実測値：615.3。

10

【0610】

tert-ブチルオキシカルバミン酸で保護された中間体に、2mLの4M HCl及び1mLのMeOHを添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣を4.5mLのMeOHに溶解し、0.3mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、標題化合物を得た。 $C_{26}H_{30}F_3N_6O_2$ [M+H]⁺ についてLCMS計算値： $m/z = 515.2$ ；実測値：515.4。

20

【0611】

ステップ1のtert-ブチル [(3R, 5S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル] カルバメートを使用して同様の方法によって、代替エナンチオマー3-アミノ-N- {4- [(3R, 5S) -3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミドを得た。

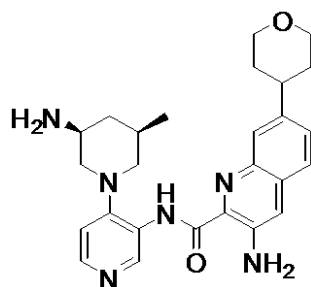
【0612】

30

実施例40

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

【化149】

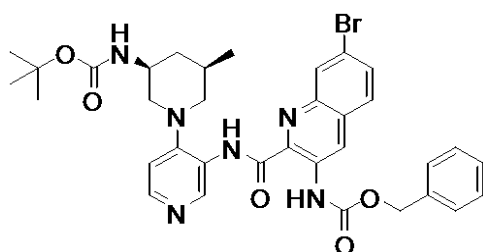


40

【0613】

ステップ1：(7-ブロモ-2- { [(4- { (3S, 5R) -3- [(tert-ブチルオキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} キノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジル

【化 1 5 0】



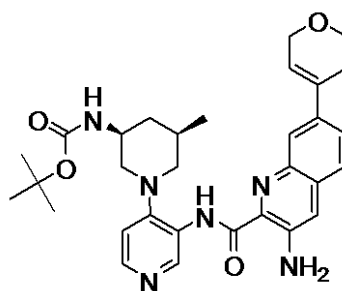
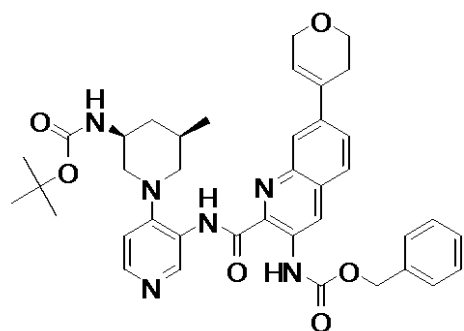
【0 6 1 4】

DMF (4.9 mL) 及び DIPEA (0.65 mL の、3.7 mmol) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸 (0.50 g、1.2 mmol)、tert-ブチル [(3S, 5R) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル] カルバメート (0.38 g、1.2 mmol)、HATU (1.2 g、3.1 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌し、50 mL の EtOAc 及び 30 mL の 1M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶出する、40 g のシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物 (0.435 g、51 %) を得た。 $C_{34}H_{38}BrN_6O_5$ [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 689.2、実測値: 689.3。

【0 6 1 5】

ステップ 2: [2- { [(4- { (3S, 5R) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル } ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } -7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル及び tert-ブチル { (3S, 5R) -1- [3- ({ [3-アミノ-7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-3-イル } カルバマート

【化 1 5 1】



【0 6 1 6】

圧力バイアルに、(7-ブロモ-2- { [(4- { (3S, 5R) -3- [(tert-ブチルブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル } ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル } キノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジル (0.029 g、0.0433 mmol)、K₃PO₄ (0.0181 g、0.0852 mmol)、1, 4-ジオキサン (0.55 mL) を、水 (0.092 mL) 及び 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン (0.013 g、0.063 mmol) を充填した。混合物を窒素で10分間脱酸素した。ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (0.0022 g、0.0028 mmol) を加えた。反応混合物をスクリュウキャップで密封し、80 °C で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出し

た。1つにまとめた有機抽出物を乾燥し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0-100% EtOAcで溶出する20gのシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、[2-{[(4-{(3S, 5R)-3-[(tertブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチルピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.017g, 57%)を得て、 $C_{39}H_{45}N_6O_6$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 639.3$ 、実測値：693.3、対応するカルバミン酸ベンジルで脱保護された生成物tertブチル{(3S, 5R)-1-[3-({[3-アミノ-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3-イル}カルバメート(0.010, 42%)を得た。 $C_{31}H_{39}N_6O_4$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 559.3$ 、実測値：559.3。

【0617】

ステップ3：3-アミノ-N-{4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

【0618】

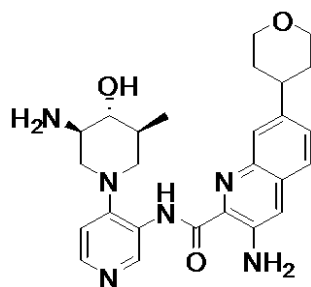
1. 5mLのMeOH中の[2-{[(4-{(3S, 5R)-3-[(tertブチルブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチルピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.017g, 0.024mmol)混合物を、水素バルーン下で、10%のパラジウム炭素(10mg)の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、tertブチル{(3S, 5R)-1-[3-({[3-アミノ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3-イル}カルバメート(0.012g, 87%)を得た。 $C_{31}H_{41}N_6O_4$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 561.3$ 、実測値：561.4。上記で作製された中間体に、ジオキサン中の1mLの4M HCl及び1mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残渣を4.5mLのMeOHに溶解し、0.3mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(30mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge(商標)C18カラム)により精製し、標題化合物を得た。 $C_{26}H_{33}N_6O_2$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 461.3$ 、実測値：461.3。

【0619】

実施例41

3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

【化152】



【0620】

ステップ1：[7-ブromo-2-({[4-((3R, 4R, 5S)-3-[(tert

10

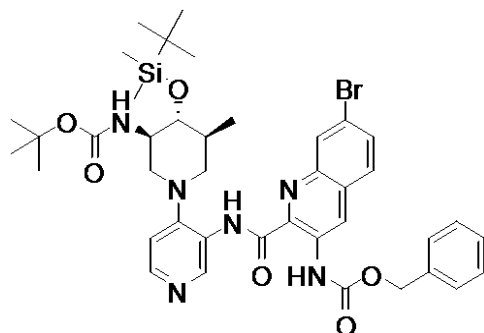
20

30

40

50

t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} カルボニル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル
【化153】



10

【0621】

DMF (4.9 mL) 及び DIPEA (0.65 mL, 3.7 mmol) 中の 3- { [(ベンジロキシ) カルボニル] アミノ} - 7-ブロモキノリン-2-カルボン酸 (0.50 g, 1.2 mmol)、tert-ブチル ((3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル) - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (0.54 g, 1.2 mmol)、及び HATU (1.2 g, 3.1 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌し、50 mL の EtOAc 及び 30 mL の 1M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1つにまとめた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0~100% EtOAc で溶出する、40 g のシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物 (0.565 g, 55%) を得た。C₄₀H₅₂BrN₆O₆Si [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 919.3、実測値: 819.4。

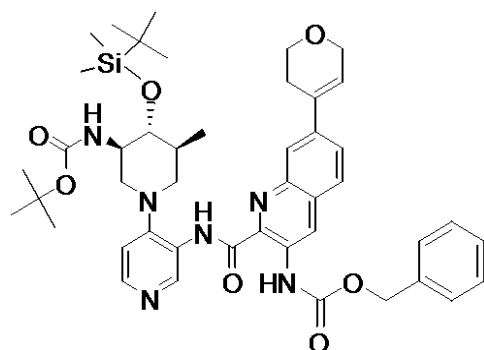
20

【0622】

ステップ2: [2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} カルボニル) - 7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

30

【化154】



40

【0623】

圧力バイアルに、[7-ブromo-2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S)-3- [(tert-ブチルブトキシカルボニル) アミノ] - 4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} カルボニル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.035 g, 0.043 mmol)、K₃PO₄ (0.0181 g, 0.0852 mmol)、1,4-ジオキサン (0.55 mL)、水 (0.092 mL) 及び 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン (0.013 g, 0.063 mmol) を充填した。混合物を窒素で10分間脱酸素した。ジシクロヘ

50

キシル（2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル）ホスフィン-（2'-アミノビフェニル-2-イル）（クロロ）パラジウム（1：1）（0.0022 g、0.0028 mmol）を加えた。反応混合物をスクリュウキャップで密封し、90℃で1.5時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0～100% EtOAcで溶出する、20 gのシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物（0.023 g、65%）を得た。 $C_{45}H_{59}N_6O_7Si$ [M+H]⁺ LCMS計算値： $m/z = 823$ 、実測値：823.5。

【0624】

ステップ3：3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

1. 5 mLのMeOH中の [2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S)-3- [(tert-ブチルブトキシカルボニル) アミノ] -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} カルボニル) -7- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.023 g、0.028 mmol) の混合物を、水素バルーン下で、10%のパラジウム炭素 (10 mg) の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物をろ過し、濾液を減圧下で濃縮し、水素化中間体 tert-ブチル ((3R, 4R, 5S)-1- [3- ({ [3-アミノ-7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (0.012 g、62%) を得た。 $C_{37}H_{55}N_6O_5Si$ [M+H]⁺ LCMS計算値： $m/z = 691$ 、実測値：691.5。

【0625】

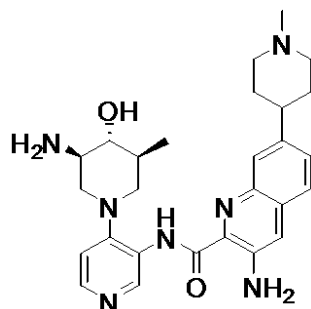
水素化中間体に、ジオキサン中の4M HCl及び1 mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。得られた残渣を4.5 mLのMeOHに溶解し、0.3 mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、標題化合物を得た。 $C_{26}H_{33}N_6O_3$ [M+H]⁺ について LCMS計算値： $m/z = 477$ 、実測値：477.2。

【0626】

実施例42

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

【化155】



【0627】

ステップ1： [2- ({ [4- ((3R, 4R, 5S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] アミノ} カルボニル) -7- (1-

10

20

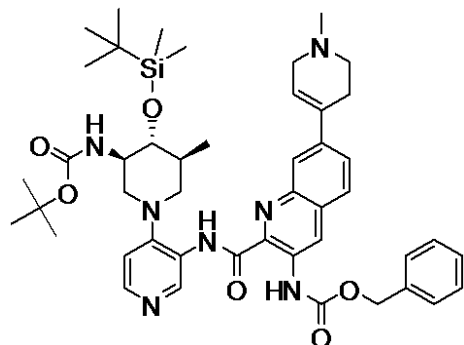
30

40

50

メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化156】



10

【0628】

圧力バイアルに[7-ブromo-2-({[4-((3R, 4R, 5S)-3-[(tert-butylcarbamoyl)amino]-4-{[tert-butyl(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル}キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.035g、0.043mmol)、 K_3PO_4 (0.0181g、0.0852mmol)、1,4-ジオキサン(0.55mL)、水(0.092mL)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(0.014g、0.063mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間脱酸素した。ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(0.0022g、0.0028mmol)を加えた。反応混合物をスクリュウキャップで密封し、90℃で1.5時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~100% EtOAcで溶出する、20gのシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物(0.013g、36%)を得た。 $C_{46}H_{62}N_7O_6Si$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 836.5$ 、実測値：836.6。

20

【0629】

ステップ2：3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

1. 5mLのMeOH中、[2-({[4-((3R, 4R, 5S)-3-[(tert-butylcarbamoyl)amino]-4-{[tert-butyl(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.013g、0.016mmol)の混合物を、水素のバルーン下で、10%のパラジウム炭素(10mg)の存在下で、室温で1時間、水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発乾固し、保護中間体tert-butyl((3R, 4R, 5S)-1-[3-({[3-アミノ-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-4-{[tert-butyl(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート(0.0075g、68%)を得た。 $C_{38}H_{58}N_7O_4Si$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： $m/z = 704.4$ 、実測値：704.6。

40

【0630】

保護された中間体に、ジオキサン中の1mLの4M HCl及び1mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣を4.5mLのMeOHに溶解し、0.3mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(30mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出

50

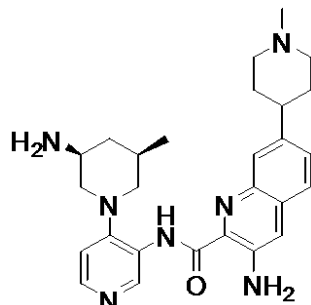
する、X B r i d g e（商標）C 1 8 カラム）により精製し、標題化合物を得た。C₂₇H₃₆N₇O₂ [M+H]⁺ L C M S 計算値：m/z = 490. 3、実測値：490. 3。

【0631】

実施例 43

3-アミノ-N- { 4- [(3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

【化157】



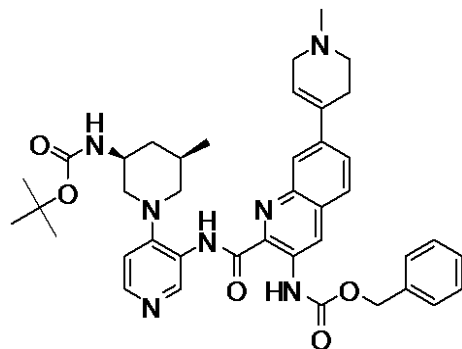
10

【0632】

ステップ1：[2- { [(4- { (3 S, 5 R) - 3- [(t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

20

【化158】



30

【0633】

圧力バイアルに、ベンジル (7-ブロモ-2- { [(4- { (3 S, 5 R) - 3- [(t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} キノリン-3-イル) カルバミン酸ベンジル (0. 029 g、0. 043 mmol)、K₃PO₄ (0. 0181 g、0. 0852 mmol)、1, 4-ジオキササン (0. 55 mL)、水 (0. 092 mL) 及び1-メチル-4- (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, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0. 014 g、0. 063 mmol) を充填した。混合物を窒素で10分間脱酸素した。ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1: 1) (0. 0022 g、0. 0028 mmol) を加えた。混合物をスクリュキャップで密封し、90℃で1. 5時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機抽出物を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc中0~30% MeOHで溶出する20gのシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物 (0. 009 g、30%) を得た。C₄₀H₄₈N₇O₅ [M+H]⁺ L C M S 計算値：m/z = 706. 4、実測値：706. 5。

40

【0634】

50

ステップ2：3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

1. 5mLのMeOH中の [2- { [(4- { (3S, 5R) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル} アミノ} カルボニル} -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) キノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジル (0.009g, 0.01mmol) の混合物を、水素バルーン下で、10%のパラジウム炭素 (3.5mg) の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、tert-ブチル { (3S, 5R) - 1- [3- ({ [3-アミノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-3-イル} カルバマート (0.0065g, 90%) を得た。C₃₂H₄₄N₇O₃ [M+H]⁺ についてLCMS計算値：m/z = 574.3、実測値：574.5。

【0635】

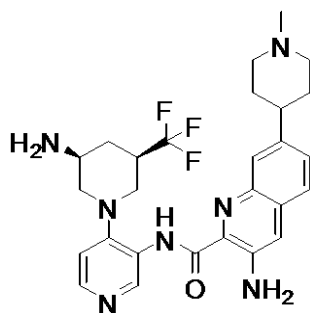
中間体のtert-ブチル { (3S, 5R) - 1- [3- ({ [3-アミノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル} アミノ) ピリジン-4-イル] -5-メチルピペリジン-3-イル} カルバマートに、ジオキサン中の1mLの4M HCl及び1mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。残渣を4.5mLのMeOHに溶解し、0.3mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、標題化合物を得た。C₂₇H₃₆N₇O [M+H]⁺ についてLCMS計算値：m/z = 474.3、実測値：474.4。

【0636】

実施例44

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

【化159】



【0637】

ステップ1：[2- [({4- [(3S, 5R) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] -7- (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

