

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-504592

(P2012-504592A)

(43) 公表日 平成24年2月23日 (2012. 2. 23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/74 (2006. 01)	C O 7 D 213/74 C S P	4 C O 5 5
C O 7 D 401/04 (2006. 01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
C O 7 D 401/14 (2006. 01)	C O 7 D 401/14	4 C O 6 5
C O 7 D 417/14 (2006. 01)	C O 7 D 417/14	4 C O 8 6
C O 7 D 413/14 (2006. 01)	C O 7 D 413/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 100 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-529640 (P2011-529640)	(71) 出願人	511085460
(86) (22) 出願日	平成21年10月6日 (2009. 10. 6)		キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リ
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月6日 (2011. 6. 6)		ミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/GB2009/051319		イギリス国, イーシー1ブイ・4エイディ
(87) 国際公開番号	W02010/041054		ー ロンドン, セント・ジョン・ストリー
(87) 国際公開日	平成22年4月15日 (2010. 4. 15)		ト 4 O 7, エンジェル・ビルディング
(31) 優先権主張番号	0818241. 2	(74) 代理人	100099623
(32) 優先日	平成20年10月6日 (2008. 10. 6)		弁理士 奥山 尚一
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100096769
			弁理士 有原 幸一
		(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 がんの治療のためのW n t シグナル伝達経路阻害剤としてのピリジン系及びピリミジン系の化合物

(57) 【要約】

本発明はピリジン系及びピリミジン系の化合物、これらの化合物を含む医薬組成物、並びにがんの治療及び／又は予防のための治療剤としてのそれらの潜在的な使用に関する。

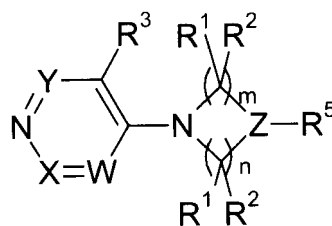
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

(式中、

W、X及びYはそれぞれ独立してCH、C(R⁴)又はNであり、ZはC(R⁶)又はNであり、

R¹及びR²はそれぞれ独立して水素又はC₁～6アルキルであり、又はR¹及びR²はそれらが結合する炭素原子と共に5員若しくは6員の炭素環若しくは複素環を形成することができ、それらのいずれも1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換され、

R³及びR⁴はそれぞれ独立してハロ又はC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換され、

ZがNである場合、R⁵はR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)₁R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁸、-C(S)N(R⁷)R⁸、-S(O)₁N(R⁷)R⁸、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、

ZがC(R⁶)である場合、R⁵はH、CN、C(O)OH、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)₁R⁷、-N(R⁶)R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁸、-C(S)N(R⁷)R⁸、-S(O)₁N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)C(O)R⁸、-N(R⁷)S(O)₁R⁸、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換されたC₁～6アルキル基若しくはヘテロシクリル基であり、

R⁶は水素、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-OH、R⁵、(CH₂)_mR⁵、若しくは-N(R⁷)R⁸であり、又は

R⁵及びR⁶はそれらが結合する炭素原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換された5員又は6員の複素環を形成することができ、

R⁷及びR⁸はそれぞれ独立して水素、又はN、O及びSから選択されるヘテロ原子を1個、2個若しくは3個任意選択的に含有するC₁～6アルキル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換され、又は

R⁷及びR⁸はそれらが結合する原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換された5員又は6員の複素環を形成するように連結されることができ、

各R^aは独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、オキソ、ニトロ、-OR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-S(O)₁R^b、-N(R^b)R^c、-N(R^b)C(O)R^c、-C(O)N(R^b)R^c、-S(O)₁N(R^b)R^c及びR^dから選択され、

R^b及びR^cはそれぞれ独立して水素又はR^dであり、

R^dはヒドロカルビル(例えばC₁～6アルキル)、カルボシクリル、カルボシクリル-C₁～6アルキル及びヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれがハロゲン、シアノ

10

20

30

40

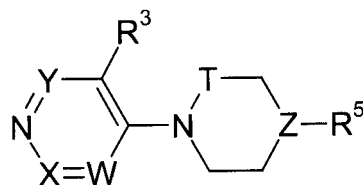
50

、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立して選択される、1個、2個、3個、4個又は5個の置換基で任意選択的に置換され、
 l は0、1又は2であり、
 m 及び n はそれぞれ独立して1、2又は3である)
 の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩若しくはN-オキシド。

【請求項2】

式 (II) :

【化2】



(II)

(式中、Tは結合又は $-CH_2-$ である)
 の化合物である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

X及びYがそれぞれCHである請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

Wが $C(R^4)$ 又はNである請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R^4 がハロである請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^3 がハロ又は $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール若しくはヘテロアリールから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換される請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R^3 がハロ又は $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びチオフェニルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換される請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Zが $C(R^6)$ である請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R^6 が水素、メチル又はアニリンである請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R^5 が $-C(O)NH_2$ 、 CO_2H 、CN又はヘテロシクリルである請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R^5 及び R^6 はそれらが結合する炭素原子と共に、環アミド基を含有する複素環を形成し、該複素環が1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換される請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

R^5 及び R^6 はそれらが結合する炭素原子と共に、オキサゾリドン又は2-オキソピロリジンを形成し、それらのいずれも1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換される請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド、

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -N, N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド、

(1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) (モルホリノ) メタノン、

1- (3-クロロ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -N- (2- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イルアミノ) エチル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

4- (3-メチルピリジン-4-イル) シクロヘキサンカルボキサミド、

4- (4-カルバモイルピペリジン-1-イル) -3, 5-ジクロロピリジン 1-オキシド、

(4- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (フェニル) メタノン、

1- (4- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) エタノン、

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -4-メチルピペラジン、

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -4-エチルピペラジン、

1- (3-クロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

N- (2-アミノエチル) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

N- (2- (ベンジルアミノ) エチル) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -N- (2- (4-メトキシベンジルアミノ) エチル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

N- (2- (シクロヘキシルメチルアミノ) エチル) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

N- (2- (ジベンジルアミノ) エチル) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

N- (2- (ビス (シクロヘキシルメチル) アミノ) エチル) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

N- (2-ベンズアミドエチル) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

(1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン、

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピロリジン-3-カルボキサミド、

1- (3, 5-ジブロモピリジン-4-イル) ピロリジン-3-カルボキサミド、

1- (3, 5-ジブロモピリジン-4-イル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

(R, S) -1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -ピロリジン-3-カルボン酸 (2-アミノ-エチル) -アミド、

1- (3, 5-ジブロモピリジン-4-イル) -ピロリジン-3-カルボン酸 (2-アミノ-エチル) -アミド、

4- (3, 5-ジメチルピリジン-4-イル) シクロヘキサンカルボキサミド、

1- (3, 5-ジブロモピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド；

1- (5-クロロピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1- (5-ブロモピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1- (5-メチルピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

1- (5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

、

1- (2-クロロ-5-フェニルピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 1 - (5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 2 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) チアゾール、
 2 - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキサゾール、
 1 - (3 - ブロモピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (チオフェン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド；
 1 - (3 - ブロモ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3, 5 - ジフェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - ブロモ - 5 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボニトリル、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (4 - トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 8 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン、
 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (フェニルアミノ) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (チオフェン - 3 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 8 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン、

10

20

30

40

50

- 8 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン、
 (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール、
 (R, S) - 1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - カ
 ルボニトリル、
 エチル 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カル
 ボキシレート、
 (R, S) - 1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - カ
 ルボキサミド、
 1 - (5 - クロロ - 3, 4' - ビピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド 10
 、
 1 - (3 - シクロプロピルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カル
 ボキサミド、
 1 - (3 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド；
 (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタンアミン、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (4 - ジメチルアミノ) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 -
 カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イ
 ル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、 20
 1 - (5 - クロロ - 6' - (ジメチルアミノ) - 3, 3' - ビピリジン - 4 - イル) ピペ
 リジン - 4 - カルボキサミド、
 N - (1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミ
 ド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3
 - カルボキサミド、
 1 - (5 - クロロ - 3, 3' - ビピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド
 、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピ
 ペリジン - 4 - カルボキサミド、 30
 1 - (3 - クロロ - 5 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジ
 ン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジ
 ン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4
 - カルボキサミド、
 1 - (3 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 -
 カルボキサミド、
 1 - (3 - ブロモ - 5 - オートリルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミ 40
 ド、
 1 - (3, 5 - ジ - オートリルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピ
 ペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキ
 サミド、
 1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル
 、
 1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、
 1 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、 50

ベンジル 2 - (1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド) エチルカルバメート、
 N - (2 - アミノエチル) - 1 - (3 - クロロ - 5 - フェニルピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 1 - (3 , 5 - ビス (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、
 のいずれか 1 つから選択される化合物、又はその製薬学的に許容可能な塩若しくは N - オキシド。

【請求項 1 4】

がんの治療及び／又は予防に使用するための請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

前記がんが結腸、乳房又は肝臓のがんである請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R⁴ が任意選択的に置換されたイミダゾリル基ではないことを条件とする請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 7】

治療に使用するための、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

請求項 1 5 に記載の化合物と製薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬製剤。

20

【請求項 1 9】

W n t シグナル伝達経路の阻害による、疾患又は病態の治療又は予防に使用するための請求項 1 ～ 1 3 又は 1 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 2 0】

被験体においてがんの治療、予防、又は進行の遅延のための方法であって、請求項 1 ～ 1 3 又は 1 6 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物を治療的に有効な量投与する工程を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

30

本発明は化合物、及び治療法、特にがんの治療、予防、又は進行の遅延におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

W n t シグナル伝達経路の発癌性である脱制御が、結腸、乳房及び肝臓を含む様々な組織でのがんの発症の原因因子である（例えば非特許文献 1 を参照されたい）。効果的な抗がん剤、特に W n t シグナル伝達経路の阻害剤が依然として必要とされている。

【0 0 0 3】

特許文献 1 は心血管障害の治療に有用な複素環式のナトリウム／プロトン交換阻害剤を開示している。イミダゾリルピペリジニル基で置換されたピリミジン化合物が含まれる。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 4】

【特許文献 1】国際公開第 0 1 / 2 7 1 0 7 号

【非特許文献】

【0 0 0 5】

【非特許文献 1】Barker et al, "Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics", Nature Reviews Drug Discovery, Dec 2006 Vol. 5, 997

【発明の概要】

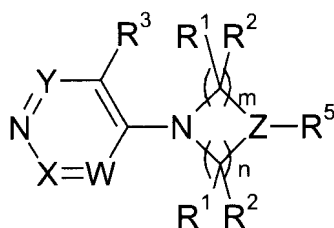
50

【0006】

本発明によると、式 (I) :

【0007】

【化1】



(I)

10

【0008】

(式中、

W、X及びYはそれぞれ独立してCH、C(R⁴)又はNであり、
ZはC(R⁶)又はNであり、

R¹及びR²はそれぞれ独立して水素又はC₁~6アルキルであり、又はR¹及びR²はそれらが結合する炭素原子と共に5員若しくは6員の炭素環若しくは複素環を形成することができ、それらのいずれも1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換され、

20

R³及びR⁴はそれぞれ独立してハロ又はC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも任意選択的に1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで置換され、

ZがNである場合、R⁵はR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)₁R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁸、-C(S)N(R⁷)R⁸、-S(O)₁N(R⁷)R⁸、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、

ZがC(R⁶)である場合、R⁵はH、CN、C(O)OH、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-S(O)₁R⁷、-N(R⁶)R⁷、-C(O)N(R⁷)R⁸、-C(S)N(R⁷)R⁸、-S(O)₁N(R⁷)R⁸、-N(R⁷)C(O)R⁸、-N(R⁷)S(O)₁R⁸、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換されたC₁~6アルキル基若しくはヘテロシクリル基であり、

30

R⁶は水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-OH、R⁵、(CH₂)_mR⁵、若しくは-N(R⁷)R⁸であり、又は

R⁵及びR⁶はそれらが結合する炭素原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換された、5員又は6員の複素環を形成することができ、

R⁷及びR⁸はそれぞれ独立して水素、又はN、O及びSから選択されるヘテロ原子を1個、2個若しくは3個任意選択的に含有するC₁~6アルキル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個若しくは5個のR^aで任意選択的に置換され、又は

40

R⁷及びR⁸はそれらが結合する原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換された5員又は6員の複素環を形成するように連結されることができ、

各R^aは独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、オキソ、ニトロ、-OR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-S(O)₁R^b、-N(R^b)R^c、-N(R^b)C(O)R^c、-C(O)N(R^b)R^c、-S(O)₁N(R^b)R^c及びR^dから選択され、

R^b及びR^cはそれぞれ独立して水素又はR^dであり、

50

R^d はヒドロカルビル（例えば $C_1 \sim 6$ アルキル）、カルボシクリル、カルボシクリル- $C_1 \sim 6$ アルキル及びヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれが独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される 1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の置換基で任意選択的に置換され、
 l は 0、1 又は 2 であり、

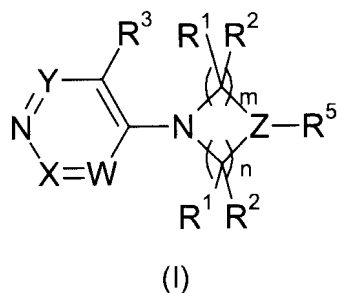
m 及び n はそれぞれ独立して 1、2 又は 3 である）
 の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩、N-オキシド若しくはプロドラッグが提供される。

【0009】

さらなる態様において本発明は、がんの治療、予防、又は進行の遅延に使用される式 (I) :

【0010】

【化 2】



20

【0011】

(式中、

W、X 及び Y はそれぞれ独立して $=CH-$ 、 $=C(R^4)-$ 又は $=N-$ であり、
 Z は $C(R^6)$ 又は N であり、

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、又は R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と共に 5 員若しくは 6 員の炭素環若しくは複素環を形成することができ、それらのいずれも 1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個の R^a で任意選択的に置換され、

R^3 及び R^4 はそれぞれ独立してハロ又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも任意選択的に 1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の R^a で置換され、