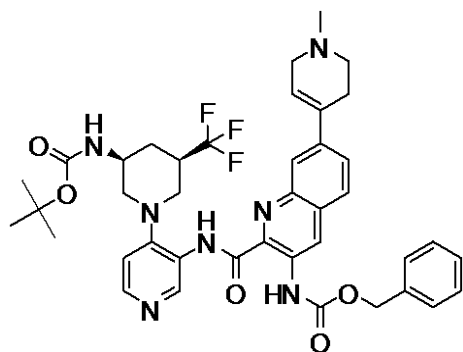
10

20

30

40

【化 1 6 0】



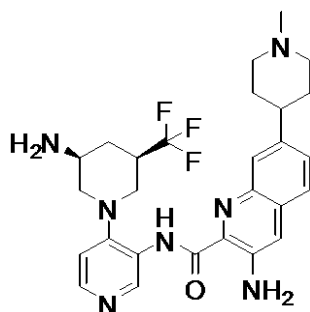
【0 6 3 8】

圧力バイアルに、{7-ブromo-2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル}キノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル(0.032g、0.043mmol)、 K_3PO_4 (0.0181g、0.0852mmol)、1,4-ジオキサン(0.55mL)、水(0.092mL)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(0.014g、0.063mmol)を充填した。混合物を窒素で10分間脱酸素した。ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(0.0022g、0.0028mmol)を加えた。反応混合物をスクリュキャップで密封し、90℃で1.5時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。1つにまとめた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc中0~30%MeOHで溶出する20gのシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物を得た。 $C_{40}H_{45}F_3N_7O_5$ [M+H]⁺についてLCMS計算値： m/z =760.3、実測値：760.4。

【0 6 3 9】

ステップ2：3-アミノ-N-{4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

【化 1 6 1】



【0 6 4 0】

1. 5mLのMeOH中のベンジル[2-[(4-[(3S, 5R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル(0.010g、0.013mmol)の混合物を水素バルーン下で、10%のパラジウム炭素(3.5mg)の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、tert-ブチル[(3S, 5R)-1-[3-[(3-アミノ-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2-イル)カルボニル}アミノ]ピリジン-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-イル}カルバマート(0.0065g、79%)を得た。 $C_{32}H_{41}F_3N_7O_3$ [M+H]⁺についてLCMS計算値

: $m/z = 628.3$ 、実測値: 628.3 。

【0641】

tert-ブチル [(3S, 5R) - 1 - [3 - ({ [3-アミノ-7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル] カルバマートに、ジオキサン中の1 mLの4 M HCl及び1 mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空下で蒸発させた。残渣を4.5 mLのMeOHに溶解し、0.3 mLのNH₄OH溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、標題化合物を得た。C₂₇H₃₃F₃N₇O [M+H]⁺ 10
についてLCMS計算値: $m/z = 528.3$ 、実測値: 528.3 。

【0642】

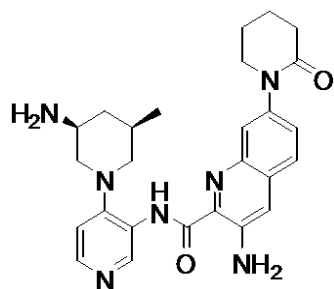
ステップ1の {7-ブromo-2- [({4- [(3R, 5S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } アミノ } カルボニル } キノリン-3-イル } カルバミン酸ベンジルを使用して類似の経路によって、代替エナンチオマー3-アミノ-N- {4- [(3R, 5S) - 3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } - 7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミドを調製する。

【0643】

実施例45

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

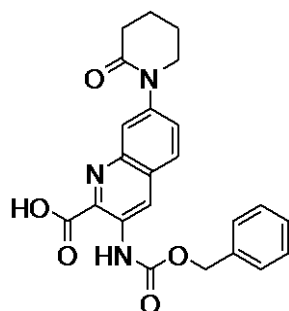
【化162】



【0644】

ステップ1: 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸

【化163】



【0645】

ジオキサン (1 mL) 中の3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7-ブromoキノリン-2-カルボン酸エチル (300 mg、0.7 mmol)、2-ピペリジノン (90 mg、0.91 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.010 mg、0.064 mmol)、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 (0. 50

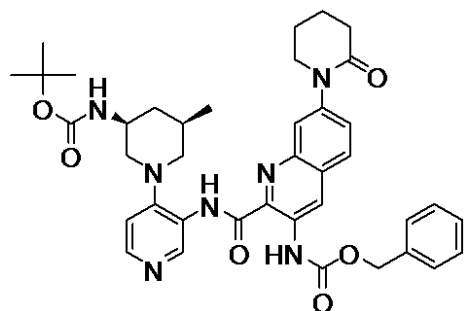
0.20 g、0.049 mmol)、及び Cs_2CO_3 (0.28 g、0.86 mmol) の混合物を窒素でパージし、密封バイアル中、100℃で1時間加熱した。溶液を放冷し、 NH_4Cl 溶液と EtOAc を加えた。得られた層を分離し、水層を EtOAc で2回抽出した。1つにまとめた有機相を減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣に、1 mL のジオキサンを、2 mL の THF、及び 2 mL の 2 M NaOH を添加した。反応混合物を 80℃で0.5時間加熱した。混合物を HCl で中和し、 DCM で抽出した。1つにまとめた有機相を減圧下で蒸発させた。残渣を 20 mL の DMF に溶解し、分取 HPLC (60 mL/分の流量で 0.1% の NH_4OH を含有する MeCN /水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、表題化合物 (88 mg、30%) を得た。 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ について LCMS 計算値： $m/z = 420.2$ 、実測値：420.2。

10

【0646】

ステップ2：[2- { [(4- { (3S, 5R) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化164】



20

【0647】

DMF (0.3 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸 (0.015 g、0.036 mmol)、tert-ブチル [(3S, 5R) - 1- (3-アミノピリジン-4-イル) - 5-メチルピペリジン-3-イル] カルバメート (0.013 g、0.043 mmol) 及び HATU (0.034 g、0.089 mmol) の混合物に、DIPEA (0.019 mL、0.11 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1つにまとめた有機抽出物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.1% の NH_4OH を含む MeCN 中/水の勾配で溶出 (商標) XBridge C18 カラム) によって精製し、副題化合物 (0.005 g、20%) を得た。 $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_7\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ について LCMS 計算値： $m/z = 708.3$ 、実測値：708.4。

30

【0648】

ステップ3：3-アミノ-N- { 4- [(3S, 5R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

40

AcOH 中 2 mL の 33% の HBr 中の [2- { [(4- { (3S, 5R) - 3- [(tert-ブチル-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} - 7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.005 g、0.007 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発乾固した。得られた残渣を 4 mL の MeOH に溶解し、0.5 mL の NH_4OH 溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (30 mL/分の流量で、0.1% の NH_4OH を含有する MeCN /水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、標題化合物を得た

50

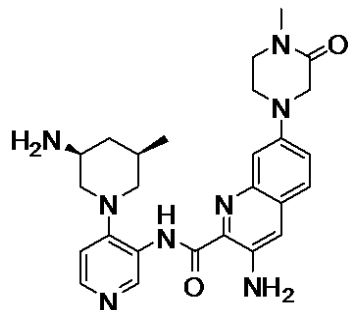
。 $C_{26}H_{32}N_7O_2$ $[M+H]^+$ について LCMS 計算値： $m/z = 474.3$ 、実測値： 474.6 。

【0649】

実施例 46

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

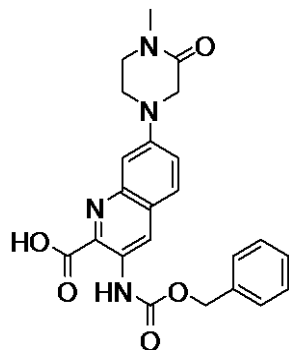
【化165】



【0650】

ステップ1：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸

【化166】



【0651】

tert-ブチルアルコール (8 mL) 中、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル (250 mg、0.58 mmol)、1-メチルピペラジン-2-オン (130 mg、1.2 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mg)、ジシクロヘキシル (2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (41 mg、0.087 mmol)、及び K₃PO₄ (490 mg、2.3 mmol) の混合物を窒素でパージし、密封バイアル中、100℃で3時間加熱した。混合物を放冷し、EtOAc 及び水を加えた。得られた層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。得られたの固体に、2 mL のジオキサン、2 mL の 2 M NaOH を添加した。混合物を 0.5 時間攪拌しながら 80℃ の油浴中で加熱し、放冷し、4 mL の 1 M HCl で中和した。形成された赤色の固体を濾過により回収し、一晩空気乾燥させ、副題化合物 (24 mg、9.5%) を得た。 $C_{26}H_{33}N_8O_2$ $[M+H]^+$ LCMS 計算値： $m/z = 489.3$ 、実測値： 435.2 。

【0652】

ステップ2：[2- { [(4- { (3S, 5R) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) アミノ] カルボニル} -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

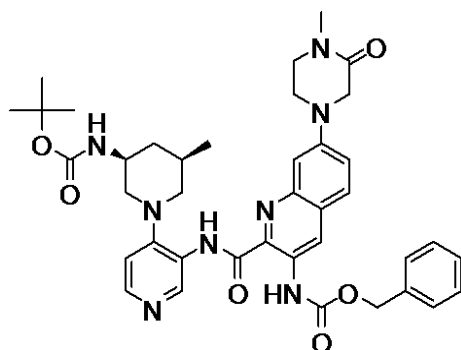
10

20

30

40

【化 1 6 7】



【0 6 5 3】

DMF (0.30 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸 (0.012 g、0.028 mmol)、tert-ブチル [(3S, 5R) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル] カルバメート (0.013 g、0.043 mmol) 及び HATU (0.034 g、0.089 mmol) の混合物に、DIPEA (0.019 mL、0.11 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH でクエンチした。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。1 つにまとめた有機抽出物を減圧下で濃縮し、分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、黄色固体として副題の化合物を得た (0.005 g、20%)。C₃₉H₄₆N₈O₆ [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 723.4、実測値：723.4。

【0 6 5 4】

ステップ 3：3-アミノ-N- { 4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7- (4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

1 mL の MeOH 及び AcOH 中 2 mL の 33% の HBr 中の [2- { [(4- { (3S, 5R) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル } アミノ) カルボニル] -7- (2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-3-イル } カルバミン酸ベンジル (0.005 g、0.007 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発乾固した。得られた残渣を 4 mL の MeOH に溶解し、0.5 mL の NH₄OH 溶液で処理した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (30 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、標題化合物を得た。C₂₆H₃₃N₈O₂ [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 489.3、実測値：489.3。

【0 6 5 5】

実施例 47

3-アミノ-N- { 4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7- (3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

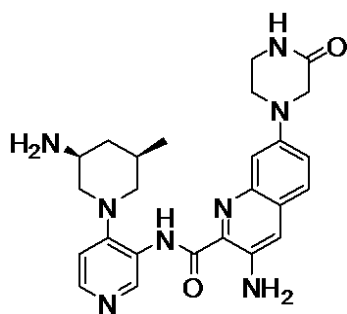
10

20

30

40

【化 1 6 8】

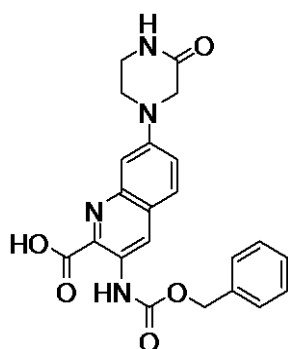


【0 6 5 6】

10

ステップ1：3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7- (3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸

【化 1 6 9】



20

【0 6 5 7】

tert-ブチルアルコール (8 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブロモキノリン-2-カルボン酸エチル (250 mg、0.58 mmol)、ピペラジン-2-オン (120 mg、1.2 mmol)、Pd(OAc)₂ (20 mg)、ジシクロヘキシル (2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (41 mg、0.087 mmol)、及び K₃PO₄ (490 mg、2.3 mmol) の混合物を脱酸素化し、窒素でパージし、密封バイアル中で、100℃で3時間加熱した。得られた混合物に、20 mLのEtOAc及び20 mLの水を添加した。沈殿物を濾過により回収し、分取HPLC (60 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18カラム) によって精製し、副題化合物 (0.017 g、6.9%) を得た。C₂₂H₂₁N₄O₅ [M+H]⁺についてLCMS計算値：m/z = 421.1、実測値：421.2。

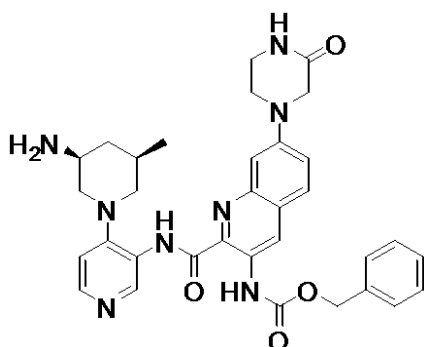
30

【0 6 5 8】

ステップ2：[2- [({4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } アミノ) カルボニル] -7- (3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化 1 7 0】

40



【0 6 5 9】

DMF (0.3 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7- (

50

3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸(0.014g、0.033mmol)、tert-ブチル[(3S, 5R)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート(0.014g、0.046mmol)及びHATU(0.034g、0.089mmol)の混合物に、DIPEA(0.020mLの、0.11mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を5mLのEtOAc及び3mLの1M NaOHで希釈した。得られた層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を1つに合わせ、減圧下で濃縮した。得られた残査を、ジオキサン中の2mLの4M HCl及び1mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた残査を分取HPLC(60mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge(商標)C18カラム)によって精製し、副題化合物(0.0088g、43%)を得た。C₃₃H₃₇N₈O₄ [M+H]⁺についてLCMS計算値:m/z=609.3、実測値:609.3。

10

【0660】

ステップ3: 3-アミノ-N-{4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド

3.0mLのMeOH中の[2-[(4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル]-7-(3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル(0.0086g、0.014mmol)の混合物を、水素バルーン下で、8mgの10%パラジウム炭素の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC(30mL/分の流量で、0.1% NH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge(商標)C18カラム)によって精製し、標題化合物を得た。C₂₅H₃₁N₈O₂ [M+H]⁺についてLCMS計算値:m/z=475.3、実測値:475.4。

20

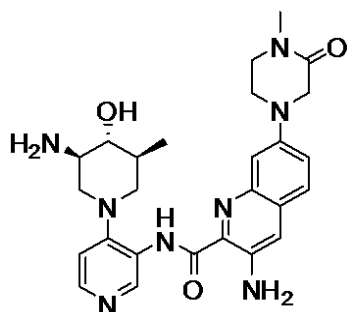
【0661】

実施例48

3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド

30

【化171】

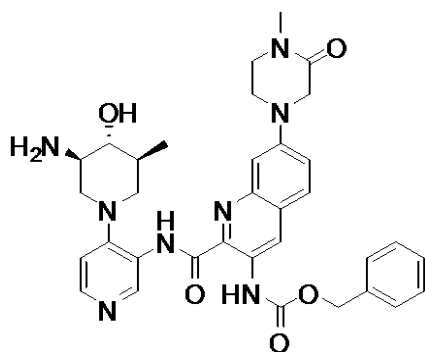


【0662】

ステップ1: [2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル]-7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

40

【化 1 7 2】



【0 6 6 3】

DMF (0.30 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボン酸 (0.012 g、0.028 mmol)、tert-ブチル (3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (0.019 g、0.043 mmol) 及び HATU (0.034 g、0.089 mmol) の混合物に、DIPEA (0.019 mL の 0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 5 mL の EtOAc 及び 3 mL の 1 M NaOH で希釈した。得られた層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を 1 つに合わせ、減圧下で濃縮した。得られた残査にジオキサン中の 1 mL の 4 M HCl 及び 1 mL の MeOH を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた残査を分取 HPLC (60 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含有する MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、副題化合物 (0.007 g、40%) を得た。C₃₄H₃₉N₈O₅ [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 639.3、実測値: 639.3。

【0 6 6 4】

ステップ 2: 3-アミノ-N- { 4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

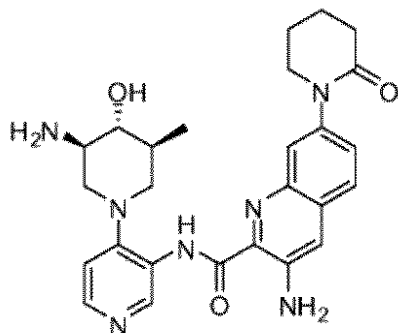
3.0 mL の MeOH 中の [2- [({ 4- [(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } アミノ) カルボニル] -7-(3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.0070 g、0.011 mmol) の混合物を、水素バルーン下で、8 mg の 10% パラジウム炭素の存在下で、室温で 1 時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (30 mL/分の流速で、0.1% の NH₄OH を含む MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₆H₃₃N₈O₃ [M+H]⁺ について LCMS 計算値: m/z = 505.3、実測値: 505.3。

【0 6 6 5】

実施例 49

3-アミノ-N- { 4- [(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-(2-オキソピペリジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

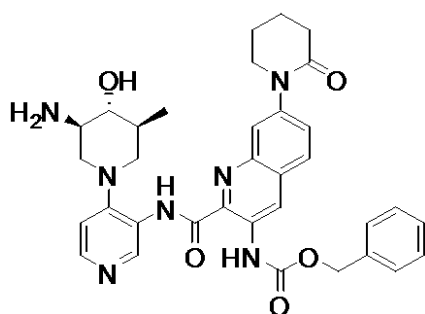
【化 1 7 3】



10

ステップ1：[2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)アミノ)カルボニル]-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 7 4】



20

【0 6 6 6】

DMF (0.30 mL) 中、3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (0.015 g、0.036 mmol)、tert-ブチル[(3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート (0.019 g、0.043 mmol) 及び HATU (0.034 g、0.089 mmol) の混合物に、DIPEA (0.019 mL、0.11 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を5 mLのEtOAc及び3 mLの1M NaOHで希釈した。得られた層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を1つに合わせ、減圧下で濃縮した。得られた残査を、ジオキサン中の2 mLの4M HCl及び1 mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた残査を分取HPLC (60 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精製し、副題化合物 (0.0072 g、32%) を得た。C₃₄H₃₈N₇O₅ [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 624.3、実測値：624.3。

30

【0 6 6 7】

ステップ2：3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド

40

3.0 mLのMeOH中の[2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル)アミノ)カルボニル]-7-(2-オキソピペリジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (0.004 g、0.007 mmol) の混合物を、水素バルーン下で、5 mgの10%パラジウム炭素の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30 mL/分の流速で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₆H₃₁N₇O₃ [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 490.3、実測値

50

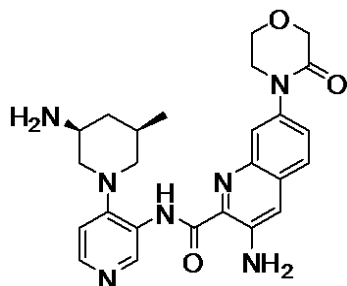
: 490.2。

【0668】

実施例50

3-アミノ-N- {4- [(3S, 5R) 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

【化175】

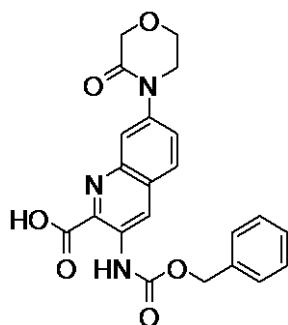


10

【0669】

ステップ1: 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7- (3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボン酸

【化176】



20

【0670】

ジオキサン (1.0 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -7-
-ブromoキノリン-2-カルボン酸エチル (316 mg, 0.736 mmol)、モルホ
リン-3-オン (100 mg を、1 mmol)、Pd (OAc)₂ (20 mg)、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 (0.041 g, 0.071 mmol)、及び Cs₂CO₃ (0.31 g, 0.95 mmol) の混合物を窒素で
パージし、密封バイアル中で、100℃で3時間、加熱した。冷却した混合物に、5 mL
の MeOH 及び 2 mL の 2 M NaOH を添加した。得られた混合物を 80℃で30分間
加熱した。溶液を放冷し、NH₄Cl 溶液及び 10 mL の MeOH を加えた。得られた混
合物を濾過し、ろ液を分取 HPLC (60 mL/分の流速で、0.1% の NH₄OH を含
有する MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) により精
製し、副題化合物 (0.080 g, 20%) を得た。C₂₂H₂₀N₃O₆ [M+H]⁺
LCMS 計算値: m/z = 422.1、実測値: 422.2。

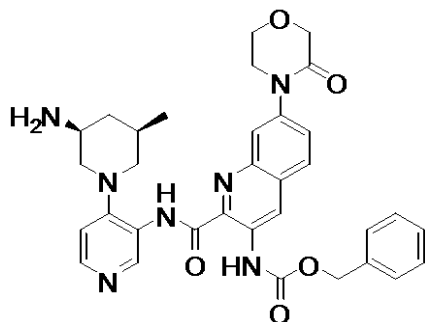
30

40

【0671】

ステップ2: [2- [({4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン
-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] -7- (3-オキソモルホリン
-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

【化 1 7 7】



10

【0 6 7 2】

DMF (0.30 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-(3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボン酸 (0.014 g、0.033 mmol)、tert-ブチル [(3S, 5R) -1-(3-アミノピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル] カルバメート (0.013 g、0.043 mmol)、HATU (0.034 g、0.089 mmol) の混合物に、DIPEA (0.019 mL、0.11 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を5 mLのEtOAc及び3 mLの1M NaOHで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を1つに合わせ、減圧下で濃縮した。得られた残渣に、ジオキサン中の1 mLの4M HCl及び1 mLのMeOHを加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLC (60 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、副題化合物 (0.0063 g、31%) を得た。C₃₃H₃₆N₇O₅ [M+H]⁺についてLCMS計算値：m/z = 610.3、実測値：610.3。

20

【0 6 7 3】

ステップ3：3-アミノ-N- { 4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-(3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

3.0 mLのMeOH中の [2- [({ 4- [(3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } アミノ) カルボニル] -7-(3-オキソピペラジン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (0.0067 g、0.011 mmol) 混合物を、水素バルーン下で、8 mgの10%パラジウム炭素の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30 mL/分の流速で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18カラム) によって精製し、標題化合物を得た。C₂₅H₃₀N₇O₃ [M+H]⁺についてLCMS計算値：m/z = 476.2、実測値：476.3。

30

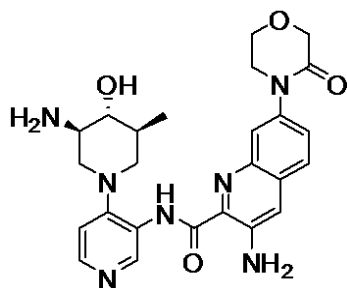
【0 6 7 4】

実施例 51

3-アミノ-N- { 4- [(3R, 4R, 5S) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-(3-オキソモルホリン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

40

【化 1 7 8】

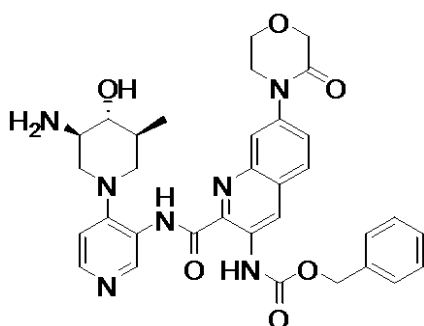


【0 6 7 5】

10

ステップ1：[2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(3-オキシモルホリン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 7 9】



20

【0 6 7 6】

DMF (0.30 mL) 中の 3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-7-(3-オキシモルホリン-4-イル)キノリン-2-カルボン酸 (0.014 g、0.033 mmol)、tert-ブチル[(3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバメート (0.019 g、0.043 mmol) 及び HATU (0.034 g、0.089 mmol) の混合物に、DIPEA (0.019 mL、0.11 mmol) を追加した。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を5 mLのEtOAc及び3 mLの1M NaOHで希釈した。得られた層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を1つに合わせ、減圧下で濃縮した。得られた残査に、ジオキサン中の1 mLの4M HCl及び1 mLのMeOHを加えた。次いで、混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。得られた残査を分取HPLC (60 mL/分の流量で、0.1%のNH₄OHを含有するMeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18カラム) により精製し、副題化合物を得た。C₃₃H₃₆N₇O₆ [M+H]⁺ について LCMS 計算値：m/z = 626.3、実測値：626.3。

30

【0 6 7 7】

ステップ2：3-アミノ-N-{4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(3-オキシモルホリン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

40

【0 6 7 8】

3.0 mLのMeOH中の[2-[(4-[(3R, 4R, 5S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(3-オキシピペラジン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (0.0068 g、0.011 mmol) の混合物を、水素バルーン下で、8 mgの10%パラジウム炭素の存在下で、室温で1時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (30 mL/分の流速で、0.1%のNH₄OHを含むMeCN/水の勾配で溶出するXBridge (商標) C18カラム) によって精製し、標題化合物を得た。

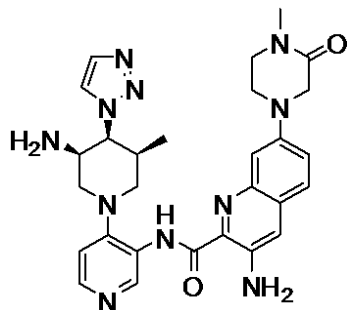
50

$C_{25}H_{30}N_7O_4$ $[M+H]^+$ について LCMS 計算値: $m/z = 492.2$ 、実測値: 492.4 。

【0679】

実施例 52

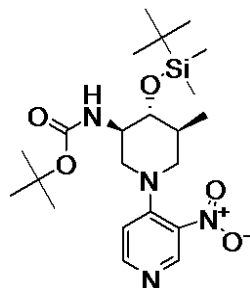
3-アミノ-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボキサミド
【化180】



【0680】

ステップ1: tert-ブチル[(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチル-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート

【化181】



【0681】

イソプロピルアルコール(63.0 mL)中の4-クロロ-3-ニトロピリジン(5.11 g、32.2 mmol)、tert-ブチル[(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバマート[0.5]-シュウ酸(13.2 g、33.8 mmol)の混合物を90℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc及び水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで3回抽出した。1つにまとめた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50% EtOAcで溶出する)によって精製し、黄色粉末(13.4 g、89%)として、副題化合物を得た。 $C_{22}H_{39}N_4O_5Si$ $(M+H)^+$ について LCMS 計算値: $m/z = 467.3$ 。実測値: 467.3 。

【0682】

ステップ 2: tert-ブチル[(3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル]カルバマート

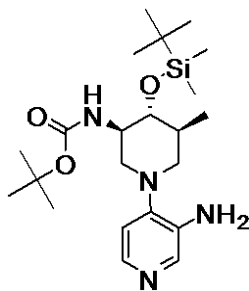
10

20

30

40

【化 1 8 2】



【0 6 8 3】

10

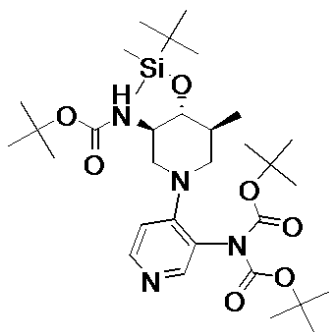
MeOH (80 mL) 中の tert-ブチル [(3R, 4R, 5S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチル-1-(3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (13.4 g、28.7 mmol) の混合物を、60 psi の水素下で、10% のパラジウム炭素 (4.6 g) の存在下で 16 時間水素化した。反応混合物を珪藻土で濾過し、濾液を、減圧下で濃縮し、副題化合物 (12.5 g、99%) を得た。 $C_{22}H_{41}N_4O_3Si$ (M+H)⁺ について LCMS 計算値： $m/z = 437.3$ 。実測値：437.4。

【0 6 8 4】

ステップ 3：ジ-tert-ブチル [4-((3R, 4R, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]イミドジカルボネート

20

【化 1 8 3】



30

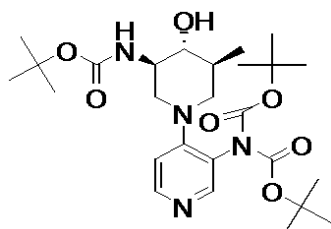
室温で、DCM (5.5 mL) 中の tert-ブチル ((3R, 4R, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバメート (1.20 g、2.75 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.60 g、16.5 mmol) を加え、4-ジメチルアミノピリジン (0.671 g、5.50 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶液を EtOAc 及び水で希釈し、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、Combi Flash (登録商標) 装置を用いるシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% EtOAc で溶出) により精製し、褐色のガムとして、副題化合物 (1.05 g、60%) を得た。 $C_{32}H_{57}N_4O_7Si$ (M+H)⁺ について LCMS 計算値： $m/z = 637.4$ 。実測値：637.3。

40

【0 6 8 5】

ステップ 4：ジ-tert-ブチル (4-{(3R, 4R, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)イミドジカーボネート

【化184】



【0686】

室温で、THF（7.9 mL）中のジ-tert-ブチル〔4-（（3R, 4R, 5S）-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-4-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ〕-5-メチルピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル〕イミドジカーボネート（1.01 g、1.58 mmol）の溶液に、THF中1.0 M テトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物（1.66 mL、1.66 mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAc及び水で希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣を、CombiFlash（登録商標）装置を用いるシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中0～80%のEtOAc）により精製し、副題化合物（771 mg、93%）を得た。 $C_{26}H_{43}N_4O_7$ (M+H)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 523.3$ 。実測値：523.2。

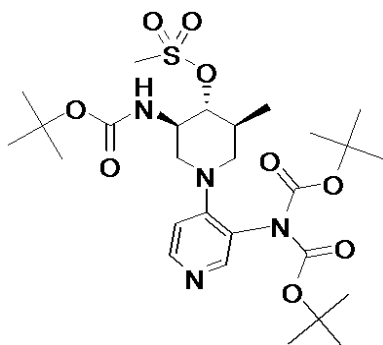
10

20

【0687】

ステップ5：（3R, 4R, 5S）-1-〔3-〔ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕ピリジン-4-イル〕-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-5-メチルピペリジン-4-イルメタンスルホネート

【化185】



30

【0688】

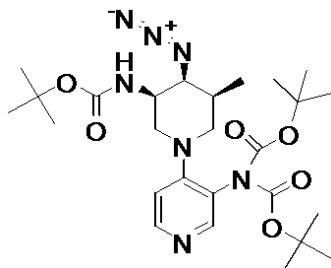
DCM（4.5 mL）中のジ-tert-ブチル〔4-〔（3R, 4R, 5S）-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕イミドジカーボネート（500 mg、0.957 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.227 mL、1.63 mmol）を加え、塩化メタンスルホニル（0.096 mL、1.24 mmol）を加えた。キャップされた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水性NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、淡黄色粉末として、副題化合物（574 mg、100%）を得た。 $C_{27}H_{45}N_4O_9S$ (M+H)⁺についてLCMS計算値： $m/z = 601.3$ 。実測値：601.2。

40

【0689】

ステップ6：ジ-tert-ブチル〔4-〔（3R, 4S, 5S）-4-アジド-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-5-メチルピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕イミドジカーボネート

【化 1 8 6】



【0 6 9 0】

10

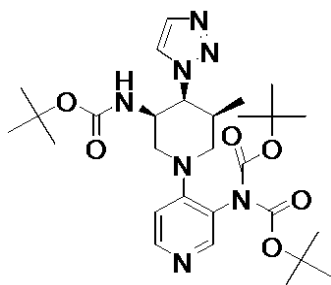
DMF (5.0 mL) 中の (3R, 4R, 5S) - 1 - { 3 - [ビス (tertブトキシカルボニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル } - 3 - [(tertブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - メチルピペリジン - 4 - イルメタンスルホネート (0.57 g、0.96 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (0.31 g、4.8 mmol) を加えた。反応混合物 90℃ で 5 時間加熱し、放冷した。次に、溶液を EtOAc と水の間で分配した。層を分離し、有機層を水性 Na₂CO₃ 及びブラインで洗浄し、その後、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、副題化合物 (0.52 g、99%) を得た。C₂₆H₄₂N₇O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 548.3. 実測値: 548.4.