Z が N である場合、 R^5 は R^7 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_1R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 $-S(O)_1N(R^7)R^8$ 、又は 1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個の R^a で任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、

Z が $C(R^6)$ である場合、 R^5 は H 、 $-CN$ 、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_1R^7$ 、 $-N(R^6)R^7$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 $-S(O)_1N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(O)_1R^8$ 、又は 1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個の R^a で任意選択的に置換されたヘテロシクリルであり、

R^6 は水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 R^5 、又は $-(CH_2)_mR^5$ であり、又は

R^5 及び R^6 はそれらが結合する炭素原子と共に、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の R^a で任意選択的に置換された 5 員又は 6 員の複素環を形成することができ、

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、又は N 、 O 及び S から選択されるヘテロ原子を 1 個、2 個若しくは 3 個任意選択的に含有する $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも 1 個、2 個、3 個、4 個若しくは 5 個の R^a で任意選択的に置換され、

各 R^a は独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、オキソ、ニトロ、 $-OR$

50

R^b 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-S(O)_1R^b$ 、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-N(R^b)C(O)R^c$ 、 $-C(O)N(R^b)R^c$ 、 $-S(O)_1N(R^b)R^c$ 及び R^d から選択され、

R^b 及び R^c はそれぞれ独立して水素又は R^d であり、

R^d はヒドロカルビル及びヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれが独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択される 1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の置換基で任意選択的に置換され、

1 は 0、1 又は 2 であり、

m 及び n はそれぞれ独立して 1、2 又は 3 である)

の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩、N-オキシド若しくはプロドラッグを提供する。

10

【0012】

本発明は式 (I) の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩と、製薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬製剤も提供する。

【0013】

さらなる態様において本発明は、がんの治療、予防、又は進行の遅延用の医薬の製造のための式 (I) の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩の使用に関する。がんを治療する又は予防する又はがんの進行を遅らせる方法であって、被験体に本発明の化合物を治療的に有効な量投与する工程を含む方法も提供される。

【0014】

20

本発明の化合物は例えば遊離酸、遊離塩基、エステル、N-オキシド及び他のプロドラッグ、塩及び互変異性体のような様々な形態で存在することができ、本開示は化合物の全ての変形形態を含む。

【0015】

本発明の特定の態様、実施形態又は実施例とともに記載される特徴、整数、特性、化合物、化学的部分又は化学基は不適合でない限り、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態又は実施例に適用可能であることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【0016】

[定義]

30

ヒドロカルビル

「ヒドロカルビル」という用語は本明細書で使用される場合、水素原子及び炭素原子のみからなる部分への言及を含み、かかる部分は脂肪族部分及び／又は芳香族部分を含み得る。該部分は例えば、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個又は 12 個の炭素原子を含み得る。ヒドロカルビル基の例としては、 $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば C_1 、 C_2 、 C_3 又は C_4 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、アリール（例えばベンジル）により又はシクロアルキル（例えばシクロプロピルメチル）により置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、アルケニル（例えば 2-ブテニル）、アルキニル（例えば 2-ブチニル）、アリール（例えばフェニル、ナフチル又はフルオレニル）等が挙げられる。

40

【0017】

アルキル

「アルキル」及び「 $C_1 \sim 6$ アルキル」という用語は本明細書で使用される場合、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個又は 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル部分への言及を含む。この用語はメチル、エチル、プロピル（*n*-プロピル又はイソプロピル）、ブチル（*n*-ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、ペンチル、ヘキシル等の基への言及を含む。特に、アルキルは 1 個、2 個、3 個又は 4 個の炭素原子を有し得る。

50

【0018】

アルケニル

「アルケニル」及び「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」という用語は本明細書で使用される場合、2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を有し、適用可能であれば立体化学的にE体又はZ体のいずれかの少なくとも1つの二重結合をさらに有する直鎖又は分枝鎖のアルキル部分への言及を含む。この用語はエテニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル及び3-ヘキセニル等の基への言及を含む。

【0019】

アルキニル

「アルキニル」及び「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」という用語は本明細書で使用される場合、2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの三重結合をさらに有する直鎖又は分枝鎖のアルキル部分への言及を含む。この用語はエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル及び3-ヘキシニル等の基への言及を含む。

【0020】

アルコキシ

「アルコキシ」及び「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」という用語は本明細書で使用される場合、-O-アルキル（ここで、アルキルは直鎖又は分枝鎖であり、1個、2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を含む）への言及を含む。一つの実施形態群では、アルコキシは1個、2個、3個又は4個の炭素原子を有する。この用語はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等の基への言及を含む。

【0021】

シクロアルキル

「シクロアルキル」という用語は本明細書で使用される場合、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素原子を有する脂環式部分への言及を含む。該基は架橋環系又は多環系であってもよい。大抵のシクロアルキル基は単環である。この用語はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル等の基への言及を含む。

【0022】

アリール

「アリール」という用語は本明細書で使用される場合、6個、7個、8個、9個又は10個の環炭素原子を含む芳香族環系への言及を含む。アリールはフェニルであることが多いが、2つ以上の環を有し、その少なくとも1つが芳香族である多環系であってもよい。この用語はフェニル、ナフチル等の基への言及を含む。

【0023】

カルボシクリル

「カルボシクリル(carbocyclyl)」という用語は本明細書で使用される場合、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の環炭素原子を有する飽和環部分（例えばシクロアルキル）又は不飽和環部分（例えばアリール）への言及を含む。特にカルボシクリルは3員～10員の環又は環系、特に5員環又は6員環を含み、飽和であっても又は不飽和であってもよい。炭素環式部分は例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、フェニル、ナフチル等から選択される。

【0024】

ヘテロシクリル

「ヘテロシクリル(heterocyclyl)」という用語は本明細書で使用される場合、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の環原子を有し、その少な

10

20

30

40

50

くとも1つが窒素、酸素、リン、ケイ素及び硫黄から選択される飽和複素環部分（例えばヘテロシクロアルキル）又は不飽和複素環部分（例えばヘテロアリール）への言及を含む。特にヘテロシクリルは3員～10員の環又は環系、より具体的には5員環又は6員環を含み、飽和であっても又は不飽和であってもよい。

【0025】

複素環部分は例えば、オキシラニル、アジリニル、1, 2-オキサチオラニル、イミダゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ペペリジル、ペペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、特にチオモルホリノ、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニル、クロマニル等から選択される。

10

20

【0026】

ヘテロシクロアルキル

「ヘテロシクロアルキル」という用語は本明細書で使用される場合、3個、4個、5個、6個又は7個の環炭素原子、並びに窒素、酸素、リン及び硫黄から選択される、1個、2個、3個、4個又は5個の環ヘテロ原子を有する飽和複素環部分への言及を含む。該基は多環系であってもよいが、大抵は単環である。この用語はアゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、オキシラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、インドリジニル、ペペラジニル、チアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリジニル等の基への言及を含む。

30

【0027】

ヘテロアリール

「ヘテロアリール」という用語は本明細書で使用される場合、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の環原子を有し、その少なくとも1つが窒素、酸素及び硫黄から選択される芳香族の複素環系への言及を含む。該基は、少なくとも1つが芳香族である2つ以上の環を有する多環系であってもよいが、大抵は単環である。この用語はピリミジニル、フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ベンゾ[b]フラニル、ピラジニル、プリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、フェノチアジニル、トリアジニル、フタラジニル、2H-クロメニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソインドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、プテリジニル等の基への言及を含む。

40

【0028】

ハロゲン

「ハロゲン」という用語は本明細書で使用される場合、F、Cl、Br又はIへの言及を含む。特にハロゲンはF又はClであってもよく、その中でもFがより一般的である。

【0029】

置換された

「置換された」という用語は部分に関して本明細書で使用される場合、該部分における1つ以上、特に最大5個、より具体的には1個、2個又は3個の水素原子を、対応する数の記載される置換基で互いに独立して置き換えることを意味する。「任意選択的に置換さ

50

れた」という用語は本明細書で使用される場合、置換又は非置換を意味する。

【0030】

当然のことながら、置換基は化学的に可能な位置にしかなく、当業者が不適切な努力をせずに、特定の置換が可能であるかを（実験的に又は理論的に）決めることができることが理解されるであろう。例えば、遊離の水素を有するアミノ基又はヒドロキシ基は、不飽和結合（例えばオレフィン結合）により炭素原子と結合する場合、不安定であり得る。さらに当然のことながら、本明細書中に記載の置換基自体が任意の置換基（上述のように当業者により認識されるような適切な置換に限定される）により置換されてもよいことが理解されるであろう。

【0031】

製薬学的に許容可能な

「製薬学的に許容可能な」という用語は本明細書で使用される場合、正しい医学的判断の範囲内において過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症もなく、合理的なリスク対効果比に応じてヒト又は動物の組織に接触して使用するのに好適である化合物、材料、組成物及び／又は剤形への言及を含む。この用語はヒト目的及び獣医学的目的の両方での許容性を含む。

【0032】

独立して

2つ以上の部分が原子又は基のリストから「それぞれ独立して」選択されると記載されている場合、これは該部分が同じであっても異なってもよいことを意味する。そのためそれぞれの部分の同一性は1つ以上の他の部分の同一性とは独立している。

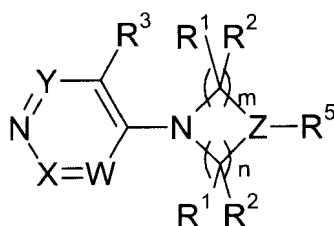
【0033】

化合物

本発明は式（I）：

【0034】

【化3】



(I)

【0035】

（式中、W、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、m及びnは本明細書で規定の通りである）の化合物、並びにその製薬学的に許容可能な塩、N-オキシド及びプロドラッグを提供する。

【0036】

本発明の様々な実施形態が以下に記載されている。それぞれの実施形態で明記されている特徴を他の明記された特徴と組合せて、さらなる実施形態を提供することができることが理解されるであろう。

【0037】

一実施形態において、m及びnはそれぞれ独立して1又は2から選択される。

【0038】

一実施形態において、m及びnは1である。

【0039】

一実施形態において、m及びnの一方が1であり、もう一方が2である。

【0040】

一実施形態において、m及びnはそれぞれ2である。

【0041】

一実施形態において、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素若しくはメチルであり、又は R^1 及び R^2 はそれらが結合する炭素原子と共に、O及びNから選択される環ヘテロ原子を含有する5員若しくは6員の複素環を形成する。

【0042】

一実施形態において、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して水素又はメチルである。

【0043】

一実施形態において、 R^1 及び R^2 はそれぞれ水素である。

10

【0044】

一実施形態において、X及びYはそれぞれ独立してCH及びC(R^4)から選択され、WはCH、C(R^4)及びNから選択される。

【0045】

一実施形態において、X及びYはそれぞれCHであり、WはCH、C(R^4)又はNである。

【0046】

一実施形態において、WはCH、C(R^4)又はNである。特定の実施形態では、WはC(R^4)又はNである。さらなる実施形態では、WはC(R^4)である。 R^4 がハロ、例えばクロロ又はブロモである化合物に特に言及する。

20

【0047】

一実施形態において、式(I)で示されるヘテロアリアル環はN-オキシドの形態で少なくとも1つの環窒素原子を含有する。好適には、かかる実施形態では、環窒素原子はN-オキシドの形態にある、X原子とY原子との間に配置された窒素原子である。

【0048】

一実施形態において、 R^3 はハロ（例えばクロロ若しくはブロモ）、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、アリアル及びヘテロアリアルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換される。例えば、 R^a はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され得る。

30

【0049】

さらなる実施形態において、 R^3 はハロ（例えばクロロ若しくはブロモ）、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル及び5員若しくは6員のヘテロアリアルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換される。例えば、 R^a はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、NH($C_1 \sim 4$ アルキル)、N($C_1 \sim 4$ アルキル)₂、-S(O)₁ $C_1 \sim 4$ アルキル（ここでは1は0、1又は2である）及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され得る。

【0050】

一実施形態において、 R^3 はハロ（例えばクロロ若しくはブロモ）、又は $C_1 \sim 6$ アルキル（例えばメチル若しくはエチル）、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びチオフェニルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換される。例えば、 R^a はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され得る。一実施形態では、 R^3 はハロである。一実施形態では、 R^3 は $C_1 \sim 6$ アルコキシである。

40

【0051】

一実施形態において、 R^3 はハロ（例えばクロロ若しくはブロモ）、又は $C_1 \sim 6$ アルキル（例えばメチル若しくはエチル）、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル（例えばシクロプロピル）、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル

50

、ピリダジニル、ピリミジニル及びチオフェニルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換される。例えば、 R^a はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $NH(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $N(C_{1\sim 4}$ アルキル)₂、 $-S(O)_1C_{1\sim 4}$ アルキル（ここでは1は0、1又は2である）及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシから選択され得る。

【0052】

一実施形態において、 R^3 はハロである。一実施形態では、 R^3 は $C_{1\sim 6}$ アルコキシである。一実施形態では、 R^3 はクロロ、ブロモ又はフェニルである。特定の実施形態では、 R^3 はクロロ又はブロモである。

【0053】

一実施形態において、 R^4 はハロ（例えばクロロ若しくはブロモ）、又は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、フェニル及び5員若しくは6員のヘテロアリアルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換される。さらなる実施形態では、 R^4 はハロ（例えばクロロ若しくはブロモ）、又は $C_{1\sim 6}$ アルキル（例えばメチル若しくはエチル）、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル（例えばシクロプロピル）、フェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びチオフェニルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換される。例えば R^a はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $NH(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $N(C_{1\sim 4}$ アルキル)₂、 $-S(O)_1C_{1\sim 4}$ アルキル（ここでは1は0、1又は2である）及び $C_{1\sim 4}$ アルコキシから選択され得る。

【0054】

一実施形態において、Zは $C(R^6)$ である。 R^6 が水素、メチル、メトキシ又はメトキシメチルである化合物に特に言及する。一実施形態では、 R^6 は水素、メチル又は $-N(R^7)R^8$ から選択される。特定の実施形態では、 R^6 は水素、メチル又は $-NH-$ フェニルから選択される。特定の実施形態では、 R^6 は水素又はメチルから選択される。さらなる実施形態では、 R^6 は水素である。