【0 6 9 1】

20

ステップ 7: ジーtertブチル { 4 - [(3R, 4S, 5S) - 3 - [(tertブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - メチル - 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - イル } イミドジカーボネート

【化 1 8 7】



30

【0 6 9 2】

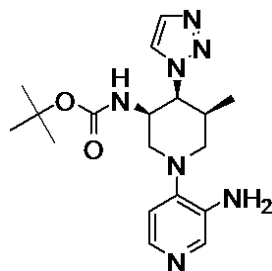
密閉フラスコ中、酢酸エチルエステル (5.50 mL、59.7 mmol) 中の ジーtertブチル (4 - { (3R, 4S, 5S) - 4 - アジド - 3 - [(tertブチルブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル } ピリジン - 3 - イル) イミドジカーボネート (0.37 g、0.67 mmol) の溶液を、115℃ で 40 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残査を Combiflash (登録商標) 装置を用いてシリカ上でのクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50~100% EtOAc) によって精製し、副題化合物を (81 mg、21%) を得た。C₂₈H₄₄N₇O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 574.3. 実測値: 574.4.

40

【0 6 9 3】

ステップ 8: tertブチル [(3R, 4S, 5S) - 1 - (3-アミノピリジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 3 - イル] カルバメート

【化 188】



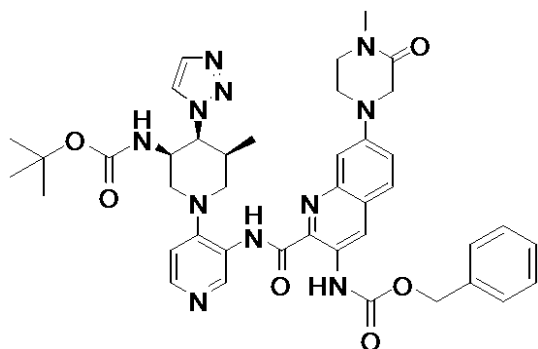
【0694】

ジ-tert-ブチル {4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル} イミドジカーボネート (77mg、0.13mmol) に、ジオキサン中の 4.0M HCl (1.0mL、4.0mmol) を加えた。1 時間後、揮発性溶媒は、減圧下で除去され、残渣 (HCl 塩) を 20 分間、高真空下で乾燥させた。残渣を、0℃で DCM (0.9mL) に溶解し、DIPEA (0.35mL、2.0mmol) 及び 1-[(tert-ブチルブトキシカルボニル)オキシ]ピロリジン-2, 5-ジオン (28.9mg、0.134mmol) を加えた。混合物を 90 分間室温で攪拌し、水性 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で希釈した。水層を分離し、EtOAc (2 回) で抽出した。1 つにまとめた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮し、黄色の残渣を得た。残渣を、CombiFlash (登録商標) 装置を用いるシリカ上でのクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~25 パーセントの MeOH) によって精製し、淡黄色粉末 (36mg、72%) として、副題化合物を得た。C₁₈H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 374. 2。実測値: 374. 2。

【0695】

ステップ 9: [2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル} アミノ)カルボニル]-7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 189】



【0696】

DMF (0.29mL) 中、3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (12.2mg、0.028mmol)、tert-ブチル [(3R, 4S, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (10.0mg、0.027mmol)、HATU (33mg、0.087mmol) の混合物に、DIPEA (0.018mL、0.10mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を MeOH 及び H₂O で希釈し、濾過し、そして濾液を分取 LCMS (60mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含む MeCN/水の勾配で溶出する、XBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、淡黄色の粉末として、副題化合物 (12mg、57%) を得た。C

$C_{41}H_{48}N_{11}O_6$ ($M+H$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 790.4$ 。実測値: 790.3。

【0697】

ステップ10: 3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-2-カルボキサミド

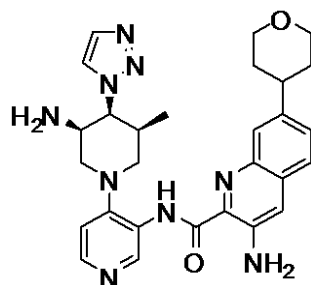
MeOH (1.0 mL) 中の [2- [({4- [(3R, 4S, 5S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ} カルボニル} -7-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) キノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジルの溶液 (12.0 mg, 0.015 mmol) を、水素バルーン下で、10% パラジウム炭素 (6.0 mg) の存在下で、1時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カルバミン酸ベンジルで脱保護された中間体を得た。中間体をジオキササン中の 4.0 M HCl (0.15 mL, 0.6 mmol) で、室温で1時間処理した。溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を MeOH 及び NH₄OH で希釈し、濾過した。濾液を分取 LCMS (30 mL/分の流量で、0.1% の NH₄OH を含む MeCN/水の勾配で溶出する XBridge (商標) C18 カラム) によって精製し、黄色の粉末として表題化合物 (5.1 mg, 60%) を得た。C₂₈H₃₄N₁₁O₂ ($M+H$)⁺ について LCMS 計算値: $m/z = 556.3$ 。実測値: 556.3。

【0698】

実施例 53

3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

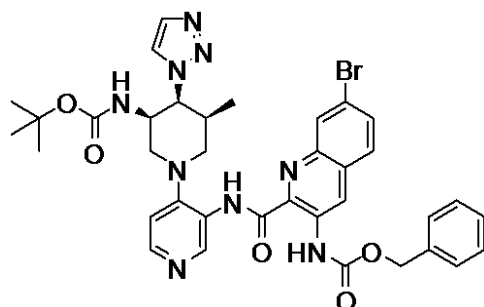
【化190】



【0699】

ステップ1: {7-ブromo-2- [({4- [(3R, 4S, 5S)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] キノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジル

【化191】



【0700】

DMF (0.4 mL) 中、3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-ブ

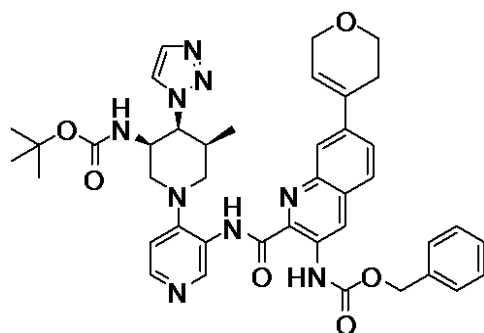
ロモキノリン-2-カルボン酸 (47 mg、0.12 mmol)、tert-ブチル [(3R, 4S, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメート (40 mg、0.11 mmol)、及び HATU (100 mg、0.27 mmol) の混合物に、DIPEA (0.056 mL、0.32 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。濃縮後、残渣を、Combiflash (登録商標) 装置を用いるシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中0~100% EtOAc) により、淡黄色粉末とし、副題化合物 (109 mg) を得た。C₃₆H₃₉BrN₉O₅ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 756.2、実測値: 756.3。

10

【0701】

ステップ2: [2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化192】



20

【0702】

圧力管に、{7-ブromo-2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]キノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル (15 mg、0.020 mmol)、K₃PO₄ (8.4 mg、0.04 mmol)、1,4-ジオキサン (0.3 mL)、水 (0.04 mL) 及び 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン (6.3 mg、0.03 mmol) を充填した。反応混合物を窒素で10分間パージし、次いで、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ)パラジウム (1:1) (1.6 mg、0.002 mmol) を加えた。圧力管を密閉し、反応混合物を冷却させ、90℃で30分間加熱し、放冷した。混合物を濾過し、分取LCMS (pH値=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5 µmのOBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN及び0.1% NH₄OHを伴う水との勾配で溶出する) によって精製し、淡黄色粉末として、副題化合物 (4 mg、27%) を得た。C₄₁H₄₆N₉O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 760.4。実測値: 760.5。

30

40

【0703】

ステップ3: 3-アミノ-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

MeOH (0.3 mL) 及び THF (0.3 mL) 中の [2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブチルブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3

50

－イル} アミノ) カルボニル] －7－ (3, 6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル) キノリン－3－イル] カルバミン酸ベンジル (4.0 mg, 0.005 mmol) の溶液に、10%のパラジウム炭素 (2 mg) を加えた。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、水素バルーンを経由してを導入した。反応混合物を水素下室温で、1時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、中間体を得た。中間体をジオキサン中の4.0M HCl (0.053 mL, 0.21 mmol) で処理し、室温で30分間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を、MeOH及びNH₄OHで希釈し、濾過し、分取LCMS (pH値=10の方法で精製;。XBridge (商標) 分取C18 5 µmのOBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN及び0.1% NH₄OHを伴う水の勾配で溶出) によって精製し、黄色の粉末 (1.8 mg, 65%) として表題化合物を得た。
C₂₈H₃₄N₉O₂ (M+H)⁺についてLCMS計算値: m/z = 528.3。実測値: 528.3。

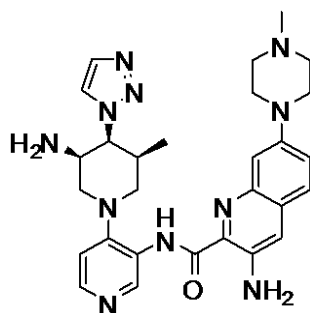
10

【0704】

実施例54

3－アミノ－N－{4－[(3R, 4S, 5S)－3－アミノ－5－メチル－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピリジン－3－イル}－7－(4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－2－カルボキサミド

【化193】



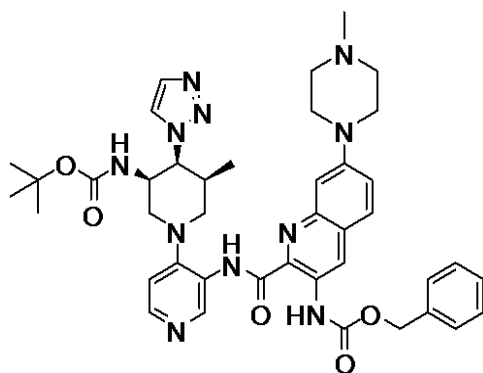
20

【0705】

ステップ1: [2－[({4－[(3R, 4S, 5S)－3－[(tert－ブトキシカルボニル) アミノ]－5－メチル－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) ピペリジン－1－イル] ピリジン－3－イル} アミノ) カルボニル] －7－(4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－3－イル] カルバミン酸ベンジル

30

【化194】



40

【0706】

DMF (0.23 mL) 及びTHF (0.5 mL) 中の3－{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } －7－(4－メチルピペラジン－1－イル) キノリン－2－カルボン酸 (9.9 mg, 0.024 mmol)、tert－ブチル [(3R, 4S, 5S)－1－(3－アミノピリジン－4－イル)－5－メチル－4－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) ピペリジン－3－イル] カルバメート (8.0 mg, 0.021 mmol)、及びHATU (26 mg, 0.069 mmol) の混合物に、DIPEA (0.014 mL, 0.083 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合

50

物をMeOH及びH₂Oで希釈し、濾過し、分取LCMS（pH値＝10の方法、XBridge（商標）分取C18 5μmのOBD（商標）カラム、30×10mm、60mL/分、MeCN及び0.1%NH₄OHを伴う水の勾配で溶出）によって精製し、明るい黄色の粉末として副題化合物（8.0mg、48%）を得た。C₄₁H₅₀N₁₁O₅（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z＝776.4。実測値：776.3。

【0707】

ステップ2：3-アミノ-N-〔4-〔（3R, 4S, 5S）-3-アミノ-5-メチル-4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）ピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕-7-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-2-カルボキサミド

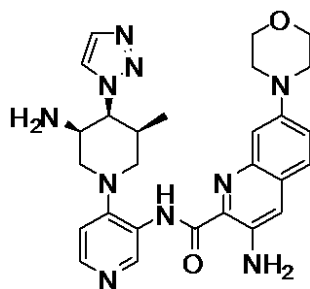
MeOH（0.4mL）及びTHF（0.4mL）中、〔2-〔（{4-〔（3R, 4S, 5S）-3-〔（tert-ブチルブトキシカルボニル）アミノ〕-5-メチル-4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）ピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル} アミノ）カルボニル}-7-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジルの溶液（8.0mg、0.01mmol）に、10%のパラジウム炭素（4mg）を添加した。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、水素をバルーンを経由して導入した。反応混合物を水素下室温で、1時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、中間体を得た。室温で30分間攪拌しながら中間体をジオキサン中の4.0M HCl（0.1mL、0.4mmol）で処理し、減圧下で濃縮した。残渣を、MeOH及びNH₄OHで希釈し、濾過し、分取LCMS（pH値＝10の方法、XBridge（商標）分取C18 5μmのOBD（商標）カラム、30×10mm、60mL/分、MeCN及び0.1%NH₄OHを伴う水の勾配で溶出）によって精製し、黄色の粉末（3.0mg、54%）として表題化合物を得た。C₂₈H₃₆N₁₁O（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z＝542.3。実測値：542.3。

【0708】

実施例55

3-アミノ-N-〔4-〔（3R, 4S, 5S）-3-アミノ-5-メチル-4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）ピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

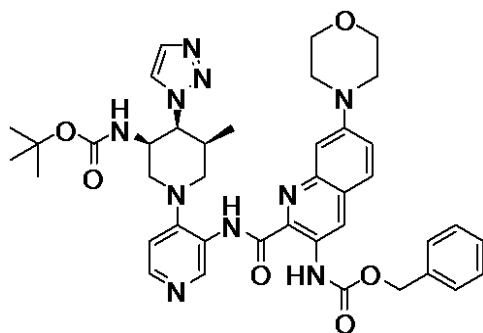
【化195】



【0709】

ステップ1：〔2-〔（{4-〔（3R, 4S, 5S）-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-5-メチル-4-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）ピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル} アミノ）カルボニル〕-7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル

【化 1 9 6】



10

【0 7 1 0】

DMF (0.23 mL) 中の 3- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボン酸 (9.6 mg、0.024 mmol)、tert-ブチル [(3R, 4S, 5S) -1- (3-アミノピリジン-4-イル) -5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-3-イル] カルバメート (8.0 mg、0.021 mmol)、及び HATU (26 mg、0.07 mmol) の混合物に、DIPEA (0.014 mL、0.083 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を MeOH 及び H₂O で希釈し、濾過し、分取 LCMS (pH 値 = 10 の方法、XBridge (商標) 分取 C18 5 µm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN 及び 0.1 % の NH₄OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、明るい黄色の粉末として副題化合物 (5.4 mg、33 %) を得た。C₄₀H₄₇N₁₀O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 763.4。実測値: 763.3。

20

【0 7 1 1】

ステップ 2: 3-アミノ-N- { 4- [(3R, 4S, 5S) -3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7-モルホリン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド

MeOH (0.27 mL) 及び THF (0.14 mL) 中の { 2- [({ 4- [(3R, 4S, 5S) -3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } アミノ) カルボニル] -7-モルホリン-4-イルキノリン-3-イル } カルバミン酸ベンジル (5.4 mg、0.007 mmol) の溶液に、10 % のパラジウム炭素 (2.8 mg) を加えた。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを經由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、1 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、中間体を得た。中間体をジオキサン中の 4.0 M HCl ((0.0701 mL、0.28 mmol)) で処理し、室温で 30 分間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を、MeOH 及び NH₄OH で希釈し、濾過し、分取 LCMS (pH 値 = 10 の方法、XBridge (商標) 分取 C18 5 µm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN 及び 0.1 % の NH₄OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、黄色の粉末 (2.4 mg、64 %) として表題化合物を得た。C₂₇H₃₃N₁₀O₂ (M+H)⁺ LCMS 計算値: m/z = 529.3。実測値: 529.3。

30

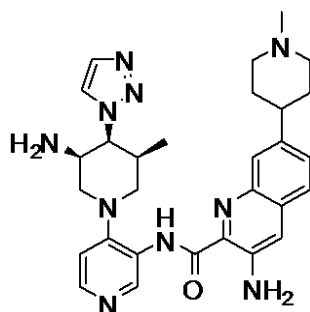
40

【0 7 1 2】

実施例 56

3-アミノ-N- { 4- [(3R, 4S, 5S) -3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル } -7- (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド

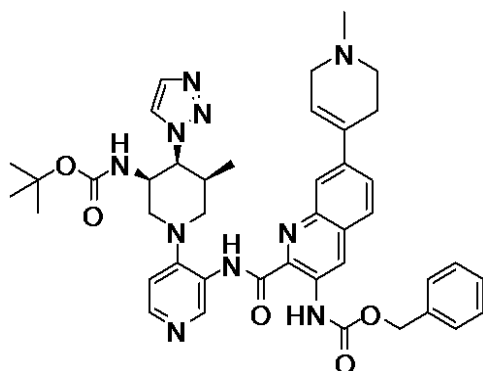
【化 1 9 7】



【0 7 1 3】

ステップ1：[2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]-7-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)キノリン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

【化 1 9 8】



【0 7 1 4】

圧力管に、{7-ブromo-2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブチルブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]キノリン-3-イル}カルバミン酸ベンジル (15mg、0.020mmol)、 K_3PO_4 (8.4mg、0.034mmol)、1,4-ジオキサン (0.3mL)、水 (0.04mL) 及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (6.6mg、0.03mmol) を充填した。反応混合物を窒素で5分間パージし、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ)パラジウム (1:1) (1.6mg、0.002mmol) を加えた。反応混合物を密封し、90℃で30分間加熱し、室温に放冷した。粗混合物を濾過し、分取LCMS (pH値=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5µmのOBD (商標) カラム、30x10mm、60mL/分、MeCN及び0.1%の NH_4OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、淡黄色の粉末として標題化合物を得た (4.7mg、33%)。 $C_{42}H_{49}N_{10}O_5$ (M+H)⁺ LCMS計算値：m/z=773.4。実測値：773.4。

【0 7 1 5】

ステップ2：3-アミノ-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

MeOH (0.24mL) 及びTHF (0.24mL) 中、[2-[(4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチル-4-

10

20

30

40

50

(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] -7-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) キノリン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (4.7 mg、0.006 mmol) の溶液に、10%のパラジウム炭素 (2.4 mg) を添加した。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、2時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、中間体を得た。中間体をジオキサン中の4.0M HCl (0.061 mLで、0.24 mmol) で処理し、室温で30分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をMeOHとNH₄OHで希釈し、濾過し、分取LCMS (pH値=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5 μmのOBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN及び0.1%のNH₄OHを伴う水の勾配で溶出) によって精製し、黄色粉末として標題化合物を得た (2.0 mg、61%)。C₂₉H₃₇N₁₀O (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 541.3。実測値：541.3。

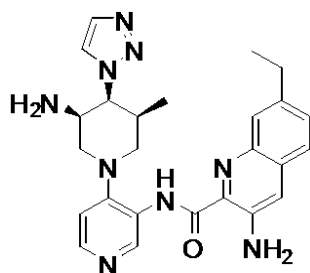
10

【0716】

実施例57

3-アミノ-N-{4-[(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

【化199】



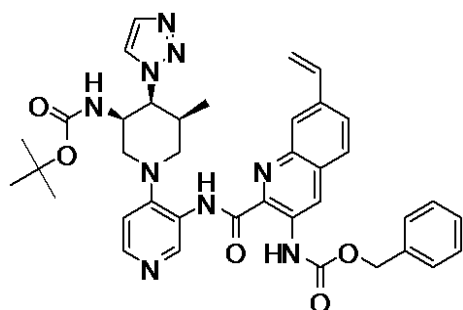
20

【0717】

ステップ1：{2-[({4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] -7-ビニルキノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジル

30

【化200】



40

【0718】

圧力管に、ベンジル {7-ブromo-2-[({4-[(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチル-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] キノリン-3-イル} カルバメート (15 mg、0.020 mmol)、K₃PO₄ (8.4 mg、0.04 mmol)、1,4-ジオキサン (0.26 mL)、水 (0.042 mL) 及び4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (5.5 mg、0.036 mmol) を充填した。反応混合物を窒素で5分間パージし、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホス

50

フィン- (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (1.6 mg、0.002 mmol) を加えた。圧力管を密閉し、反応混合物を 90 °C で 30 分間加熱し、放冷した。粗混合物を濾過し、分取 LCMS (pH 値 = 10 の方法、XBridge (商標) 分取 C18 5 μm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL / 分、MeCN 及び 0.1 % の NH₄ OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、淡黄色の粉末として副題化合物を得た (5.2 mg、37%)。C₃₈H₄₂N₉O₅ (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 704.3。実測値: 704.3。

【0719】

ステップ 2: 3-アミノ-N- {4- [(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド

10

MeOH (0.29 mL) 及び THF (0.29 mL) 中の {2- [(4- [(3R, 4S, 5S) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチル-4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} アミノ) カルボニル] -7-ビニルキノリン-3-イル} カルバミン酸ベンジル (5.2 mg、0.007 mmol) の溶液に、パラジウム (2.9 mg) (10 % のパラジウム炭素) の混合物を添加した。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、1 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、中間体を得た。中間体をジオキサン (0.074 mL、0.30 mmol) 中の 4.0 M HCl で処理し、室温で 30 分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した。残査を MeOH と NH₄ OH で濃縮し、濾過し、分取 LCMS (pH 値 = 10 の方法、XBridge (商標) 分取 C18 5 μm の OBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL / 分、MeCN 及び 0.1 % の NH₄ OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、淡黄色の粉末として所望の生成物を得た (2.3 mg、66%)。C₂₅H₃₀N₉O (M+H)⁺ について LCMS 計算値: m/z = 472.3。実測値: 472.3。

20

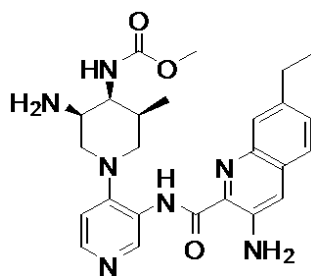
【0720】

実施例 58

[(3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-1- (3- { [(3-アミノ-7-エチルキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-4-イル] カルバミン酸メチル

30

【化201】

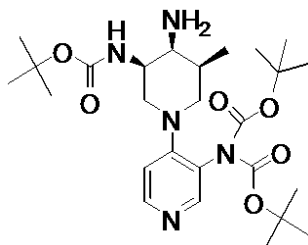


【0721】

40

ステップ 1: tert-ブチル (4- { (3R, 4S, 5S) - 4-アミノ-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -5-メチルピペリジン-1-イル} ピリジン-3-イル) イミドジカーボネート

【化 202】



【0722】

THF (20 mL) 中のジ-tert-ブチル (4-{(3R, 4S, 5S)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチルピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)イミドジカーボネート (1.337 g、2.441 mmol) の溶液に、水 (1.00 mL、55.5 mmol) を加え、トリメチルホスフィンを加えた (383 mg、5.03 mmol)。混合物を 50℃で 15 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し白色の泡状固体 (1.336 g、105%) として、副題化合物を得た。C₂₆H₄₄N₅O₆ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 522.3。実測値：522.3。

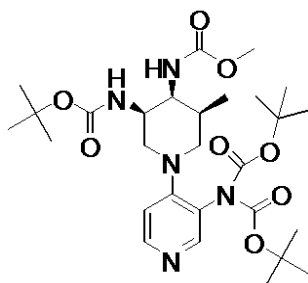
10

【0723】

ステップ 2：ジ-tert-ブチル (4-{(3R, 4S, 5S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]-5-メチルピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)イミドジカーボネート

20

【化 203】



30

【0724】

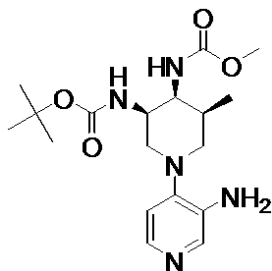
0℃で、DCM (50.0 mL) 中のジ-tert-ブチル (4-{(3R, 4S, 5S)-4-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-メチルピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)イミドジカーボネート (1.27 g、2.43 mmol) の溶液に、DIPEA (983 mg、7.60 mmol) を添加し、DCM (10 mL) 中のクロロギ酸メチル (244 mg、2.59 mmol) の溶液を加えた。溶液を 0℃で 30 分間攪拌し、さらに 30 分間室温で攪拌し、その後、水 (75.0 mL、75.0 mmol) 中の 1.0 M の水性 Na₂CO₃ でクエンチした。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色の泡状固体 (1.545 g、109%) として粗副題化合物を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。C₂₈H₄₆N₅O₈ (M+H)⁺ について LCMS 計算値：m/z = 580.3。実測値：580.3。

40

【0725】

ステップ 4：tert-ブチルメチル [(3R, 4S, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル]ビスカルバメート

【化204】



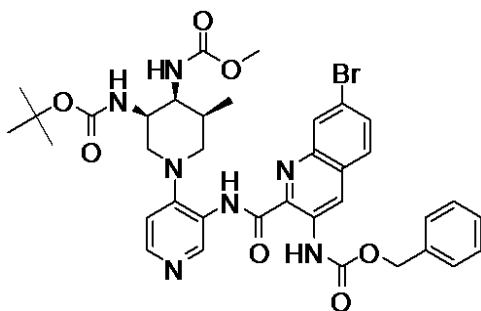
【0726】

ジ-tert-ブチル〔(3R, 4S, 5S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 5 - メチルピペリジン-1-イル〕ピリジン-3-イル〕イミドジカルボナート (1.41 g、2.43 mmol) 及びジオキサン中の4.0M HCl (40.0 mL、1.60E2 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、固体を高真空下で10分間乾燥させた。DCM (25.0 mL) を残渣に加え、次にDIPEA (1.94 g、15.0 mmol) 及び1-[(tert-ブトキシカルボニル) オキシ]ピロリジン-2, 5-ジオン (579 mg、2.69 mmol) を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAcに溶解し、飽和水性Na₂CO₃及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (100% EtOAc、DCM中の10%のMeOH、1%のEt₃Nで溶出する) により精製し、黄色泡状固体 (701 mg、76%) として、副題化合物を得た。C₁₈H₃₀N₅O₄ (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 380. 2。実測値：380. 3。

【0727】

ステップ5：tert-ブチルメチル〔(3R, 4S, 5S) - 1 - (3 - {[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7-ブロモキノリン-2-イル) カルボニル〕アミノ〕ピリジン-4-イル〕 - 5 - メチルピペリジン-3, 4-ジイル〕ビスカルバメート

【化205】



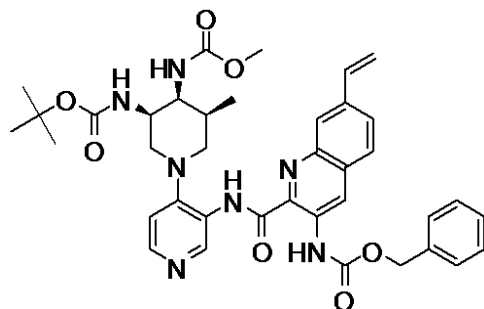
【0728】

DMF (5.0 mL) 中の3 - {[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 7-ブロモキノリン-2-カルボン酸 (360 mg、0.897 mmol)、tert-ブチルメチル〔(3R, 4S, 5S) - 1 - (3-アミノピリジン-4-イル) - 5-メチル-3, 4-ジイル〕ビスカルバメート (303 mg、0.799 mmol) 及びHATU (914.8 mg、2.406 mmol) の混合物に、DIPEA (539 mg、4.17 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (40 g、ヘキサン中0~100% EtOAc) によって精製し、赤色の粘性油 (1.120 g、184%) として、副題化合物を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。C₃₆H₄₁BrN₇O₇ (M+H)⁺についてLCMS計算値：m/z = 762. 2。実測値：762. 3。

【0729】

ステップ6: *tert*-ブチルメチル [(3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-(3-{[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ビニルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル]ビスカルバマート

【化206】



10

【0730】

バイアルに、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ)パラジウム (1:1) (40 mg、0.051 mmol) を充填し、 K_3PO_4 (179 mg、0.844 mmol) を加えた。バイアルをセプタムで密閉した後、窒素で3回パージした。1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 中の *tert*-ブチルメチル [(3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-(3-{[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ブromoキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル]ビスカルバマート (200 mg、0.262 mmol) 及び4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (87 mg、0.56 mmol) を加え、次に脱酸素水 (0.50 mL、28 mmol) を加えた。得られた反応混合物を60℃で2時間加熱した。混合物を分取LCMS (pHは=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5 µmのOBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCNと0.1% NH_4OH を伴う水で溶出) によって精製し、黄色の固体 (92 mg、49%) として、副題化合物を得た。 $C_{38}H_{44}N_7O_7$ (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 710.3。実測値: 710.3。

20

【0731】

ステップ7: [(3*R*, 4*S*, 5*S*)-3-アミノ-1-(3-{[(3-アミノ-7-エチルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-4-イル]カルバミン酸メチル

30

MeOH (4.0 mL) 中の *tert*-ブチルメチル [(3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-(3-{[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-ビニルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル]ビスカルバマート (92 mg、0.13 mmol) の溶液に、10%のパラジウム炭素 (21 mg) を加えた。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、1時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCM (2 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。残渣を分取LCMS (pH値=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5 µmのOBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN及び0.1%の NH_4OH を伴う水の勾配で溶出) によって精製し、黄色粉末として標題化合物を得た (45 mg、73%)。 $C_{25}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 478.3。実測値: 478.3。

40

【0732】

実施例59

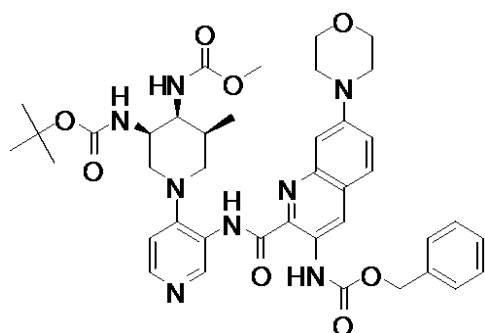
[(3*R*, 4*S*, 5*S*)-3-アミノ-1-(3-{[(3-アミノ-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)-5-メチル

50

COC(=O)N[C@H]1[C@@H](C)[C@H](N)C[C@H](N2C=CC=CC=C2N2C(=O)Nc3nc(N)nc4cc(N5CCOCC5)ccc34)[C@H]1N2

【 0 7 3 3 】

【化 2 0 8】



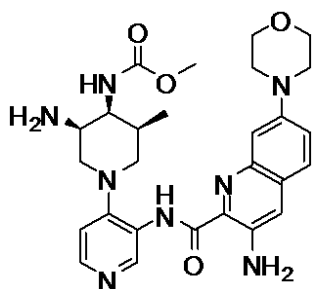
【 0 7 3 4 】

30

【 0 7 3 5 】

40

【化 2 0 9】



50

【0736】

MeOH (2.0 mL) 及び THF (1.0 mL) 中、tert-ブチルメチル [(3R, 4S, 5S)-1-(3-{[(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-7-モルホリン-4-イルキノリン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル]ビスカルバマート (30 mg、0.039 mmol) の溶液に、10%のパラジウム炭素 (6.9 mg) を加えた。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、90分間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCM (2 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を分取LCMS (pH値=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5 µmのOBD (商標) カラム、30 x 10 mm、60 mL/分、MeCN及び0.1% NH₄OHを伴う水との勾配で溶出する) によって精製し、黄色粉末として、表題化合物 (11 mg、52%) を得た。C₂₇H₃₅N₈O₄ (M+H)⁺ についてLCMS計算値：m/z = 535.3。実測値：535.4。

10

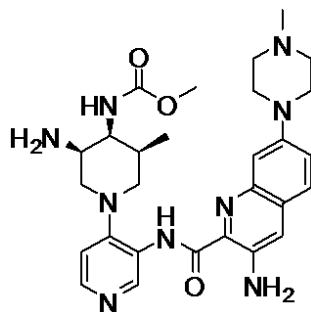
【0737】

実施例60

{(3R, 4S, 5S)-3-アミノ-1-[3-({[3-アミノ-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-4-イル}カルバミン酸メチル