【0055】

一実施形態において、 R^5 はH、CN、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^7-$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 又はヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^5 は $-C(O)OH$ 又は $-CN$ である。別の実施形態では、 R^5 は $-CN$ である。一実施形態では、 R^5 は $-C(O)N(R^6)R^7$ である。 R^5 が $-C(O)NH_2$ である化合物に特に言及する。

【0056】

一実施形態において、 R^5 及び R^6 はそれらが結合する炭素原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換された複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^5 及び R^6 はそれらが結合する炭素原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換された、環アミド基、例えばオキサゾリドン又は2-オキソピロリジンを含む複素環を形成する。例えば、 R^a はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシから選択され得る。

【0057】

一実施形態において、 R^5 は、任意選択的に置換されたイミダゾリル基ではない。

【0058】

さらなる実施形態において、ZがNである場合、 R^5 は R^7 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7-$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個の R^a で任意選択的に置換された5員若しくは6員のヘテロシクリルである。さらなる実施形態では、ZがNである場合、 R^5 は1つ以上の R^a で任意選択的に置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(O)R^7$ 又は $-C(O)N(R^7)R^8$ である。

【0059】

一実施形態において、Zが $C(R^6)$ である場合、 R^5 はH、CN、 $C(O)OH$ 、-

10

20

30

40

50

$C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7-$ 、 $-S(O)_1R^7$ 、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 $-C(S)N(R^7)R^8$ 、 $-S(O)_1N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(O)_1R^8$ 、又は1個、2個、3個、4個若しくは5個の R^a で任意選択的に置換された、 $C_1 \sim 6$ アルキル基、フェニル基、若しくは5員若しくは6員のヘテロシクリル基である。

【0060】

さらなる実施形態において、Zが $C(R^6)$ である場合、 R^5 はH、CN、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7-$ 、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 $-C(S)N(R^7)R^8$ 、 $-S(O)_1N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(O)_1R^8$ 、又は1個、2個若しくは3個の R^a で任意選択的に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル基、若しくは5員若しくは6員のヘテロシクリル基である。

10

【0061】

さらなる実施形態において、Zが $C(R^6)$ である場合、 R^5 はCN、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7-$ 、 $-N(R^7)R^8$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 、 $-C(S)N(R^7)R^8$ 、 $-N(R^7)C(O)R^8$ 、又は1個、2個若しくは3個の R^a で任意選択的に置換された、 $C_1 \sim 4$ アルキル基、若しくは5員若しくは6員のヘテロシクリル基である。

【0062】

一実施形態において、 R^5 及び R^6 はそれらが結合する炭素原子と共に、1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換された5員又は6員の複素環を形成するように連結される。一実施形態では、 R^5 及び R^6 は共に $-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_q-$ 基（ここではqは2又は3である）を形成する。

20

【0063】

一実施形態において、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも任意選択的に1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で置換される。

【0064】

さらなる実施形態において、 R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して水素、又は $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル及び5員若しくは6員のヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換される。さらなる実施形態では、 R^7 及び R^8 の少なくとも1つが水素である。

30

【0065】

一実施形態において、 R^7 及び R^8 は共通する窒素原子と接続され、それらが結合する窒素原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個の R^a で任意選択的に置換された5員又は6員の複素環を形成するように連結される。特定の実施形態では、 R^7 及び R^8 はそれらが結合する窒素原子と共に、1個、2個又は3個の R^a で任意選択的に置換された、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形成するように連結される。

【0066】

一実施形態において、 R^a 基はそれぞれ独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、オキソ、ニトロ、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-S(O)_1R^b$ 、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-N(R^b)C(O)R^c$ 、 $-C(O)N(R^b)R^c$ 、 $-S(O)_1N(R^b)R^c$ 及び R^d から選択される。さらなる実施形態では、 R^a 基はそれぞれ独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、オキソ、 $-OR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_1R^b$ 、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-N(R^b)C(O)R^c$ 、 $-C(O)N(R^b)R^c$ 及び R^d から選択される。

40

【0067】

一実施形態において、 R^d は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル及び5員又は6員のヘテロシクリルから選択され、それらのそれぞれがハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから独立して選択される

50

1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の置換基で任意選択的に置換される。

【0068】

さらなる実施形態において、 R^d は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル及び 5 員又は 6 員のヘテロシクリルから選択され、それらのそれぞれがハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから独立して選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で任意選択的に置換される。

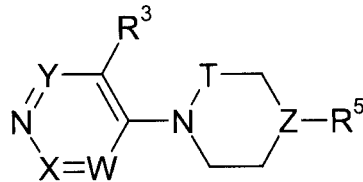
【0069】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

【0070】

【化 4】

10



【0071】

(式中、T は結合又は $-CH_2-$ である)

の化合物である。

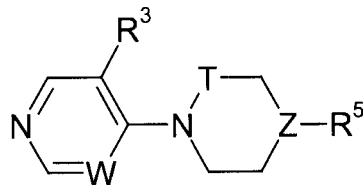
20

【0072】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

【0073】

【化 5】



30

【0074】

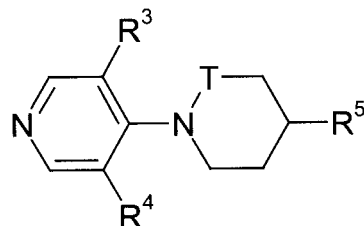
の化合物である。

【0075】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

【0076】

【化 6】



40

【0077】

の化合物である。

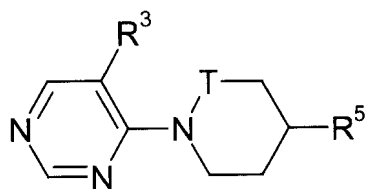
【0078】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

【0079】

50

【化 7】



【0080】

10

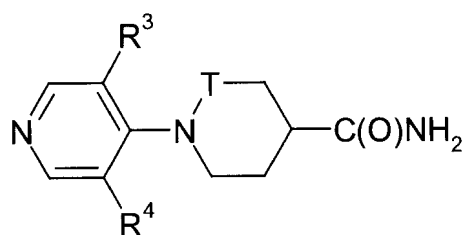
の化合物である。

【0081】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

【0082】

【化 8】



20

【0083】

の化合物である。

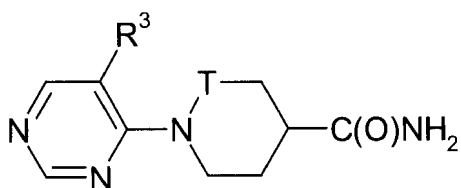
【0084】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

【0085】

【化 9】

30



【0086】

の化合物である。

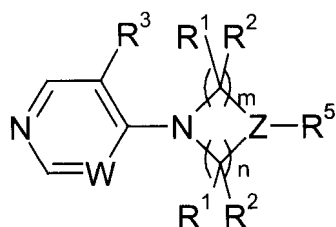
【0087】

一実施形態において、上記化合物は以下の式：

40

【0088】

【化 10】



50

【0089】

(式中、

Wは=C(R⁴)—又は=N—であり、

ZはC(R⁶)であり、

R¹及びR²はそれぞれ水素であり、

R³及びR⁴はそれぞれ独立してハロ又はC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、それらのいずれも1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換され、

R⁵はH、CN、—C(O)OH、—C(O)N(R⁷)R⁸又はヘテロシクリルであり、

10

R⁶は水素、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、—OH、R⁵、又は(CH₂)_m

R⁵であり、又は

R⁵及びR⁶はそれらが結合する炭素原子と共に、1個、2個、3個、4個又は5個のR^aで任意選択的に置換された5員又は6員の複素環を形成することができ、

R⁷及びR⁸はそれぞれ独立して水素、又はN及びOから選択されるヘテロ原子を1個、2個若しくは3個を任意選択的に含有するC₁～6アルキル、カルボシクリル及びヘテロシクリルから選択される基であり、

各R^aは独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、オキソ、ニトロ、—OR^b、—C(O)R^b、—C(O)OR^b、—OC(O)R^b、—S(O)₁R^b、—N(R^b)R^c、—N(R^b)C(O)R^c、—C(O)N(R^b)R^c、—S(O)₁N(R^b)R^c及びR^dから選択され、

20

R^b及びR^cはそれぞれ独立して水素又はR^dであり、

R^dはヒドロカルビル及びヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれが独立してハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、C₁～6アルキル及びC₁～6アルコキシから選択される1個、2個、3個、4個又は5個の置換基で任意選択的に置換され、

lは0、1又は2であり、

m及びnはそれぞれ独立して1又は2である)

の化合物又はその製薬学的に許容可能な塩、N—オキシド若しくはプロドラッグである。

【0090】

さらなる態様において本発明は添付の実施例で挙げられた化合物のいずれか1つを提供する。

30

【0091】

本発明の化合物は製薬学的に許容可能な塩の形態であってもよい。本開示の製薬学的に許容可能な塩を従来の化学的方法により塩基性部分又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、かかる塩は遊離酸又は遊離塩基の形態のこれらの化合物を水若しくは有機溶媒、又はそれら2つの混合物（一般的にエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい）中で化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418に見ることができ、その開示は参照することにより本明細書の一部をなすものとする。Stahl et al, Eds, "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley-VCH, 2002も参照されたい。

40

【0092】

このため本発明は開示される化合物の製薬学的に許容可能な塩を含み、ここで親化合物はその酸性又は塩基性の塩、例えば従来の非毒性の塩、又は例えば無機若しくは有機の酸若しくは塩基から生成される第四級アンモニウム塩を作ることにより修飾される。かかる酸付加塩の例としては酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香

50

酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩及びウンデカン酸塩が挙げられる。塩基性の塩としてはアンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミン等の有機塩基による塩、及びアルギニン、リジン等のアミノ酸による塩等が挙げられる。また、塩基性の窒素含有基は低級アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、プロピル及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルの硫酸塩のようなジアルキル硫酸塩、長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリの塩化物、臭化物及びヨウ化物、ベンジル及びフェネチルの臭化物のようなアラルキルハロゲン化物等のような作用物質で四級化することができる。

10

【0093】

本発明は、例えば1つ以上の官能基が保護又は誘導体化されているが、*in vivo*で遊離酸に変換可能であるカルボン酸のエステルの場合のように、又は*in vivo*で遊離アミノ基に変換可能である保護アミンの場合のように、*in vivo*で官能基に変換することができる本発明の活性薬剤種のプロドラッグを含む。「プロドラッグ」という用語は本明細書で使用される場合、特に例えば血液中での加水分解により*in vivo*で親化合物へと迅速に変換される化合物を表す。T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、H Bundgaard, ed, *Design of Prodrugs*, Elsevier, 1985、及びJudkins, et al. *Synthetic Communications*, 26(23), 4351-4367 (1996)で徹底的に議論されており、これらのそれぞれが参照することにより本明細書の一部をなすものとする。

20

30

【0094】

そのためプロドラッグはそれらの可逆的な誘導体に変換されている官能基を有する薬物を含む。典型的に、かかるプロドラッグは加水分解により活性薬物へと変換される。かかる基の例としてはカルボン酸基（エステル、例えばアシルオキシアルキルエステル及びアミドを含む可逆的な誘導体）、アルコール基（硫酸エステル、リン酸エステル及びカルボン酸エステルを含む可逆的な誘導体）、アミン基（アミド、カルバメート、イミン及びエナミンを含む可逆的な誘導体）、並びにカルボニル基、例えばアルデヒド基及びケトン基（イミン、オキシム、アセタール／ケタール、エノールエステル、オキサゾリジン及びチアゾキソリジンを含む可逆的な誘導体）が挙げられる。

40

【0095】

プロドラッグは酸化反応又は還元反応により活性薬物に変換可能な化合物も含む。酸化的活性化の例としてはN-脱アルキル化及びO-脱アルキル化、酸化的脱アミノ化、N-酸化及びエポキシ化を挙げることができる。還元的活性化の例としてはアゾ還元、スルホキシド還元、ジスルフィド還元、生体還元的アルキル化及びニトロ還元を挙げることができる。

【0096】

プロドラッグの代謝活性化としてはヌクレオチド活性化、リン酸化反応の活性化及び脱炭酸反応の活性化も挙げられる。さらなる情報に関しては、参照することにより本明細書

50

の一部をなすものとする“ The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, R B Silverman (特に第8章、497頁～546頁)を参照されたい。

【0097】

保護基の使用は‘ Protective Groups in Organic Chemistry’, edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973)、及び‘ Protective Groups in Organic Synthesis’, 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991)に完全に記載されている。

10

【0098】

このため、本開示の化合物の保護された誘導体自体は薬理活性を保有し得ないが、例えば非経口又は経口で投与することができ、その後、体内で代謝され、薬理学的に活性のある本発明の化合物を生成することが当業者により理解されるであろう。したがってかかる誘導体は「プロドラッグ」の例である。記載される化合物のプロドラッグは全て本開示の範囲内に含まれる。

【0099】

本明細書中で言及される幾つかの基（特にヘテロ原子と共役結合とを含有するもの）は互変異性型で存在することができ、これらの互変異性体は全て本開示の範囲内に含まれる。より一般的には、例えば有機酸及びその対応するアニオンの場合、多くの種が平衡状態で存在し得る。したがって種に対する本明細書中の言及はその全ての平衡形態への言及を含む。

20

【0100】

本開示の化合物は1つ以上の不斉炭素原子を含有してもよく、そのため光学異性及び／又はジアステレオ異性を示し得る。従来技法、例えばクロマトグラフィ又は分別晶出を用いて、全てのジアステレオ異性体を分離することができる。従来技法、例えば分別晶出又はHPLCを用いた化合物のラセミ混合物又は他の混合物の分離により、様々な立体異性体を単離することができる。代替的には、ラセミ化若しくはエピマー化を起こさない条件下での適切な光学的に活性のある出発原料の反応、又は例えばホモキラル酸を用いた誘導体化に続いて、従来手段（例えばHPLC、シリカによるクロマトグラフィ）によるジアステレオマー誘導体の分離により、所望の光学異性体を作製することができる。立体異性体は全て本開示の範囲内に含まれる。単一のエナンチオマー又はジアステレオマーが開示されている場合、本開示には他のエナンチオマー又はジアステレオマーも、ラセミ体も含まれる。これに関して、本明細書中で挙げられる特定の化合物に特に言及する。