【化210】

20

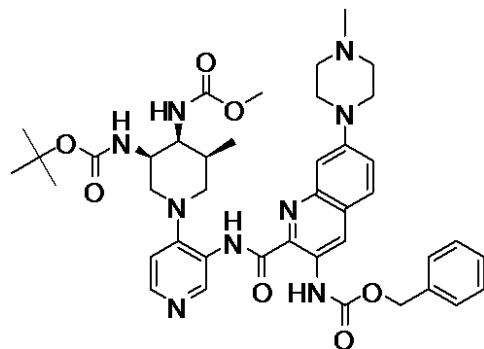


【0738】

ステップ1：tert-ブチルメチル {(3R, 4S, 5S)-1-[3-({[3-([(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ }-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ)ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル}ビスカルバマート

【化211】

30



40

【0739】

2 mLのDMF中、3-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ }-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-2-カルボン酸 (68 mg、0.16 mmol)、tert-ブチルメチル [(3R, 4S, 5S)-1-(3-アミノピリジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル]ビスカルバマート (62 mg、0.16 mmol) 及びHATU (190 mgを、0.500 mmol) の混合物に、DIPEA (180 µL、1.03 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物

50

を分取LCMS（pH値＝10の方法、XBridge（商標）分取C18 5 μmのOBD（商標）カラム、30 x 10 mm、60 mL／分、MeCN及び0.1% NH₄OHを伴う水との勾配で溶出する）によって精製し、黄色固体として副題化合物を得た（62.4 mg、49%）。C₄₁H₅₂N₉O₇（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z＝782.4。実測値：782.4。

【0740】

ステップ2：{（3R, 4S, 5S）-3-アミノ-1-[3-（{[3-アミノ-7-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ）ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-4-イル}カルバミン酸メチル

【0741】

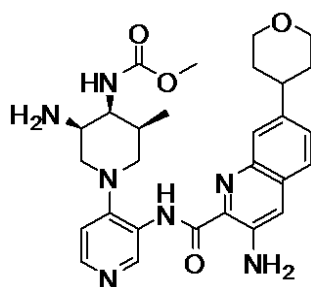
MeOH（3.0 mL）中のtert-ブチルメチル{（3R, 4S, 5S）-1-[3-（{[3-（{（ベンジルオキシ）カルボニル}アミノ）-7-（4-メチルピペラジン-1-イル）キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ）ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル}ビスカルバマート（62 mg、0.080 mmol）の溶液に、10%のパラジウム炭素（15 mg）を加えた。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素バルーン下、室温で、1時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCM（2 mL）に溶解し、TFA（2 mL）を加えた。得られる混合物を室温で1時間攪拌し、その後、減圧下に濃縮した。残渣を分取LCMS（pH値＝10の方法、XBridge（商標）分取C18 5 μmのOBD（商標）カラム、30 x 10 mm、60 mL／分、MeCN及び0.1% NH₄OHを伴う水との勾配で溶出する）によって精製し、黄色粉末として、表題化合物（29 mg、65%）を得た。C₂₈H₃₈N₉O₃（M+H）⁺についてLCMS計算値：m/z＝548.3。実測値：548.4。

【0742】

実施例61

{（3R, 4S, 5S）-3-アミノ-1-[3-（{[3-アミノ-7-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ）ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-4-イル}カルバミン酸メチル

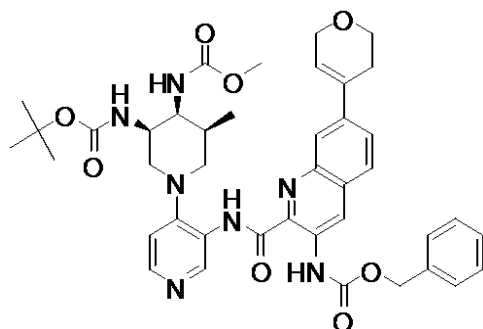
【化212】



【0743】

ステップ1：tert-ブチルメチル{（3R, 4S, 5S）-1-[3-（{[3-（{（ベンジルオキシ）カルボニル}アミノ）-7-（3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）キノリン-2-イル]カルボニル}アミノ）ピリジン-4-イル]-5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル}ビスカルバマート

【化 2 1 3】



10

【0 7 4 4】

バイアルに、4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-3，6-ジヒドロ-2H-ピラン（104mg、0.493mmol）、ジシクロヘキシル（2'，4'，6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル）ホスフィン-（2'-アミノビフェニル-2-イル）（クロロ）パラジウム（1：1）（35mg、0.045mmol）、及び K_3PO_4 （180mg、0.849mmol）を充填した。バイアルをセプタムで密閉した後、窒素で3回パージした。1，4-ジオキサン（2.0mL）中のtert-ブチルメチル〔（3R，4S，5S）-1-〔3-〔〔（ベンジルオキシ）カルボニル〕アミノ〕-7-プロモキノリン-2-イル）カルボニル〕アミノ〕ピリジン-4-イル〕-5-メチルピペリジン-3，4-ジイル〕ビスカルバメート（200mg、0.262mmol）を加え、次に脱酸素水（0.50mL、28mmol）を加えた。反応物を60℃で2時間加熱した。混合物をLCMS（pH値=10の方法、XBridge（商標）分取C18 5μmのOBD（商標）カラム、30x10mm、60mL/分、MeCN及び0.1% NH_4OH を伴う水との勾配で溶出する）によって精製し、黄色固体として標題化合物を得た（63.0mg、31%）。 $C_{41}H_{48}N_7O_8$ （M+H）⁺についてLCMS計算値： m/z =766.4。実測値：766.4。

20

【0 7 4 5】

ステップ2：〔（3R，4S，5S）-3-アミノ-1-〔3-（〔〔3-アミノ-7-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）キノリン-2-イル〕カルボニル〕アミノ〕ピリジン-4-イル〕-5-メチルピペリジン-4-イル〕カルバミン酸メチル

30

MeOH（2.0mL）及びTHF（1.0mL）中、tert-ブチルメチル〔（3R，4S，5S）-1-〔3-（〔〔3-〔〔（ベンジルオキシ）カルボニル〕アミノ〕-7-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）キノリン-2-イル〕カルボニル〕アミノ〕ピリジン-4-イル〕-5-メチルピペリジン-3，4-ジイル〕ビスカルバメート（63mg、0.082mmol）の溶液に、10%のパラジウム炭素（16mg）を添加した。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、20時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCM（2mL）に溶解し、TFA（2mL）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を分取LCMS（pH値=10の方法、XBridge（商標）分取C18 5μmのOBD（商標）カラム、30x10mm、60mL/分、MeCN及び0.1% NH_4OH を伴う水との勾配で溶出する）によって精製し、黄色粉末として、表題化合物（29mg、58%）を得た。 $C_{28}H_{36}N_7O_4$ （M+H）⁺についてLCMS計算値： m/z =534.3。実測値：534.4。

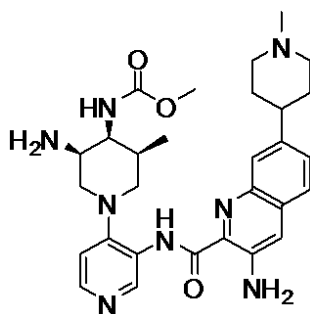
40

【0 7 4 6】

実施例 6 2

〔（3R，4S，5S）-3-アミノ-1-〔3-（〔〔3-アミノ-7-（1-メチルピペリジン-4-イル）キノリン-2-イル〕カルボニル〕アミノ〕ピリジン-4-イル〕-5-メチルピペリジン-4-イル〕カルバミン酸メチル

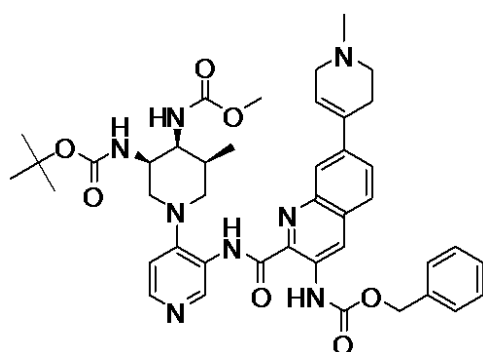
【化 2 1 4】



【0 7 4 7】

ステップ1: tert-ブチルメチル { (3R, 4S, 5S) - 1 - [3 - ({ [3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] - 5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル } ビスカルバメート

【化 2 1 5】



【0 7 4 8】

バイアルに、1-メチル-4-(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, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (107mg、0.477mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (36mg、0.046mmol)、及び K_3PO_4 (175mg、0.824mmol) を充填した。バイアルをセプタムで密閉した後、窒素で3回パージした。1, 4-ジオキサン (2.0mL) 中の tert-ブチルメチル [(3R, 4S, 5S) - 1 - (3 - { [(3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7-プロモキノリン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピリジン-4-イル) - 5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル] ビスカルバメートの溶液を (200mg、0.262mmol) 加え、次に脱酸素水 (0.50mL) を加えた。反応混合物を 60℃ で2時間加熱した。混合物を分取LCMS (pH値=10の方法、XBridge (商標) 分取C18 5μmのOBD (商標) カラム、30x10mm、60mL/分、MeCN及び0.1% NH_4OH を伴う水との勾配で溶出する) によって精製し、黄色固体として副題化合物 (40mg、19%) を得た。 $C_{42}H_{51}N_8O_7$ (M+H)⁺ についてLCMS計算値: m/z = 779.4。実測値: 779.4。

【0 7 4 9】

ステップ2: { (3R, 4S, 5S) - 3-アミノ-1 - [3 - ({ [3-アミノ-7 - (1-メチルピペリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] - 5-メチルピペリジン-4-イル } カルバミン酸メチル

MeOH (3.0mL) 中の tert-ブチルメチル { (3R, 4S, 5S) - 1 - [3 - ({ [3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 7 - (1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) キノリン-2-イル] カルボニル } アミノ) ピリジン-4-イル] - 5-メチルピペリジン-3, 4-ジイル } ビスカルバメート (40mg、0.051mmol) の溶液に、10%のパラジウム炭素 (9mg) を加え

10

20

30

40

50

た。反応混合物を減圧下で脱酸素化し、バルーンを経由して水素を導入した。反応混合物を水素下室温で、16時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCM(2mL)に溶解し、TFA(2mL)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を分取LCMS(pH値=10の方法、XBridge(商標)分取C18 5μmのOBD(商標)カラム、30x10mm、60mL/分、MeCN及び0.1%NH₄OHを伴う水との勾配で溶出する)によって精製し、黄色粉末として、表題化合物(18mg、66%)を得た。C₂₉H₃₉N₈O₃(M+H)⁺についてLCMS計算値:m/z=547.3。実測値:547.4。

【0750】

実施例A:Pim酵素アッセイ

10

Pim-1及びPim-3キナーゼアッセイの20μLの反応を、0.05μM ビオチン標識BADペプチド性基質(AnaSpec 62269)、1mM ATP、及び2.5pM(Pim-1、Invitrogen PV3503)または1.25pM(Pim-3、Millipore 14-738)酵素を含むアッセイ緩衝液(50mM Tris、pH7.5、0.01%Tween-20、5mM MgCl₂、0.01%BSA、5mM DTT)中の0.8μLの化合物/DMSOが点在する白色の384ウェルのポリスチレンプレートで、25℃で1時間実施した。それぞれ、Phospho-Bad(Ser112)Antibody(Cell Signaling 9291)666倍希釈、及び15μg/mLでタンパク質-A受容体ビーズ(PerkinElmer 6760137)を伴うストレプトアビジンDナールビーズ(PerkinElmer 6760002)を補充した10μLのSTOP緩衝液(150mM Tris、pH=7.5、150mM NaCl、75mM EDTA、0.01%Tween-20、0.3%BSA)を加えることによって反応を停止した。ビーズを伴うSTOP緩衝液の補充、及び反応を停止することは減光下で行なった。反応を止める前に、ビーズを伴うSTOP緩衝液を、暗所で、室温で1時間、プレインキュベーションした。反応が停止した後、プレートを暗所で、室温で1時間インキュベートし、減光下のPHERAstar FSプレートリーダー(BMG Labtech)上で読み取った。

20

【0751】

Pim-2キナーゼアッセイの20μLの反応を、0.05μMの蛍光標識CREBtideペプチド性基質(Invitrogen PV3508)、1mM ATP、及び1nMの酵素(Invitrogen PV3649)を含むアッセイ緩衝液(50mM Tris、pH7.5、0.01%Tween-20、5mM MgCl₂、0.01%BSA、5mM DTT)中の0.8μLの化合物/DMSOが点在する384ウェルのポリスチレンプレートで、25℃で2時間行った。30mM EDTAを伴う10μLのTR-FRET希釈緩衝液(Invitrogen PV3574)及び1.5nMのLanthaScreen Tb-CREB pSer133抗体(Invitrogen PV3566)を加えることによって反応を停止した。30分後、室温でのインキュベーションし、FS PHERAstar プレートリーダー(BMG LABTECH)でプレートを読み取った。

30

【0752】

上に開示したアッセイ条件下でPIMキナーゼ活性について試験したときに、2μM以下のIC₅₀を有する本発明の化合物を活性であるとした。

40

【0753】

上述のin vitroアッセイを1mMのATPで行うにも関わらず、化合物は、K_m条件を使用してPIM標的に対する能力及びin vitro活性を評価することができ、ATPの濃度をK_m値に設定し、アッセイはPIM阻害活性に対し、より感受性がある。

【0754】

実施例B:Pim細胞アッセイ

本発明の一つ以上の化合物を、以下の細胞アッセイの少なくとも一つに記載のPIMの

50

阻害活性について試験した。以下に開示する細胞アッセイ条件下でPIMキナーゼ活性について試験したときに、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下 IC_{50} を有する本発明の化合物を活性であるとした。

【0755】

Pim細胞増殖アッセイ

KG-1A細胞はATCC（マナサス、バージニア州）から購入し、KMS-12.BM細胞はNIBIO、JCRB細胞バンク（東京、日本）から購入し、それぞれRPMI、 10% FBSとIMDM 20% FBS（Mediatech、マナサス、バージニア州）の推奨される培養培地に保持した。試験化合物の抗増殖活性を測定するために、試験化合物の濃度範囲の存在下または非存在下で、両方の細胞株を、培養培地（ 2×10^3 細胞/ウェル/ $200\text{ }\mu\text{L}$ 中）で、96ウェルのポリスチレン超低結合（Costar）に播種する。4日後、培養培地中の $[^3\text{H}]$ ーチミジン、 $1\text{ }\mu\text{Ci}/10\text{ }\mu\text{L}$ /ウェル（PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ州）を、さらに16時間、細胞培養に加え、その後、 0.3% のPEI pre wetted GF/B filter plates（Packard Bioscience/PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ州）によって水を伴うPackard Micro plate Harvesterで濾過することによって、取り込まれた放射能を分離した。プレートをTopCount（PerkinElmer）で数えながら、液体シンチレーションによって測定する。 IC_{50} の決定は、GraphPad Prism5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対する阻害%の曲線を適合することによって行う。

10

20

【0756】

Pim-pBADシグナル伝達アッセイ

KG-1A細胞はATCC（マナサス、バージニア州）から購入し、KMS-12.BM細胞はNIBIO、JCRB細胞バンク（東京、日本）から購入し、それぞれRPMI、 10% FBSとIMDM 20% FBS（Mediatech、マナサス、バージニア州）の推奨される培養培地に保持した。化合物のpBAD阻害活性を測定するために、両方の細胞株を、培養培地（KG1Aについては、 1×10^6 /ウェル/ $100\text{ }\mu\text{L}$ 、KMS12BMについては 4×10^5 細胞/ウェル/ $100\text{ }\mu\text{L}$ 中）で、96ウェル底ポリプロピレンプレート（Matrix、Thermo Fisher、米国）に播種し、 37°C で30分間インキュベートし、処理からの細胞シグナルを標準化する。試験化合物を、適切な濃度範囲で添加し、さらにKMS-12.BM細胞について2.5時間、KG1-A細胞について4時間インキュベートする。プレートを10分間2000RPMで遠心分離にかけ、上清を吸引した。プロテアーゼ阻害剤（Cell Signaling Technologies、デンバー、マサチューセッツ州、Signma、セントルイス、ミズーリ州、EMD、米国）を伴う $100\text{ }\mu\text{L}$ の溶解緩衝液を、ペレットに添加し、十分に混合し、30分間氷上に置く。溶解物を -80°C で一晩凍結する。pBAD活性を測定するために、セルシグナリングELISAキット（Cell Signaling Path Scan phosphor pBAD ELISA）を利用する。 $50\text{ }\mu\text{L}$ の溶解物をELISAプロトコルにつき試験し、データ分析はSpectraMax5プレートリーダー（Molecular Devices、サニーベール、カリフォルニア州）のソフトウェアによって実施した。 IC_{50} の決定は、GraphPad Prism5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対する阻害%の曲線を適合することによって行う。