30

【0101】

幾何異性体も本開示の化合物に存在し得る。本開示は炭素間二重結合の周りの置換基の配置によって生じる様々な幾何異性体及びそれらの混合物を考慮し、かかる異性体をZ体又はE体の立体配置を有するような異性体として指定する。ここで「Z体」という用語は置換基が炭素間二重結合の同じ側にあることを表し、「E体」という用語は置換基が炭素間二重結合の反対側にあることを表す。

40

【0102】

そのため本開示は規定の化合物の全ての変異形態、例えば規定の化合物の任意の互変異性体、又は任意の製薬学的に許容可能な塩、エステル、酸、又は他の変異形及びその互変異性体、並びに投与の際に、上記で規定される化合物を直接的若しくは間接的に提供すること、又はかかる化合物と平衡状態で存在可能な種を提供することが可能な物質を含む。

【0103】

[合成]

本発明の化合物を本明細書に開示のプロセスに従って調製することができる。これらのプロセスは本発明を説明するためだけにあり、限定するものとして解釈すべきでないことが理解される。本発明の化合物を得るために、当業者にとって既知の同様の又は類似の

50

試薬及び／又は条件を利用するプロセスを使用してもよい。

【0104】

得られた最終産物又は中間体の任意の混合物を、構成物質の物理化学的な差異に基づき、既知の方法で、例えばクロマトグラフィ、蒸留、分別晶出、又はその環境下で適切若しくは可能である場合、塩の形成により、純粋な最終産物又は中間体へと分離することができる。

【0105】

[投与及び医薬製剤]

本発明の化合物は通常、経口、静脈、皮下、頬側 (buccally)、直腸、皮膚、鼻内、気管、気管支、任意の他の非経口経路により、経口スプレー若しくは鼻腔内スプレーとして、又は吸入で投与される。該化合物は、製薬学的に許容可能な剤形中に遊離化合物、又は例えば製薬学的に許容可能な非毒性の有機若しくは無機の酸付加塩若しくは塩基付加塩のいずれかとしてプロドラッグ若しくは活性のある化合物を含む医薬調製物の形態で投与することができる。治療対象の障害及び患者、並びに投与経路に応じて、該組成物を様々な用量で投与することができる。

10

【0106】

したがって典型的には、本発明の医薬化合物を宿主に経口又は非経口 (「非経口 (parenterally)」は本明細書で使用する場合、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下及び関節内の注射及び注入を含む投与形式を表す) 投与することができる。ヒトのようなより大きい動物の場合、該化合物を単独で、又は製薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤若しくは担体と組み合わせて組成物として投与してもよい。

20

【0107】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成物及び投与形式に対して所望の治療反応を達成するのに効果的な量の活性な化合物 (複数可) の量が得られるように変化させることができる。選択される投与量レベルは特定の化合物の活性、投与経路、治療下の病態の重症度、並びに治療下の患者の病態及び既往歴に応じて変わる。しかしながら、所望の治療効果を達成するのに要求されるよりも低いレベルの化合物の用量から開始し、所望の効果を達成するまで投与量を漸増させることは当該技術分野の技術範囲内である。

【0108】

或る特定の実施形態において、適切な投与量レベルは概して、1日当たり患者の体重1kg当たり約0.01mg~500mgであり、単回又は複数回で投与することができる。特定の実施形態では、投与量レベルは約0.1mg/kg/日~約250mg/kg/日、より好ましくは約0.5mg/kg/日~約100mg/kg/日である。好適な投与量レベルは約0.01mg/kg/日~250mg/kg/日、約0.05mg/kg/日~100mg/kg/日、又は約0.1mg/kg/日~50mg/kg/日であり得る。この範囲内の投与量は0.05mg/kg/日~0.5mg/kg/日、0.5mg/kg/日~5mg/kg/日、又は5mg/kg/日~50mg/kg/日であり得る。経口投与に関しては、治療対象の患者への投与量の症状に応じた (symptomatic) 調整のために、該組成物を、1.0ミリグラム~1000ミリグラムの活性成分、特に1.0ミリグラム、5.0ミリグラム、10.0ミリグラム、15.0ミリグラム、20.0ミリグラム、25.0ミリグラム、50.0ミリグラム、75.0ミリグラム、100.0ミリグラム、150.0ミリグラム、200.0ミリグラム、250.0ミリグラム、300.0ミリグラム、400.0ミリグラム、500.0ミリグラム、600.0ミリグラム、750.0ミリグラム、800.0ミリグラム、900.0ミリグラム及び1000.0ミリグラムの活性成分を含有する錠剤形態で提供してもよい。該化合物を1日に1回~4回、例えば1日に1回又は2回のレジメンで投与してもよい。投与量レジメンを最適な治療反応を与えるように調整してもよい。

30

40

【0109】

本発明のさらなる態様によれば、このようにして製薬学的に許容可能なアジュバント、

50

希釈剤又は担体と混合して本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0110】

非経口注射用の本発明の医薬組成物は好適には、製薬学的に許容可能な水性又は非水性の滅菌の溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン及び使用の直前に滅菌の注射溶液又は分散液に再構成するための滅菌粉末を含む。好適な水性担体及び非水性の担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及びそれらの好適な混合物、植物油（例えばオリーブ油）、並びにオレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えばレシチン等のコーティング材料の使用により、分散液の場合、要求される粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により維持することができる。

10

【0111】

これらの組成物は、保存料、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等のアジュバントを含有してもよい。様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール又はフェノールソルビン酸の封入により、微生物の活動の抑制を確かなものとすることができる。これらの組成物は例えば糖又は塩化ナトリウム等の等張剤を含むのが望ましい場合もある。注射可能な医薬剤形の持続的吸収は、吸収を遅らせる作用物質（例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）の封入により引き起こされ得る。

【0112】

幾つかの場合、薬物の効果を延長させるためには、皮下注射又は筋肉内注射から薬物が吸収されるのを遅らせるのが望ましい。これは難水溶性の結晶性材料又は非晶質材料の液体懸濁液の使用により達成され得る。このため薬物の吸収速度はその溶解速度に応じて変わり、この溶解速度は結晶サイズ及び結晶形態に応じて変わり得る。代替的には、非経口投与される薬物形態の吸収遅延は油ビヒクル中に薬物を溶解又は懸濁することにより達成される。

20

【0113】

デポー注射製剤は生分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリドで薬物のマイクロカプセル（microencapsule）マトリクスを形成することにより好適に作製される。ポリマーに対する薬物の比及び利用する特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としてはポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射製剤は身体組織に適合するリポソーム又はマイクロエマルジョンに薬物を封入することによっても調製することができる。例えば細菌保持フィルターによる濾過、又は使用直前に滅菌水若しくは他の滅菌した注射媒体に溶解若しくは分散することができる滅菌した固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことにより、注射製剤を滅菌することができる。

30

【0114】

経口投与用の固体剤形としてはカプセル、錠剤、ピル、粉末及び顆粒が挙げられる。かかる固体剤形では、典型的には活性のある化合物を少なくとも1つの不活性な製薬学的に許容可能な賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム、及び／又は1つ以上のa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸等の充填剤又は増量剤、b) カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシア等の結合剤、c) グリセロール等の保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、アルギン酸、或る特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e) パラフィン等の溶解遅延剤、f) 第4級アンモニウム化合物等の吸収促進剤、g) セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール等の湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土等の吸収剤、並びにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム等の潤滑剤、並びにそれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤及びピルの場合、剤形は緩衝剤を含んでいてもよい。同様の種類の固体組成物を、例えばラクトース又は乳糖、及び高分子量のポリエチレングリコール等の賦形剤を用いた軟及び硬充填ゼラチンカプセル中で充填剤として利用してもよい。

40

50

【0115】

好適には、経口製剤は溶解補助剤を含有する。該溶解補助剤は製薬学的に許容可能であれば同一性については限定されない。例としては、非イオン性界面活性剤、例えばスクロース脂肪酸エステル、グリセロール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば三オレイン酸ソルビタン）、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、メトキシポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリオキシエチレンアルキルチオエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンコポリマー、ポリオキシエチレングリセロール脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、脂肪酸アルキロールアミド、及びアルキルアミノオキシド；胆汁酸及びその塩（例えばケノデオキシコール酸、コール酸、デオキシコール酸、デヒドロコール酸及びその塩、並びにそのグリシン又はタウリン複合体）；イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、脂肪酸ソープ、アルキルスルホン酸塩、アルキルリン酸塩、リン酸エーテル、塩基性アミノ酸の脂肪酸塩；トリエタノールアミンソープ、及びアルキル第4級アンモニウム塩；並びに両性の界面活性剤、例えばベタイン及びアミノカルボン酸塩が挙げられる。

10

【0116】

腸溶コーティング等のコーティング及びシェル並びに医薬製剤化の分野で既知の他のコーティングを用いて、錠剤、糖衣錠、カプセル、ビル及び顆粒の固体剤形を調製することができる。コーティングは任意選択的に乳白剤を含有してもよく、腸管の或る特定の部分に及び／又は遅延して、活性成分（複数可）だけ又は活性成分（複数可）を選択的に放出するような組成であってもよい。包埋組成物の例としてはポリマー性の物質及びワックスが挙げられる。

20

【0117】

活性のある化合物は適切な場合、1つ以上の上述の賦形剤を有するマイクロカプセル封入形態であってもよい。

【0118】

活性のある化合物は微粉化形態であってもよく、例えば微粉末化してもよい。

30

【0119】

経口投与用の液体剤形は製薬学的に許容可能なエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。液体剤形は活性のある化合物に加えて、当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。経口組成物は不活性希釈剤の他に、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤を含み得る。懸濁液は活性のある化合物に加えて、懸濁剤、例えばエトキシル化イソステアリアルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカントガム、並びにそれらの混合物を含有し得る。

40

【0120】

直腸投与用又は腔投与用の組成物は、本発明の化合物を、ココアバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックス等の好適な非刺激性の賦形剤又は担体と混合することにより調製することができる坐剤であるのが好ましく、該坐剤は室温で固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸又は腔腔中で溶けて、活性のある化合物を放出する。

【0121】

50

本発明の化合物をリポソームの形態で投与することもできる。当該技術分野で既知のように、リポソームは一般的にリン脂質又は他の脂質物質から生じる。リポソームは水性媒体中に分散する単層又は多層の含水液晶 (hydrated liquid crystals) により形成される。リポソームを形成することが可能な任意の非毒性の生理学的に許容可能であり、かつ代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態の本発明の組成物は本発明の化合物に加えて、安定化剤、保存料、賦形剤等を含むことができる。好ましい脂質はリン脂質、及び天然及び合成の両方のホスファチジルコリン (レシチン) である。

【0122】

リポソームを形成する方法は当該技術分野、例えば Prescottt, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p33 et seq において既知である。

【0123】

本発明の化合物の局所投与用の剤形は粉末、スプレー、軟膏及び吸入剤を含む。滅菌条件下で活性のある化合物を製薬学的に許容可能な担体、及び要求され得る任意の必要な保存料、緩衝剤又は噴射剤と混合する。眼科用配合物、眼用の軟膏、粉末及び溶液も本発明の範囲内であるとして考慮されている。

【0124】

[使用]

本発明の化合物は様々な疾患及び病態の治療に有用であり得る。上記治療法の被験体はヒト又は動物であり得る。本発明の化合物は所望の効力、選択性及びマイクロソーム安定性を示し得る。

【0125】

特に本発明の化合物はがん、例えば結腸、乳房又は肝臓のがんの治療又は予防に有用であり得る。

【0126】

以下の実施例は本発明を説明する。

【0127】

一般的な合成

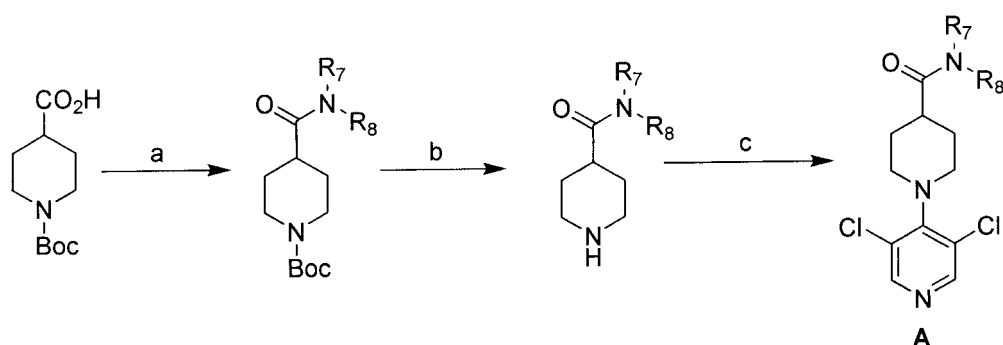
例示的な化合物を以下の反応スキームに従って調製した。

【0128】

カップリング試薬として HATU を利用する、N-Boc-イソニペコチン酸と一連のアミンとのカップリングからなる 3 工程の手順。酸性条件下での得られたピペリジンの脱保護、その後のマイクロ波により媒介される S_NAr カップリングにより、良好な収率でアミド類縁体 A が得られた。