30

40

【0757】

実施例Aに記載の方法を用いて得られた実施例の化合物について得られたデータを、表1に提供する。

【0758】

【表 1 - 1】

表 1 : P i m 酵素アッセイデータ

実施例	Pim1 IC ₅₀ (nM)	Pim2 IC ₅₀ (nM)	Pim3 IC ₅₀ (nM)
1	+	++	+
2	+	++	+
3	+	++	+
4	+	+++	+
5	+	+	+
6	>40	>2000 [†]	>40
7	+	+	+
8	>40	>2000	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	++	+
12	+	++	+
13	+	++	+
14	+	++	+
15	+	++	+
16	+	++	+
17	+	>2000	+
18	+	++	+
19	+	>2000	+
20	+	>2000	+
21	+	++	+
22異性体1	>40	>2000 [†]	>40
22異性体2	+	>2000	+
23	+	++	+
24	+	++	+
25	+		+
26	+		+
27	+		+
28	+	+	+
29	+	+	+

10

20

30

【 0 7 5 9】

【表 1 - 2】

30	+	+	+
31	>40	>2000	+
32	+	>2000	+
33	+	++	+
34	+	+	+
35	+	++	+
36	+	+	+
37	+	++	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	++	+
46	+	++	+
47	+	++	+
48	+	+	+
49	+	++	+
50	+	++	+
51	+	+++	+
52	+	>2000	+
53	+	+++	+
54	+	>2000	+
55	+	>2000	+
56	+	+++	+
57	+	++	+
58	+	++	+
59	+	+++	+
60	+	+++	+

10

20

30

【 0 7 6 0】

【表 1 - 3】

61	+	++	+
62	+	+++	+

40

1000 nm < IC₅₀ ≤ 10000 nM : +++ ; 100 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM : ++ ; IC₅₀ ≤ 100 nM : +

† 化合物は、1 mMのATP濃度より、K_m ATP条件下で実施した実施例Aと類似のアッセイで、Pim2阻害剤として、活性であった（IC₅₀ < 100 nM）。

‡ 化合物は、1 mMのATP濃度より、K_m ATP条件下で実施した実施例Aと類似のアッセイで、Pim2阻害剤として活性であった（100 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM）。

【 0 7 6 1】

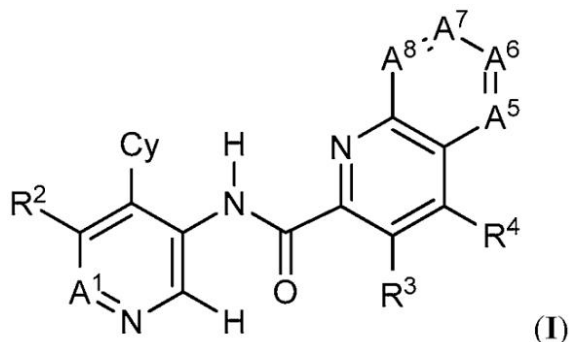
50

本発明には、下記のものも含まれる：

[発明 1]

式 (I)：

【化 2 1 6】



10

[式中、

Cyは、非置換もしくは置換C₃ - 7シクロアルキルまたは非置換もしくは置換4～10員ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルの環原子は、炭素原子とO、NまたはSから選択される1、2または3個のヘテロ原子とから構成され、

ここで、Cyを形成している置換C₃ - 7シクロアルキルまたは置換4～10員ヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4または5個の置換基で置換されており、該置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、R^{Cy1}、C₁ - 6ハロアルキル、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、

20

ここで、各R^{Cy1}は独立して、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₆ - 10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃ - 7シクロアルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、それぞれ、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、R^{Cy2}、C₁ - 6ハロアルキル、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されており、

30

ここで、各R^{Cy2}は独立してC₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₆ - 10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃ - 7シクロアルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれ、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、CN、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されており、

40

A¹はNまたはCR¹であり、

R¹はH、ハロゲン、C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₁ - 6ハロアルキル、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、

50

$S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ または $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ であり、

R^2 は H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ または $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ であるか、

または、

A^1 および R^2 は、 R^2 が結合している炭素原子と一緒にあって、3～7 個の環炭素原子及びそれぞれ独立して N、O 及び S から選択される 0、1 または 2 個の環ヘテロ原子を含む、5、6 または 7 員の不飽和または部分飽和の炭素環または複素環式環を形成し、ここで、この A^1 と R^2 を合わせて形成される環は、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 CN 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 及びオキソから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換されており、

R^3 は H、ハロゲンまたは NH_2 であり、

R^4 は H または ハロゲンであり、

A^5 は N または CR^5 であり、

A^6 は N または CR^6 であり、

A^7 は N または CR^7 であり、

A^8 は N または CR^8 であり、

ただし、 A^5 、 A^6 、 A^7 及び A^8 のうち 0、1 または 2 個は N であり、

R^5 は H または ハロゲンであり、

R^6 は H または ハロゲンであり、

R^7 は、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 Cy^7 、 $-L^7-Cy^7$ 、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ または $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ であり、

ここで、 R^7 を形成する前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルは、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されており、

Cy^7 は非置換もしくは置換 C_{6-10} アリール、非置換もしくは置換 5～10 員ヘテロアリール、非置換もしくは置換 C_{3-6} シクロアルキル、または非置換もしくは置換 4～7 員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、 Cy^7 を形成している前記置換 C_{6-10} アリール、5～10 員ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 R^{Cy7} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)$

10

20

30

40

50

$R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3C(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3C(=NR^e 3)NR^c 3R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3R^d 3$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されており、

ここで、各 $R^{Cy 7}$ は C_{1-6} アルキルであり、それぞれ、独立して、非置換であるか、またはハロゲン、 CN 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3C(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^e 3)NR^c 3R^d 3$ 、 $NR^c 3C(=NR^e 3)NR^c 3R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3R^d 3$ 、 $S(O)_2R^b 3$ 、 $NR^c 3S(O)_2R^b 3$ 及び $S(O)_2NR^c 3R^d 3$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基によって置換されており、

L^7 は非置換 C_{1-6} アルキレン、または F 、 Cl 、 CN 、 OH 、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル) 及び $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキレンであり、

R^8 は、 H 、ハロゲン、 CN または C_{1-6} アルキルであり、

$R^a 1$ 、 $R^b 1$ 、 $R^c 1$ 及び $R^d 1$ はそれぞれ、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリールー C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリールー C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルー C_{1-3} アルキル 及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルー C_{1-3} アルキル から独立して選択され、ここで、 $R^a 1$ 、 $R^b 1$ 、 $R^c 1$ 及び $R^d 1$ を形成する前記 C_{6-10} アリールー C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリールー C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルー C_{1-3} アルキル 及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルー C_{1-3} アルキル はそれぞれ C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $OR^a 4$ 、 $SR^a 4$ 、 $C(O)R^b 4$ 、 $C(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $C(O)OR^a 4$ 、 $OC(O)R^b 4$ 、 $OC(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4C(O)R^b 4$ 、 $NR^c 4C(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4C(O)OR^a 4$ 、 $C(=NR^e 4)NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4C(=NR^e 4)NR^c 4R^d 4$ 、 $S(O)R^b 4$ 、 $S(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $S(O)_2R^b 4$ 、 $NR^c 4S(O)_2R^b 4$ 及び $S(O)_2NR^c 4R^d 4$ から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい、

または同一の N 原子に結合している $R^c 1$ 及び $R^d 1$ は、両方が結合している該 N 原子と一緒に、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基または 5 員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $OR^a 4$ 、 $SR^a 4$ 、 $C(O)R^b 4$ 、 $C(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $C(O)OR^a 4$ 、 $OC(O)R^b 4$ 、 $OC(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4C(O)R^b 4$ 、 $NR^c 4C(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4C(O)OR^a 4$ 、 $C(=NR^e 4)NR^c 4R^d 4$ 、 $NR^c 4C(=NR^e 4)NR^c 4R^d 4$ 、 $S(O)R^b 4$ 、 $S(O)NR^c 4R^d 4$ 、 $S(O)_2R^b 4$ 、 $NR^c 4S(O)_2R^b 4$ 及び $S(O)_2NR^c 4R^d 4$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

$R^a 2$ 、 $R^b 2$ 、 $R^c 2$ 及び $R^d 2$ はそれぞれ独立して H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリールー C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリールー C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルー C_{1-3} アルキル 及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルー C_{1-3} アルキル から選択され、ここで、前記 $R^a 2$ 、 $R^b 2$ 、 $R^c 2$ 及び $R^d 2$ を形成している C_{6-10} アリールー C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリールー C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキルー C_{1-3} アルキル 及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルー C_{1-3} アルキル はそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $OR^a 5$ 、 $SR^a 5$ 、 $C(O)R^b 5$ 、 $C(O)$

10

20

30

40

50

) $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい、

または同一の N 原子に結合している $\text{R}^{\text{c}2}$ と $\text{R}^{\text{d}2}$ は、両方が結合している該 N 原子と一緒にあって、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基または 5 員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}5})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 及び $\text{R}^{\text{d}3}$ はそれぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 、 $\text{R}^{\text{b}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 及び $\text{R}^{\text{d}3}$ を形成している前記 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルはそれぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個置換基で置換されていてもよい、

または同一の N 原子に結合している $\text{R}^{\text{c}3}$ と $\text{R}^{\text{d}3}$ は、両方が結合している該 N 原子と一緒にあって、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基または 5 員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}6})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ 及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及び $\text{R}^{\text{d}4}$ はそれぞれ独立して H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 $\text{R}^{\text{a}4}$ 、 $\text{R}^{\text{b}4}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及び $\text{R}^{\text{d}4}$ を形成している前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール- C_{1-3} アルキル、5～10 員ヘテロアリール- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-3} アルキルは、それぞれ、 OH 、 CN 、アミノ、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されて

10

20

30

40

50

いてもよいが、

または同一のN原子と結合しているR^{c 4}及びR^{d 4}は、両方が結合している該N原子と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基、または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、OH、CN、アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル及びC₁₋₆ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

R^{a 5}、R^{b 5}、R^{c 5}及びR^{d 5}はそれぞれ、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₃アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキルから選択され、ここで、R^{a 5}、R^{b 5}、R^{c 5}及びR^{d 5}を形成している前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₃アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキルは、それぞれ、独立して、OH、CN、アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル及びC₁₋₆ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいが、

または、同一のN原子と結合しているR^{c 5}及びR^{d 5}は、両方が結合している該N原子と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、OH、CN、アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル及びC₁₋₆ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

R^{a 6}、R^{b 6}、R^{c 6}及びR^{d 6}はそれぞれ独立してH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₃アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキルから選択され、ここで、R^{a 6}、R^{b 6}、R^{c 6}及びR^{d 6}を形成している前記C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₃アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₃アルキル及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₃アルキルはそれぞれ、OH、CN、アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル及びC₁₋₆ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいが、

または、同一のN原子と結合しているR^{c 6}及びR^{d 6}は、両方が結合している該N原子と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基または5員ヘテロアリール基を形成し、該基は、それぞれ、OH、CN、アミノ、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル及びC₁₋₆ハロアルコキシから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、

R^{e 1}、R^{e 2}、R^{e 3}、R^{e 4}、R^{e 5}及びR^{e 6}はそれぞれ独立して、H、CNまたはNO₂である]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明2]

C_yが、非置換または置換C₃₋₇シクロアルキルである、発明1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明3]

C_yが、非置換または置換4～10員ヘテロシクロアルキルである、発明1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明4]

C_yが、非置換または置換4～7員ヘテロシクロアルキルである、発明1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明5]

C_yが、非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、その環原子が、炭素原子とN、O及びSから選択される1または2個のヘテロ原子とから構成される、発明3または4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明6]

C_yが、非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、その環原子が、炭素原子と1または2個の窒素原子とから構成される、発明3～5のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明7]

C_yが、非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、その環原子が、炭素原子と1個の窒素原子とから構成される、発明3～6のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明8]

C_yが、非置換または置換されているピロリジン、ピペリジンまたはアゼパン環である、発明7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明9]

C_yの窒素原子が、C_yと分子の残りの部分との間の結合を形成する、発明3～8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明10]

C_yが、少なくとも3位がアミノ基で置換されているピペリジン-1-イル環である、発明9に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明11]

C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の3位の炭素原子の立体配置が、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の2位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(S)であり、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の4位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(R)である、発明10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明12]

C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の3位の炭素原子の立体配置が、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の2位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(R)であり、C_yを形成しているピペリジン-1-イル環の4位の炭素原子が4位の炭素原子よりも高いカーン-インゴルド-プレログ順位である場合には(S)である、発明10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明13]

C_yが非置換である、発明1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明14]

C_yが、1、2または3個の置換基で置換されている、発明1～9のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明15]

C_yが、非置換であるか、または独立して、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、S(

10

20

30

40

50

O) R^{b1} 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、発明 13 または 14 の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 16]

Cy が、非置換であるか、または独立して、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a1} 及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、発明 15 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 17]

Cy が、非置換であるか、または独立して、メチル、OH 及び NH_2 から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、発明 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

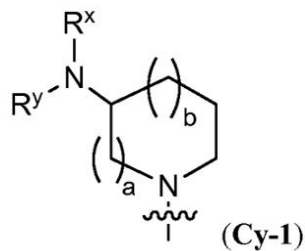
[発明 18]

Cy が 1 個の置換基で置換されている、請求の範囲 14～17 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 19]

Cy が、下記式 (Cy-1) :

【化 217】



20

[式中、

R^x は H、 C_{1-6} アルキルまたは $OC(O)C_{1-6}$ アルキルであり、

R^y は H または C_{1-6} アルキルであり、

a は 1 または 2 であり、

b は 0、1 または 2 であり、

a と b の合計は 1、2 または 3 である]

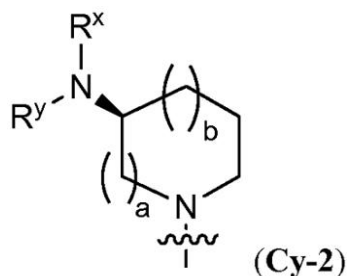
30

で示される基である、発明 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 20]

Cy が、下記式 (Cy-2) :

【化 218】



40

[式中、 R^x 、 R^y 、a 及び b は発明 19 に定義されているとおりである]

で示される基である、発明 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 21]

R^x が H である、発明 19 または 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 22]

R^y が H である、発明 19～21 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

[発明 2 3]

a が 1 である、発明 1 9 ～ 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 2 4]

b が 1 である発明 1 9 ～ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 2 5]

A¹ が N である、発明 1 から 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 2 6]

A¹ が C R¹ である、発明 1 ～ 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 2 7]

R¹ が、H、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 2}、SR^{a 2}、C(O) R^{b 2}、C(O) NR^{c 2} R^{d 2}、C(O) OR^{a 2}、OC(O) R^{b 2}、OC(O) NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} C(O) R^{b 2}、NR^{c 2} C(O) NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} C(O) OR^{a 2}、C(=NR^{e 2}) NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} C(=NR^{e 2}) NR^{c 2} R^{d 2}、S(O) R^{b 2}、S(O) NR^{c 2} R^{d 2}、S(O)₂ R^{b 2}、NR^{c 2} S(O)₂ R^{b 2} または S(O)₂ NR^{c 2} R^{d 2} である、発明 2 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 2 8]

R¹ が、H、ハロゲンまたは C₁ - 6 アルキルである、発明 2 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 2 9]

R¹ が、H または C₁ - 6 アルキルである、発明 2 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 0]