【0129】

【化 11】



【0130】

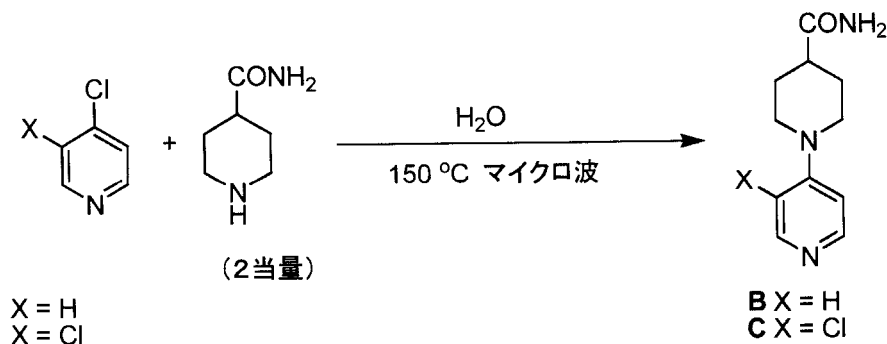
試薬及び条件：a) $RR'NH$ 、HATU、DIPEA、DMF、b) 4MのHCl-ジオキサン、MeOH 1:1、c) 3, 4, 5-トリクロロピリジン、 NEt_3 、NMP、220℃、60分。

【0131】

4-クロロピリジン及び3, 4-ジクロロピリジンの両方が塩酸塩として市販されていた。過剰量のイソニコタミドを用いて水中で反応を行うと、所望の生成物B及び生成物Cへの優れた変換が起こった。該生成物は反応混合物を0℃に冷却すると結晶化することが見出された。

【0132】

【化12】



10

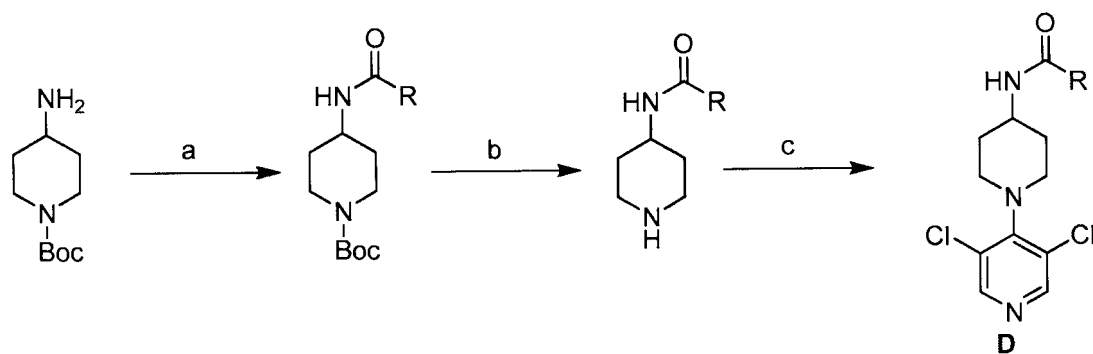
20

【0133】

初めにピペリジンのアミドを合成し、それからピリジンフラグメントとカップリングさせた。すなわち、1-Boc-4-アミノピペリジンをカルボン酸とカップリングし、アミドを得た。N脱保護により、遊離ピペリジンを生成し、これに3, 4, 5-トリクロロピリジンとの S_NAr カップリングを行い、類縁体Dを得た。

【0134】

【化13】



30

【0135】

試薬及び条件：a) RCO_2H 、HATU、DIPEA、DMF、b) 4MのHCl-ジオキサン、MeOH 1:1、c) 3, 4, 5-トリクロロピリジン、 NEt_3 、NMP、220℃、60分。

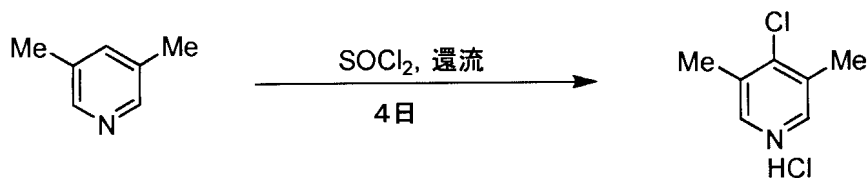
【0136】

Wurster et al (J. Med. Chem. 2006, 49, 6351)により報告されたように、3, 5-ルチジンの選択的塩素化により中間体4-クロロ-3, 5-ジメチルピリジンを合成した。

【0137】

40

【化 1 4】



【0 1 3 8】

この中間体 4-クロロ-3-メチルピリジンは塩酸塩として市販されていた。

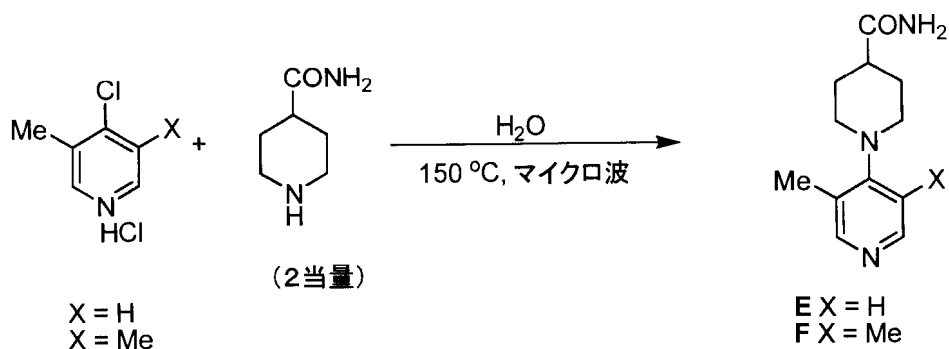
10

【0 1 3 9】

それから水性条件下でピリジンとイソニペコタミドとのカップリングを進め、良好な収率で類縁体 E 及び類縁体 F を得た。

【0 1 4 0】

【化 1 5】



20

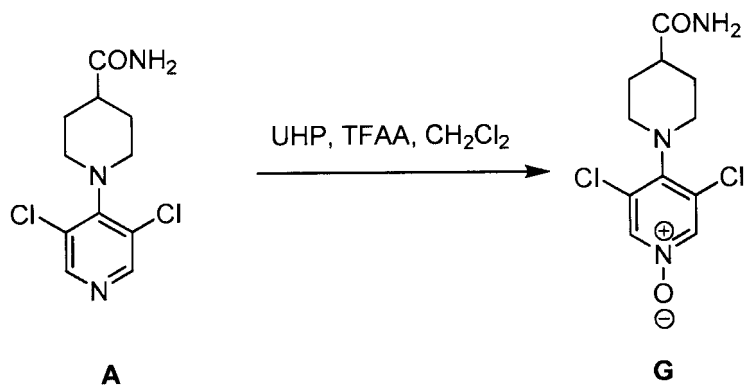
【0 1 4 1】

電子不足のピリジン類の酸化に関して Caron et al (Tetrahedron Lett. 2000, 41, 2299) により開発された条件を用いて、ピリジン環の酸化を達成することができる。過酸化水素-尿素複合体及び無水トリフルオロ酢酸から高い反応性を有する酸化剤である過トリフルオロ酢酸を *in situ* で生成する。

30

【0 1 4 2】

【化 1 6】



40

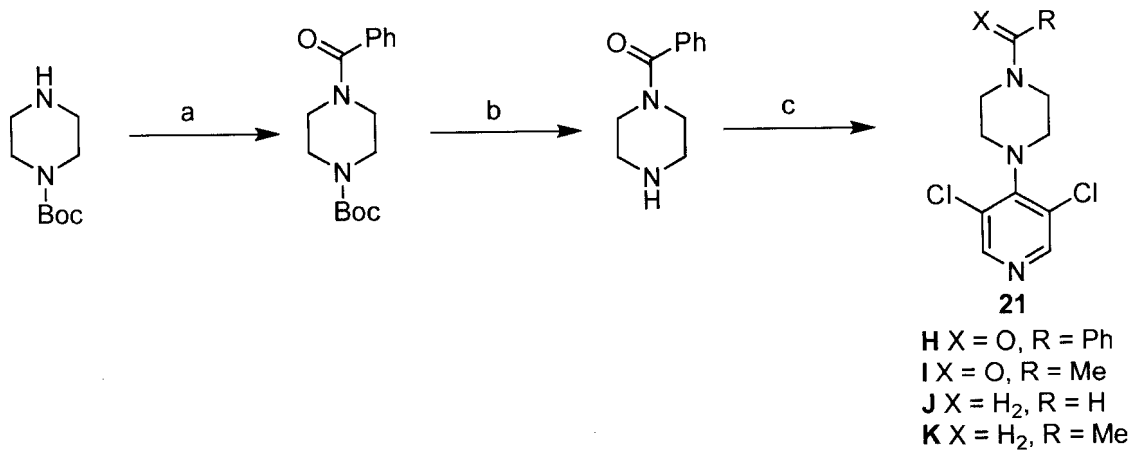
【0 1 4 3】

N-ボコーピペラジンを安息香酸とカップリングシアミドを得て、その後脱保護し、3, 4, 5-トリクロロピリジンとカップリングして、H を得た。同様に 3, 4, 5-トリクロロピリジンを市販の N-アセチルピペラジン、N-メチルピペラジン及び N-エチルピペラジンとカップリングし、それぞれ化合物 I、化合物 J、化合物 K を得た。

50

【0144】

【化17】



10

【0145】

試薬及び条件：a) PhCO₂H、HATU、DIPEA、DMF、b) 4MのHCl-ジオキサン、MeOH 1:1、c) 3, 4, 5-トリクロロピリジン、NEt₃、NMP、220℃、60分。

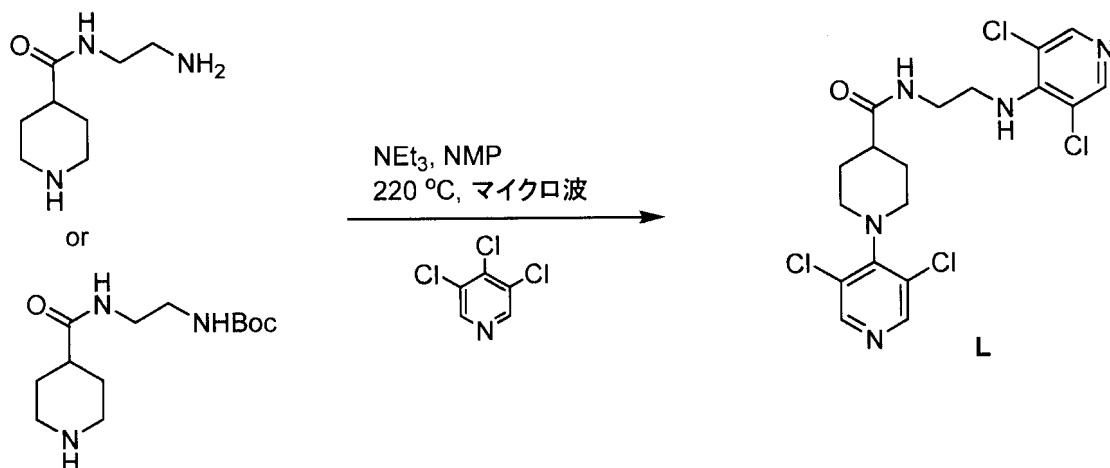
20

【0146】

エチレンジアミンに由来するアミド類縁体を合成するのにこのスキームを使用した。tert-ブトキシカルボニル保護基をカップリング反応中に熱的に除去し、bisカップリング生成物Lを得た。

【0147】

【化18】



30

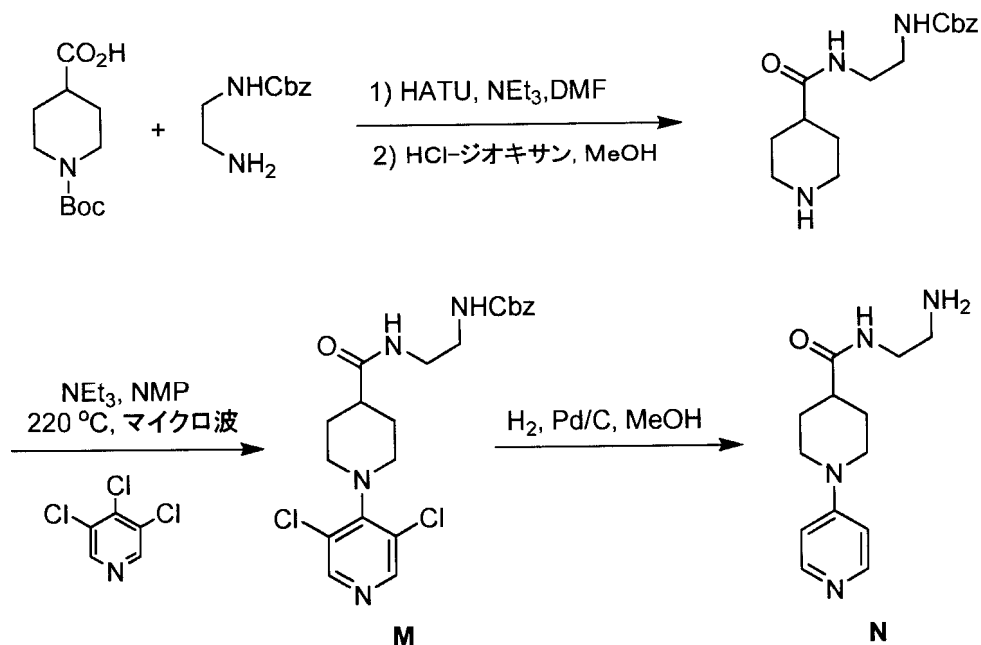
【0148】

カルボキシベンジル誘導体Mを以下のスキームに従って合成したが、水素化による脱保護を試みたところ、塩化物基が水素化し、Nが得られた。

【0149】

40

【化 19】



10

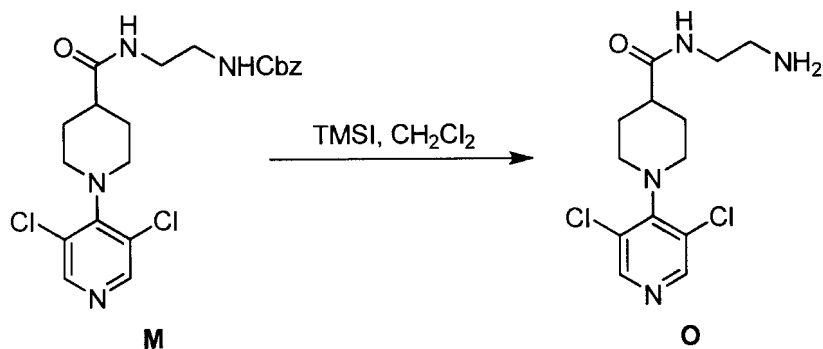
【0150】

20

このために、Stammer et al (J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1979, 495) により報告されたようなルイス酸媒介性の切断条件を用いて、ヨウ化トリメチルシリルを用いて保護基を選択的に切断し、良好な収率でOを得た。