R¹ が、H である、発明 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 1]

R¹ が、メチルまたはエチルである、発明 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 2]

R² が、H、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、CN、OR^{a 2}、SR^{a 2}、C(O) R^{b 2}、C(O) NR^{c 2} R^{d 2}、C(O) OR^{a 2}、OC(O) R^{b 2}、OC(O) NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} C(O) R^{b 2}、NR^{c 2} C(O) NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} C(O) OR^{a 2}、C(=NR^{e 2}) NR^{c 2} R^{d 2}、NR^{c 2} C(=NR^{e 2}) NR^{c 2} R^{d 2}、S(O) R^{b 2}、S(O) NR^{c 2} R^{d 2}、S(O)₂ R^{b 2}、NR^{c 2} S(O)₂ R^{b 2} または S(O)₂ NR^{c 2} R^{d 2} である、発明 1 ～ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 3]

R² が、H、ハロゲン、CN、C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 6 アルコキシである、発明 3 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 4]

R² が、H、F、CN、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシである、発明 3 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 5]

R² が、H である、発明 3 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 3 6]

10

20

30

40

50

A¹ および R² が、R² が結合している炭素原子と一緒にあって、5員、6員もしくは7員の不飽和または部分飽和炭素環、または3～7個の環炭素原子及びそれぞれ独立してN、O及びSから選択される0、1または2個の環ヘテロ原子を含む複素環を形成し、ここで、A¹ とR² とを合わせて形成される環が、非置換であるか、またはハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、CN、OR^{a 2}、OC(O)R^{a 2} 及びオキソから独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換されている、発明1～26のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明37]

A¹ が、CR¹ であり、R¹ および R² が一緒にあって、非置換であるか、またはハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、CN、OR^{a 2}、OC(O)R^{a 2} 及びオキソから独立して選択される1、2または3個の置換基によって置換されているC₃ - C₅ アルキレンを形成する、発明36に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[発明38]

A¹ が、CR¹ であり、R¹ および R² が一緒にあって、非置換であるか、またはOR^{a 2} によって置換されているC₃ - C₅ アルキレンを形成する、発明37に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明39]

A¹ が、CR¹ であり、R¹ および R² が一緒にあって、非置換であるか、またはOHによって置換されているC₃ - C₅ アルキレンを形成する、発明38に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

[発明40]

R³ が、NH₂ である、発明1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明41]

R³ が、Hである、発明1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明42]

R³ が、ハロゲンである、発明1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明43]

R³ が、Fである、発明42に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[発明44]

R⁴ が、Hである、発明1～43のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明45]

R⁴ が、ハロゲンである、発明1～43のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明46]

R⁴ が、Fである、発明45に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明47]

A⁵ が、Nである、発明1から46のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[発明48]

A⁵ が、CR⁵ である、発明1～46のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明49]

R⁵ が、Hである、発明48に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明50]

R⁵ が、ハロゲンである、発明48に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

[発明 5 1]

R⁵ が、Fである、発明 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 5 2]

A⁶ が、Nである、発明 1 ～ 5 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 5 3]

A⁶ が、C R⁶ である、発明 1 ～ 5 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 5 4]

R⁶ が、Hである、発明 5 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[発明 5 5]

R⁶ が、ハロゲンである発明 5 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 5 6]

R⁶ が、Fである、発明 5 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 5 7]

A⁷ が、Nである、発明 1 ～ 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 5 8]

A⁷ が、C R⁷ である、発明 1 ～ 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

[発明 5 9]

R⁷ が、H、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}またはS(O)₂NR^{c3}R^{d3}であり、ここで、R⁷を形成している前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルが、それぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている、発明 5 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[発明 6 0]

R⁷ が、H、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニルまたはC₂₋₆ アルキニルであり、ここで、R⁷を形成している前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルが、それぞれ、非置換であるか、またはハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、CN、OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、NR^{c3}R^{d3}及びNR^{c3}C(O)R^{b3}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている、発明 5 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[発明 6 1]

R⁷ が、H、ハロゲンまたはC₁₋₆ アルキルであり、ここで、R⁷を形成している前記C₁₋₆アルキルが、非置換であるか、またはハロゲン、CN、OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、NR^{c3}R^{d3}及びNR^{c3}C(O)R^{b3}から独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されている、発明 6 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

[発明 6 2]

R^7 が、H、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり、ここで、 R^7 を形成している前記 C_{1-6} アルキルが、非置換であるか、またはハロゲン、 CN 、 OR^{a3} 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 及び $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ から選択される置換基で置換されている、発明 6 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 6 3]

前記 R^7 が、H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $(C_{1-6}$ アルキレン) $-CN$ 、 $(C_{1-6}$ アルキレン) $-OH$ 、 $(C_{1-6}$ アルキレン) $-O(C_{1-6}$ アルキル) または $(C_{1-6}$ アルキレン) $-NR^{c3}R^{d3}$ である、発明 6 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[発明 6 4]

前記 R^7 が、H、ハロゲン、メチル、エチル、イソプロピル、 CH_2CN 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $C(OH)(CH_3)_2$ 、 $CFCH_3$ または $CH_2N(CH_3)_2$ である、発明 6 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 6 5]

R^7 が、 Cy^7 である、発明 5 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 6 6]

前記 R^7 が、 $-L^7-Cy^7$ である、発明 5 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 6 7]

Cy^7 が、非置換 C_{6-10} アリールであるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている C_{6-10} アリールである、発明 6 5 または 6 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

[発明 6 8]

Cy^7 が、非置換フェニルであるか、またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されているフェニルである、発明 6 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[発明 6 9]

Cy^7 が、非置換フェニルである、発明 6 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[発明 7 0]

Cy^7 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または

50

5 個の置換基で置換されているフェニルである、発明 6 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 7 1]

Cy⁷ が、非置換 2, 6-ジフルオロフェニル、2-カルバミルフェニル、2-カルバミル-6-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、2-シアノ-6-フルオロフェニルである、発明 6 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 7 2]

Cy⁷ が、非置換 5~10 員ヘテロアリールであるか、またはハロゲン、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₁-6 ハロアルキル、CN、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、OC(O)R^b₃、OC(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、C(=NR^e₃)NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(=NR^e₃)NR^c₃R^d₃、S(O)R^b₃、S(O)NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃、NR^c₃S(O)₂R^b₃ 及び S(O)₂NR^c₃R^d₃ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている 5~10 員ヘテロアリールである、発明 6 5 または 6 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

[発明 7 3]

Cy⁷ が、非置換ピラゾリルであるか、または 1、2 または 3 個の C₁-6 アルキル置換基で置換されているピラゾリルである、発明 7 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

[発明 7 4]

Cy⁷ が、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルである、発明 7 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 7 5]

Cy⁷ が、非置換 C₃-7 シクロアルキルであるか、またはハロゲン、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₁-6 ハロアルキル、CN、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、OC(O)R^b₃、OC(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、C(=NR^e₃)NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(=NR^e₃)NR^c₃R^d₃、S(O)R^b₃、S(O)NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃、NR^c₃S(O)₂R^b₃ 及び S(O)₂NR^c₃R^d₃ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている C₃-7 シクロアルキルである、発明 6 5 または 6 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[発明 7 6]

Cy⁷ が、非置換 C₃-7 シクロアルキルである、発明 7 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 7 7]

Cy⁷ が、非置換 4~7 員ヘテロシクロアルキルであるか、またはハロゲン、C₁-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₁-6 ハロアルキル、CN、OR^a₃、SR^a₃、C(O)R^b₃、C(O)NR^c₃R^d₃、C(O)OR^a₃、OC(O)R^b₃、OC(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)R^b₃、NR^c₃C(O)NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(O)OR^a₃、C(=NR^e₃)NR^c₃R^d₃、NR^c₃C(=NR^e₃)NR^c₃R^d₃、S(O)R^b₃、S(O)NR^c₃R^d₃、S(O)₂R^b₃、NR^c₃S(O)₂R^b₃ 及び S(O)₂NR^c₃R^d₃ からそれぞれ独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されている 4~7 員ヘテロシクロアルキルである、発明 6 5 または 6 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

[発明 7 8]

50

Cy^7 が、非置換 4～7 員ヘテロシクロアルキルである、発明 77 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 79]

Cy^7 が、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニルまたはテトラヒドロピラニルである、発明 77 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 80]

Cy^7 が、モルホリン-4-イル、ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イルまたはテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルである、発明 79 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 81]

L^7 が、非置換 C_{1-6} アルキレンである、発明 66～80 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 82]

L^7 が、 CH_2 である、発明 81 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 83]

L^7 が、F、Cl、CN、OH、O (C_{1-6} アルキル)、 NH_2 、NH (C_{1-6} アルキル) 及び N (C_{1-6} アルキル)₂ から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキレンである、発明 66～80 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 84]

L^7 が、CN、OH、O (C_{1-6} アルキル)、 NH_2 、NH (C_{1-6} アルキル) 及び N (C_{1-6} アルキル)₂ から選択される 1 個の置換基、または F 及び Cl から独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている、 C_{1-6} アルキレンである、発明 83 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 85]

L^7 が、 $-CH(OH)-$ である、発明 84 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 86]

A^8 が、N である、発明 1～85 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 87]

A^8 が、 CR^8 である、発明 1～85 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 88]

R^8 が、H である、発明 87 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 89]

R^8 が、ハロゲンである、発明 87 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 90]

R^8 が、F である、発明 89 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 91]

R^8 が、CN である、発明 87 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 92]

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 、 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 、 R^{d5} 、 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 及び R^{d6} が、それぞれ独立して H 及び C_{1-6} アルキルから選択される、発明 1～91 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 93]

R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 、 R^{e5} 及び R^{e6} が、それぞれ H である、発明 1～

10

20

30

40

50

9 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[発明 9 4]

以下の化合物から選択される発明 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

- ：
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (2, 6-ジフルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、 10
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (2-シアノフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) フェニル] -N- {4- [3-アミノピ
ペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (2-シアノ-6-フルオロフェニル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-7- [2- (アミノカルボニル) -6-フルオロフェニル] -N- {4-
[3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キノリン-2-カルボキサミ 20
ド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} キ
ノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7-ブromoキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 30
7- (シアノメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7-エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} - 40
7- (1-フルオロエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (ピロリジン-1-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- [(ジメチルアミノ) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -
7- (モルホリン-4-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、及び
- 3-アミノ-N- {4- [3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6,
7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-
2-カルボキサミド、 50

3-アミノ-N-[4-(3-アミノシクロヘキシル)ピリジン-3-イル]-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-(4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、 10

3-アミノ-N-{4-[3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[3-アミノピペリジン-1-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[3-アミノピペリジン-1-イル]-6-メトキシピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、及び

3-アミノ-N-{4-[3-アミノピペリジン-1-イル]-5-シアノピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド。 20

[発明 95]

以下の化合物から選択される発明 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-ピペリジン-4-イルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)キノリン-2-カルボキサミド

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(2, 6-ジフルオロフェニル)キノリン-2-カルボキサミド、 30

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(2-シアノフェニル)キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-7-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-(2-シアノ-6-フルオロフェニル)キノリン-2-カルボキサミド、 40

3-アミノ-7-[2-(アミノカルボニル)-6-フルオロフェニル]-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}キノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-イソプロピルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}-7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3-イル}キノリン-2-カルボキサミド

3-アミノ-N-{4-[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル]ピリジン-3 50

-イル} -7- ブロモキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (シアノメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- エチル-6-フルオロキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-ヒドロキシエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- [ヒドロキシ (フェニル) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (1-フルオロエチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (ピロリジン-1-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- [(ジメチルアミノ) メチル] キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7- (モルホリン-4-イルメチル) キノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] -7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- [4- (3-アミノシクロヘキシル) ピリジン-3-イル] -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 (S) -3-アミノ-N- (4- (3-アミノピペリジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロフロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチル-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 R, 4 R, 5 S) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル] ピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] -5-メチルピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-メトキシピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド、及び
 3-アミノ-N- {4- [(3 S) -3-アミノピペリジン-1-イル] -5-シアノピリジン-3-イル} -7-エチルキノリン-2-カルボキサミド。

[発明 96]

発明 1 ~ 95 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも一つの薬学的に許容される担体を含む組成物。

[発明 97]

10

20

30

40

50

P i m 1、P i m 2 または P i m 3 酵素を発明 1 ～ 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む P i m 1、P i m 2 または P i m 3 酵素を阻害する方法。

[発明 9 8]

治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、P i m 1、P i m 2 及び P i m 3 のうち少なくとも 1 つの発現または活性のレベルの上昇に関連する疾患または病態の治療方法。

[発明 9 9]

治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、癌を治療する方法。

10

[発明 1 0 0]

癌が、P i m 1、P i m 2 及び P i m 3 のうち少なくとも 1 つの発現または活性がアップレギュレートされる癌である、発明 9 9 に記載の方法。

[発明 1 0 1]

癌が、癌遺伝子が活性化される癌である、発明 9 9 または 1 0 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

[発明 1 0 2]

癌が、M y c のまたは B c l 2 のが活性化される癌である、発明 9 9 ～ 1 0 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

[発明 1 0 3]

癌が、固形腫瘍または血液癌である、発明 9 9 ～ 1 0 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

[発明 1 0 4]

癌が、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、肉腫、膀胱癌、リンパ腫、白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫である、発明 9 9 ～ 1 0 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

[発明 1 0 5]

30

治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、骨髄増殖性疾患を治療する方法。

[発明 1 0 6]

骨髄増殖性疾患が、真性多血症、本態性血小板血症、慢性骨髄性白血病、骨髄線維症、原発性骨髄線維症、骨髄様化生を伴う骨髄線維症、真性多血症／本態性血小板血症後骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症または真性多血症後骨髄線維症である、発明 1 0 5 に記載の方法。

[発明 1 0 7]

治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、免疫障害を治療する方法。

40

[発明 1 0 8]

免疫障害が、自己免疫疾患である、発明 1 0 7 に記載の方法。

[発明 1 0 9]

免疫障害が、多発性硬化症、関節リウマチ、アレルギー、食物アレルギー、喘息、狼瘡、炎症性腸疾患または潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、膵炎、憩室症、グレーブス病、若年性関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、重症筋無力症、血管炎、自己免疫性甲状腺炎、皮膚炎、乾癬、強皮症、全身性硬化症、白斑、移植片対宿主病、シェーグレン症候群、糸球体腎炎または I 型性真性糖尿病である、発明 1 0 7 または 1 0 8 に記載の方法。

[発明 1 1 0]

50

治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 95 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、アテローム性動脈硬化症を治療する方法。

[発明 1 1 1]

治療を必要とする患者に、治療有効量の発明 1 ～ 95 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、血管新生または腫瘍転移を低減させる方法。

本発明の種々の変更は、本明細書に記載したもの他に、前述の説明から当業者に明らかであろう。このような変更はまた、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。限定されることなく、全ての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参照は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 491/048	(2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
		C 0 7 D 413/14	

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 ユーローン・リ

アメリカ合衆国 1 9 3 1 7 ペンシルベニア州チャッツ・フォード、ピン・オーク・ドライブ 1 番

(72)発明者 デイビッド・エム・バーンズ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 2 ペンシルベニア州グレン・ミルズ、ウィリアム・ハワード・ドライブ 2 8 番

(72)発明者 フォン・ハオ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 2 ペンシルベニア州グレン・ミルズ、マウント・エアー・ファーム・ロード

(72)発明者 チュービアオ・シュエ

アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、ウェルスプリング・コート 3 0 7 番

(72)発明者 ワン・アンライ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 8 デラウェア州ウィルミントン、バンティング・ドライブ 1 0 2 番

(72)発明者 ジュン・パン

アメリカ合衆国 1 9 0 6 3 ペンシルベニア州メディア、ノース・プロビデンス・ロード 1 2 9 5 番、エー 1 0 1

審査官 岡谷 祐哉

- (56)参考文献 国際公開第2012/120428 (WO, A1)
国際公開第2012/120415 (WO, A1)
特表2012-501314 (JP, A)
特表2010-520228 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)