【0151】

【化 20】



30

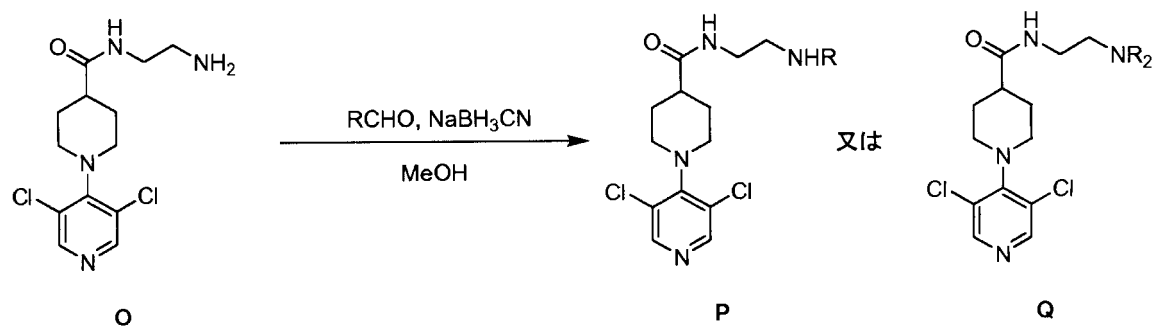
【0152】

それから化合物Oを様々なアルデヒドを利用して還元的にアミノ化し、化学量論量のアルデヒドを利用した場合にはさらなる類縁体Pを得、又は過剰量のアルデヒドを用いた場合にはさらなる類縁体Qを得た。

40

【0153】

【化 2 1】



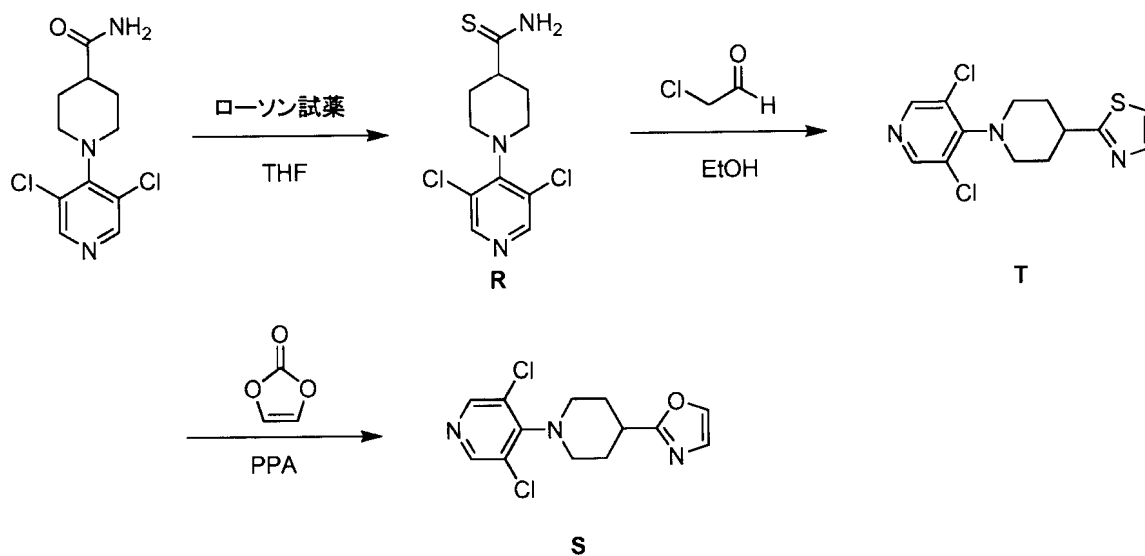
10

【0154】

第一級アミド官能性を有する一連の類縁体を従来の方法により合成した。このため、ローソン試薬により第一級アミドを処理することでチオアミドRが得られ、一方ビニレンカーボネートによる処理ではオキサゾロンSが得られた。チオアミドRは、クロロアセトアルデヒドにより処理することでさらにチアゾールTに変換することができた。

【0155】

【化 2 2】



20

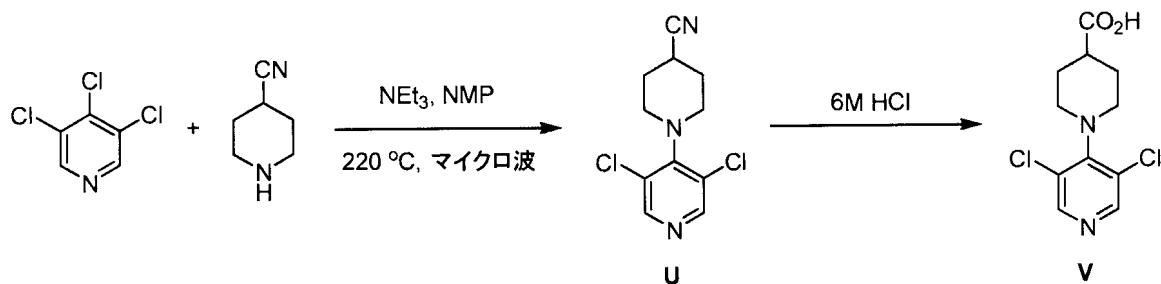
30

【0156】

3, 4, 5-トリクロロピリジンと4-シアノピペリジンとのカップリングによりニトリル類縁体Uが得られ、これを酸性条件下で加水分解し、カルボン酸Vを得た。

【0157】

【化 2 3】



40

【0158】

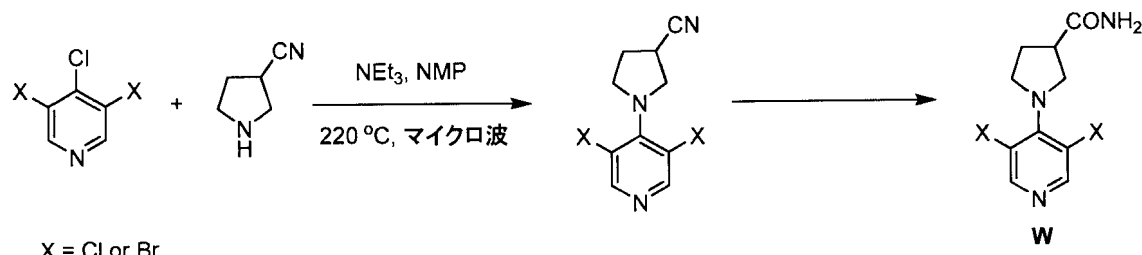
3, 4, 5-トリクロロピリジン及び3, 5-ジブromo-4-クロロピリジンを3-シ

50

アノピロリジンとカップリングすることにより、ニトリル中間体を得られ、これを加水分解してアミド類縁体Wを得ることができた。Wの2つのエナンチオマー型はキラルHPLCにより分離することができた。

【0159】

【化24】

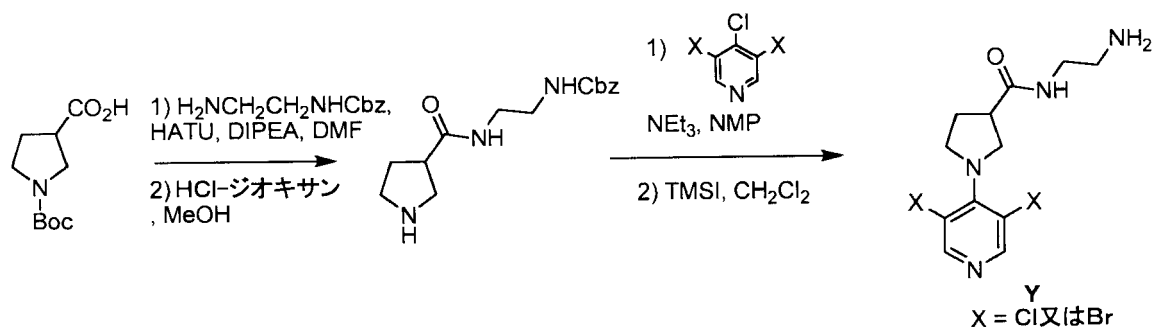


【0160】

同様に、中間体ピロリジンと3,4,5-トリハローピリジンとのカップリングによりエチレンジアミン系アミド類縁体Yを合成することができた。

【0161】

【化25】

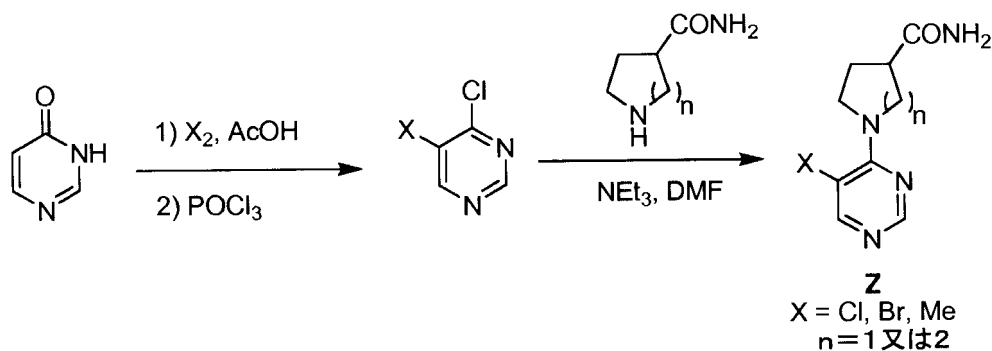


【0162】

4-ピリミドンのハロゲン化、その後の必要な環状アミンとのカップリングにより、5-ハロピリミジン類縁体Zを合成した。

【0163】

【化26】

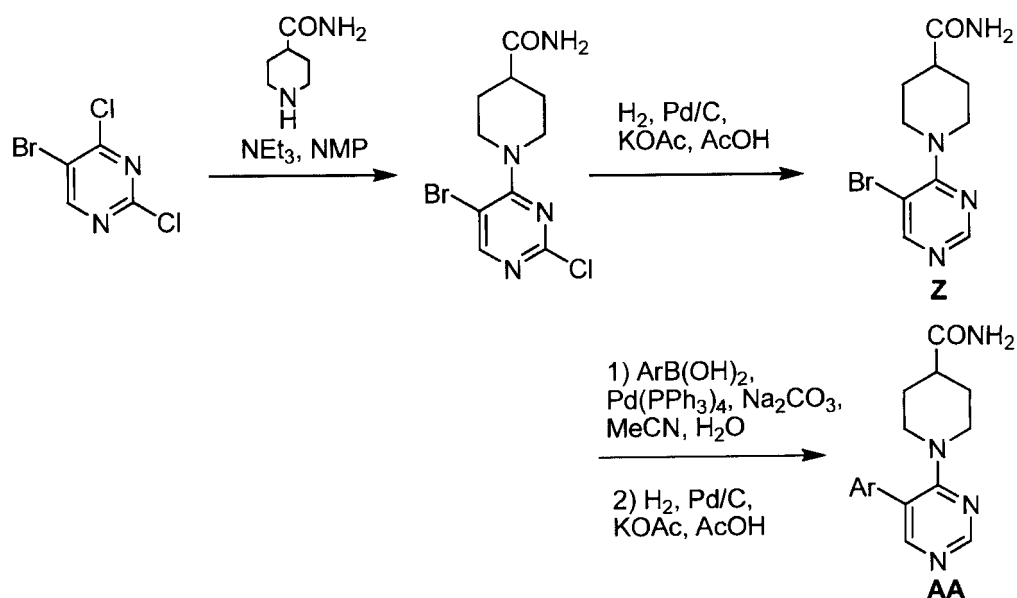


【0164】

初めに2-クロロピリミジン中間体を合成し、その後水素化分解する、より確実な経路も確立した。中間体の5-プロモピリミジンはまた、鈴木反応により、アリール類縁体Aを生じた。

【0165】

【化 2 7】



10

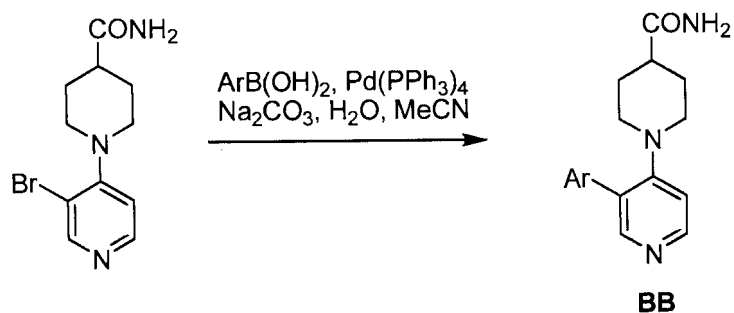
【0166】

20

同様に、アリールボロン酸及びヘテロアリールボロン酸と5-ブロモピリジン類縁体とによる鈴木反応により、優れた収率でアリール類縁体 **BB** が得られた。

【0167】

【化 2 8】



30

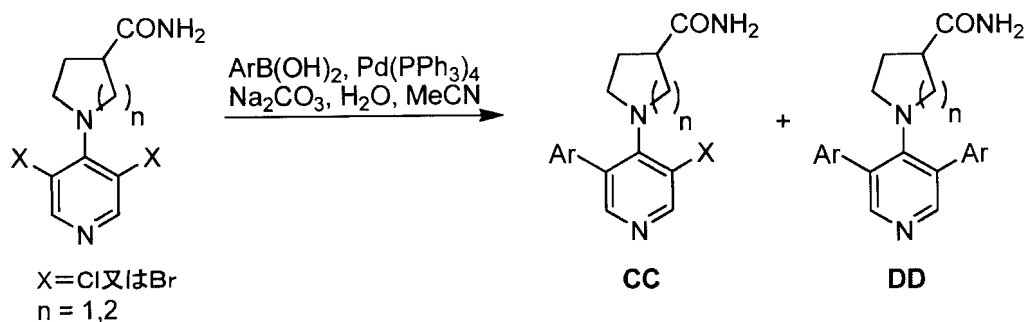
【0168】

同じ方法で二重カップリングを避けるように注意しながら、ジクロローピリジン及びジブロモピリジンから3-ハロー-5-アリールピリジン類縁体 **CC** を調製した。また過剰量のボロン酸を使用することにより、二重の鈴木反応は円滑に進行し、**bis**-アリール類縁体 **DD** のみを得ることができた。

【0169】

40

【化 2 9】



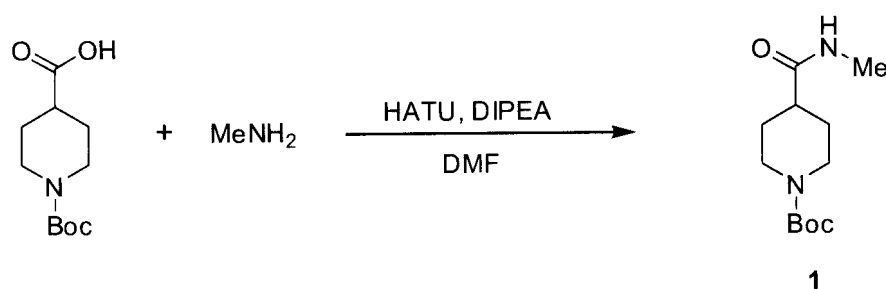
10

【0170】

(中間体 1 : t e r t -ブチル-4-(メチルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート 1)

【0171】

【化 3 0】



20

【0172】

[一般的手順 A]

N-Boc-イソニコチン酸 (0.20 g、0.86 mmol) 及び HATU (0.43 g、1.1 mmol) の DMF 溶液 (4 mL) に DIPEA (0.76 mL、4.4 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌した後、塩酸メチルアミン (76 mg、1.1 mmol) を添加した。溶液をさらに 16 時間攪拌した後、該溶液を 1 M の水酸化ナトリウムの溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 mL)、1 M の塩酸 (50 mL)、水 (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させ、淡黄色の油として表題の化合物を得た (69 mg、33%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3009、2932、1677、1522、1429、1279、1166; m/z (ESI) C₁₂H₂₂N₂NaO₃ として 265.1523 が要求されるところ、実測 [M + Na]⁺ は 265.1525 であった。

30

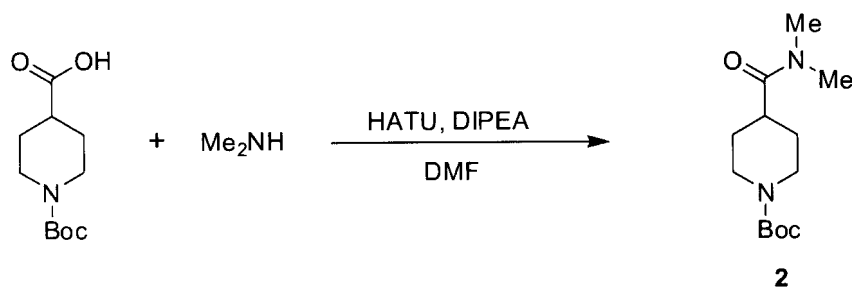
【0173】

(中間体 2 : t e r t -ブチル-4-(ジメチルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート 2)

40

【0174】

【化 3 1】



10

【0175】

N-Boc-イソニコチン酸 (0.20 g、0.86 mmol)、HATU (0.43 g、1.1 mmol)、DIPEA (0.76 mL、4.4 mmol)、塩酸ジメチルアミン (92 mg、1.1 mmol) 及び DMF (4 mL) を用いて一般的手順 A に従い、淡褐色の油として表題の化合物を得た (156 mg、70%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3020、2861、1684、1631、1417、1367、1151、1030; m/z (ESI) C₁₃H₂₄N₂NaO₃ として 279.1679 が要求されるところ、実測 [M+Na]⁺ は 279.1677 であった。

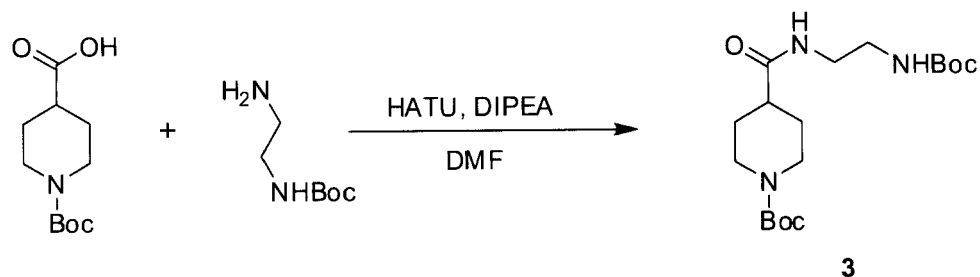
【0176】

(中間体 3: tert-ブチル-4-(2-tertブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート 3)

20

【0177】

【化 3 2】



30

【0178】

N-Boc-イソニコチン酸 (0.20 g、0.86 mmol)、HATU (0.43 g、1.1 mmol)、DIPEA (0.76 mL、4.4 mmol)、N-Boc-エチレンジアミン (0.18 g、1.1 mmol) 及び DMF (4 mL) を用いて一般的手順 A に従い、ベージュ色の固体として表題の化合物 (融点 172℃~174℃) を得た (311 mg、96%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3022、2981、1684、1671、1507、1367、1241、1165; m/z (ESI) C₁₈H₃₃N₃NaO₅ として 394.2312 が要求されるところ、実測 [M+Na]⁺ は 394.2310 であった。

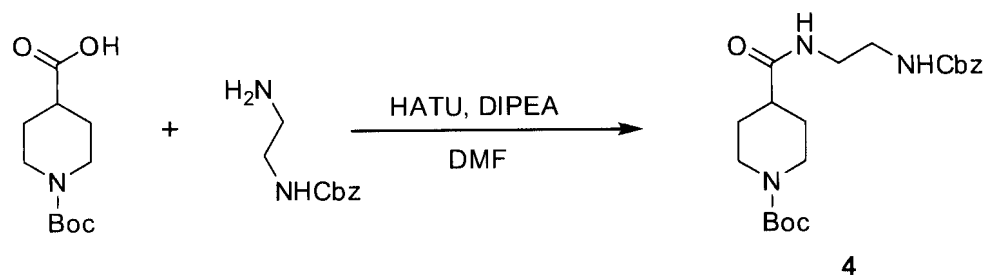
40

【0179】

(中間体 4: tert-ブチル-4-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート 4)

【0180】

【化 3 3】



10

【0181】

N-Boc-イソニコチン酸 (0.10 g、0.44 mmol)、HATU (0.22 g、0.57 mmol)、DIPEA (0.38 mL、2.2 mmol)、N-Cbz-エチレンジアミン (0.11 g、0.57 mmol) 及び DMF (2 mL) を用いて一般的手順 A に従い、黄色のろう状で表題の化合物を得た (170 mg、96%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3361、3024、2943、1713、1683、1519、1428、1236、1166; m/z (ESI) C₂₁H₃₂N₃O₅ として 406.2337 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 406.2330 であった。

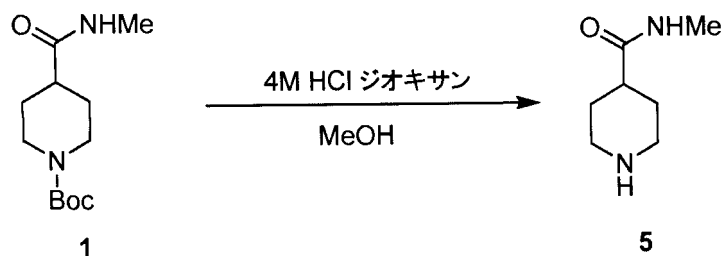
【0182】

(中間体 5: N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 5)

20

【0183】

【化 3 4】



30

【0184】

[一般的手順 B]

0℃に冷却した tert-ブチル-4-(メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート 1 (68 mg、0.28 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に、4 M の塩酸の 1,4-ジオキサン溶液 (2 mL) を添加した。15 分撹拌した後、該溶液を室温に戻し、さらに 3 時間撹拌した後溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を SCX-2 カートリッジでのクロマトグラフィ (MeOH、その後 0.5 M の NH₃ の MeOH 溶液) により精製し、無色の油として表題の化合物を得た (41 mg、99%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3008、2948、1663、1525、1227、1199; m/z (ESI) C₇H₁₅N₂O として 143.1179 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 143.1178 であった。

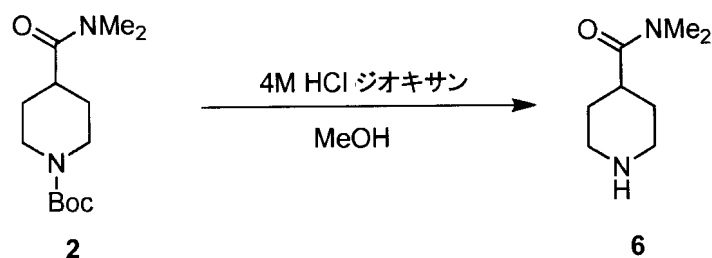
40

【0185】

(中間体 6: N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド 6)

【0186】

【化 3 5】



10

【0187】

tert-ブチル-4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート 2 (0.16 g、0.60 mmol)、MeOH (2.5 mL) 及び 4 M の塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2.5 mL) を用いて一般的手順 B に従い、淡黄色の油として表題の化合物を得た (67 mg、71%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3003、2947、1625、1497、1401、1320、1240、1137、1105; m/z (ESI) C₈H₁₇N₂O として 157、1335 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 157、1338 であった。

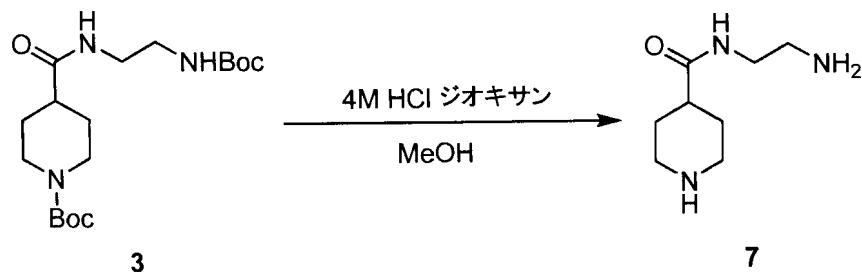
【0188】

(中間体 7: N-(2-アミノエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 7)

20

【0189】

【化 3 6】



30

【0190】

tert-ブチル-4-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート 3 (0.31 g、0.83 mmol)、MeOH (5 mL) 及び 4 M の塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL) を用いて一般的手順 B に従い、無色の油として表題の化合物を得た (109 mg、76%)。 ν_{max} / cm⁻¹ 3284、3940、1647、1550、1139、1035; m/z (ESI) C₈H₁₈N₃O として 172、1444 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 172、1445 であった。

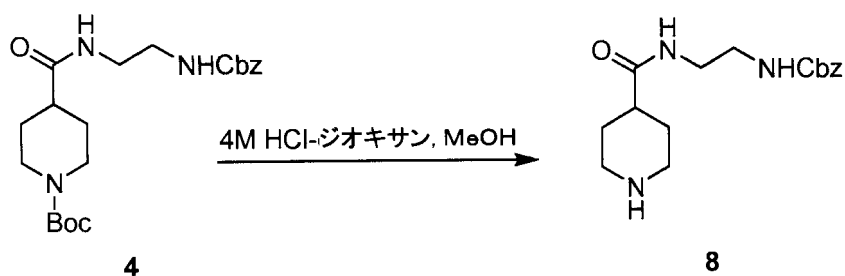
【0191】

(中間体 8: ベンジル 2-(ピペリジン-4-カルボキサミド)エチルカルバメート 8)

40

【0192】

【化 3 7】



10

【0193】

tert-ブチル-4-(2-ベンジロキシカルボニルアミノ)エチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート 4 (0.19 g、0.46 mmol)、MeOH (3 mL) 及び 4 M の塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL) を用いて一般的手順 B に従い、無色の油として表題の化合物 (融点 165℃~167℃) を得た (108 mg、76%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3013、2946、1713、1661、1519、1260、1226、1140、1014; m/z (ESI) C₁₆H₂₄N₃O₃ として 306.1812 が要求される場所、実測 [MH]⁺ は 306.1808 であった。

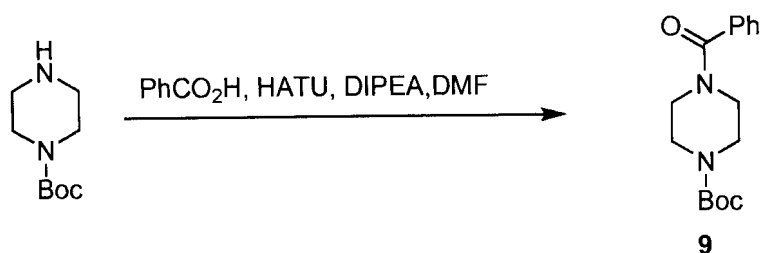
【0194】

(中間体 9: tert-ブチル-4-ベンゾイルピペラジン-1-カルボキシレート 9)

20

【0195】

【化 3 8】



30

【0196】

1-Boc-ピペラジン (50 mg、0.27 mmol)、ベンゾイン酸 (43 mg、0.35 mmol)、HATU (0.14 g、0.35 mmol)、DIPEA (0.23 mL、1.4 mmol)、及び DMF (2 mL) を用いて一般的手順 A に従い、ベージュ色の固体 (融点 105℃~107℃) として表題の化合物を得た (75 mg、98%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3011、2930、2866、1691、1626、1421、1249、1158; m/z (ESI) C₁₆H₂₂N₂NaO₃ として 313.1523 が要求される場所、実測 [M+Na]⁺ は 313.1528 であった。

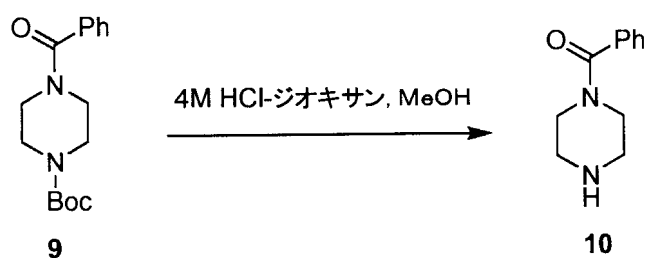
40

【0197】

(中間体 10: 4-ベンゾイルピペラジン-1-カルボキシレート 10)

【0198】

【化 3 9】



10

【0199】

tert-ブチル-4-ベンゾイルピペラジン-1-カルボキシレート 9 (75 mg、0.26 mmol)、MeOH (2 mL) 及び 4 M の塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (2 mL) を用いて一般的手順 B に従い、無色の油として表題の化合物を得た (47 mg、96%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3015、2954、1622、1435、1290、1136、1018; m/z (ESI) C₁₁H₁₅N₂O として 191.1179 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 191.1179 であった。

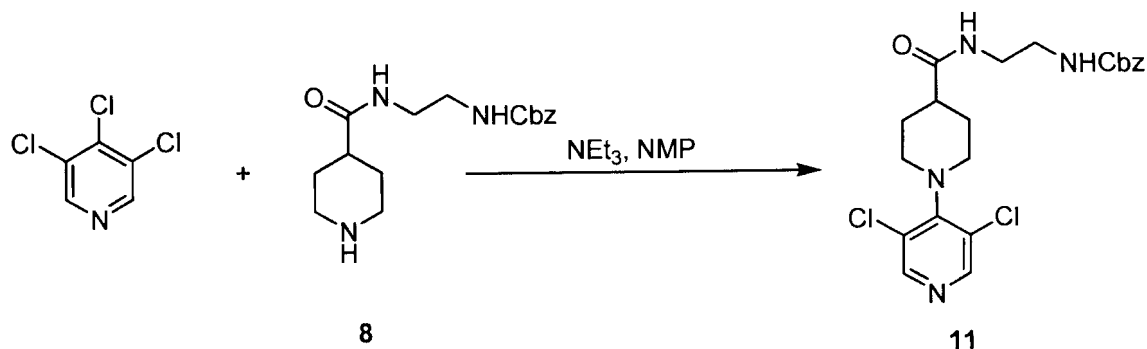
【0200】

(中間体 11: ベンジル-2-(1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド)エチルカルバメート 11)

20

【0201】

【化 4 0】



30

【0202】

ベンジル-2-(ピペリジン-4-カルボキサミド)エチルカルバメート 14 (59 mg、0.19 mmol)、3, 4, 5-トリクロロピリジン (35 mg、0.19 mmol)、トリエチルアミン (27 μL、0.58 mmol) 及び NMP (1.5 mL) を用いて一般的手順 C (実施例 1 を参照されたい) に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 147°C ~ 149°C) を得た (42 mg、48%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3453、3009、2853、1713、1668、1516、1260、1147、1013; m/z (ESI) C₂₁H₂₅Cl₂N₄O₃ として 451.1298 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 451.1301 であった。

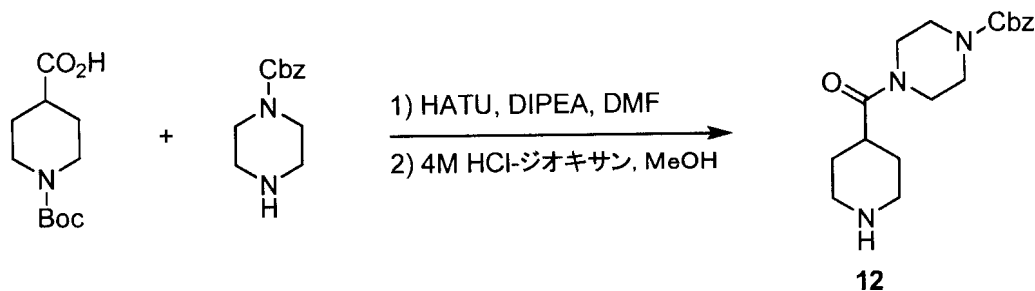
40

【0203】

(中間体 12: ベンジル-4-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 12)

【0204】

【化 4 1】



10

【0205】

N-Boc-イソニコチン酸 (0.25 g、1.1 mmol)、HATU (0.46 g、1.2 mmol)、DIPEA (0.57 mL、3.3 mmol)、1-Cbz-ピペラジン (0.21 mL、1.1 mmol) 及び DMF (5 mL) を用いて一般的手順 A に従い、白色固体として中間体の化合物ベンジル-4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た (339 mg、72%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3014、2863、1688、1644、1427、1367、1205、1168。

【0206】

次に、ベンジル-4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (330 mg)、MeOH (10 mL) 及び 4 M の塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (10 mL) を用いて一般的手順 B に従い、白色固体として表題の化合物 12 を得た (120 mg、46%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3016、2949、1699、1639、1431、1250、1227、1125、1019; m/z (ESI) C₁₈H₂₆N₃O₃ として 332.1969 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 332.1968 であった。

20

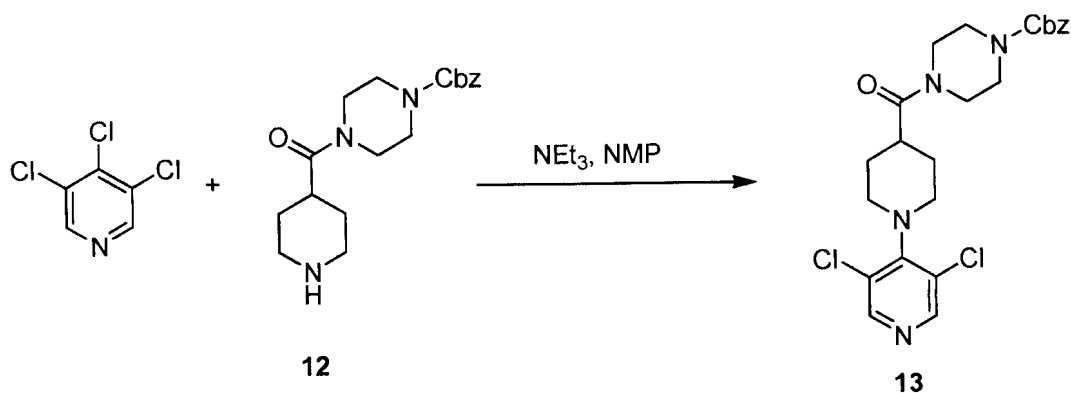
【0207】

(中間体 13: ベンジル-4-(1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 13)

【0208】

30

【化 4 2】



40

【0209】

ベンジル-4-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート 12 (0.11 g、0.33 mmol)、3, 4, 5-トリクロロピリジン (61 mg、0.33 mmol)、NMP (2.5 mL) 及びトリエチルアミン (93 µL、0.66 mmol) を用いて一般的手順 C (実施例 1 を参照されたい) に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン、EtOAc、1:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 13 を得た (58 mg、36%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3023、1699、1635、1559、1432、1285、

50

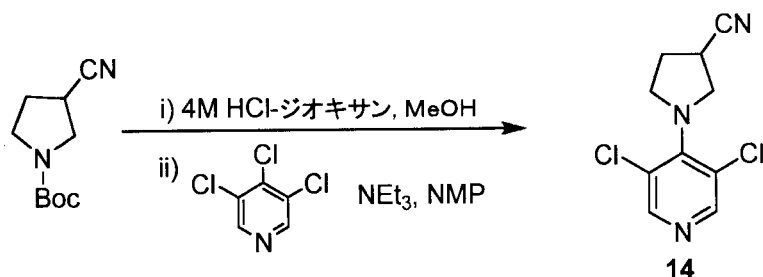
1232、1015; m/z (ESI) $C_{23}H_{27}Cl_2N_4O_3$ として 477.1455 が要求される場所、実測 $[M+H]^+$ は 477.1457 であった。

【0210】

(中間体 14: (R, S)-1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル 14)

【0211】

【化 43】



10

【0212】

i) (R, S)-N-Boc-3-シアノピロリジン (0.25 g、1.3 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に塩酸 (ジオキサン中の 4 M の溶液 5 mL) を添加し、混合物を 3 時間攪拌し、その後溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を SCX-2 カートリッジで精製し (MeOH、その後 0.5 M の NH_3 の MeOH 溶液)、無色の油として (R, S)-3-シアノピロリジンを得た (136 mg、100%)。

20

【0213】

ii) (R, S)-3-シアノピロリジン (0.12 g、1.3 mmol) 及び 3, 4, 5-トリクロロピリジン (0.23 g、1.3 mmol) の NMP 溶液 (8 mL) に、トリエチルアミン (0.36 mL、2.6 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で 220 °C で 60 分加熱し、それを炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 、MeOH、99:1) により精製し、無色の油として表題の化合物を得た (155 mg、50%)。 ν_{max} ($CHCl_3$) / cm^{-1} 3053、2245、1558、1468、1402; m/z (ESI) $C_{10}H_{10}Cl_3N_3$ として 242.0246 が要求される場所、実測 $[M+H]^+$ は 242.0249 であった。

30

【0214】

(中間体 15: (R, S)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 15)

【0215】

【化 44】



40

【0216】

(R, S)-1-Boc-ピロリジン-3-カルボン酸 (0.22 g、2.2 mmol

50

)、N-*Z*-エチレンジアミン塩酸塩 (0.50 g、2.2 mmol) 及び HATU (0.82 g、2.2 mmol) の DMF 溶液 (15 mL) に、DIPEA (1.9 mL、11 mmol) を添加し、該溶液を室温で 16 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 mL)、クエン酸の飽和溶液 (50 mL)、水 (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、無色の油として表題の化合物 15 を得た (0.43 g、100%)。この化合物をさらに精製することなく直接使用した。

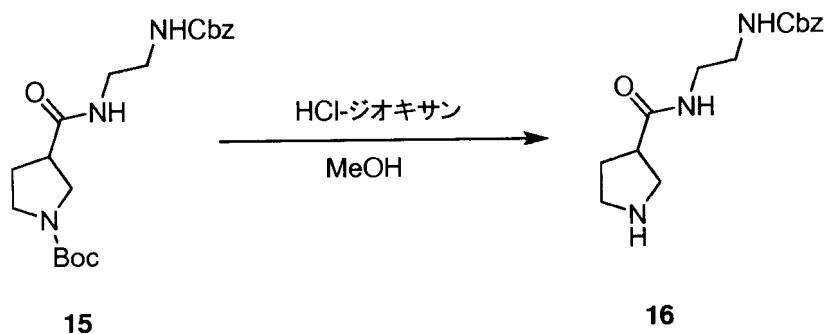
【0217】

(中間体 16: {2-[(ピロリジン-3-カルボニル)-アミノ]-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステル 16)

10

【0218】

【化 45】



20

【0219】

(R, S)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 15 (430 mg、1.10 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に、4 M の塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL) を添加した。2 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を SCX-2 カートリッジ (MeOH、その後 0.5 M の NH₃ の MeOH 溶液) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 129 °C ~ 131 °C) を得た (260 mg、81%)。v_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3451、3014、1714、1663、1517、1227; m/z (ESI) C₁₅H₂₂N₃O₃ として 292.1656 が要求される所、実測 [M+H]⁺ は 292.1654 であった。

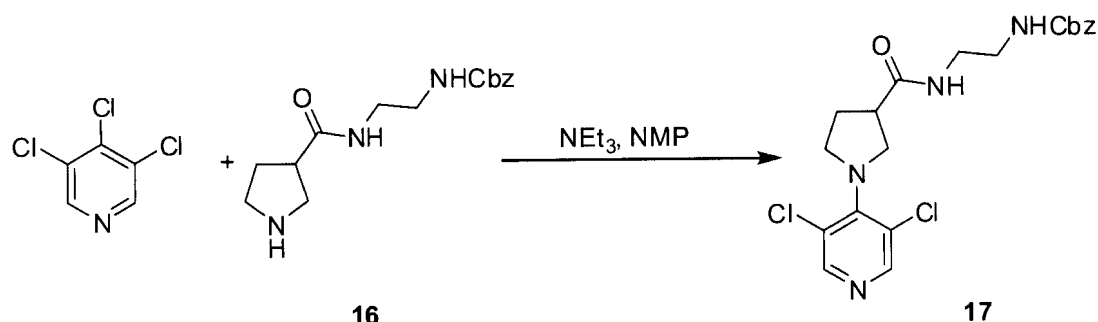
30

【0220】

(中間体 17: (R, S)-(2-{[1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-カルボニル]-アミノ}-エチル)-カルバミン酸ベンジルエステル 17)

【0221】

【化 46】



40

【0222】

50

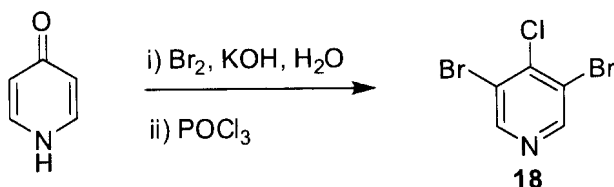
3, 4, 5-トリクロロピリジン (50 mg、0.27 mmol)、(R, S)-{2-[(ピロリジン-3-カルボニル)-アミノ]-エチル}-カルバミン酸ベンジルエステル 16 (80 mg、0.27 mmol)、NMP (3 mL) 及びトリエチルアミン (0.11 mL、0.82 mmol) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 、MeOH、99:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 $148^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$) を得た (61 mg、51%)。 ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3028、1716、1668、1515、1464、1221; m/z (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ として 437.1141 が要求される場所、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は 437.1142 であった。

【0223】

(中間体 18: 3, 5-ジブロモ-4-クロロピリジン 18)

【0224】

【化 47】



【0225】

0°C に冷却した 4-(1H)-ピリドン (0.95 g、10 mmol) 及び水酸化カリウム (1.1 g、20 mmol) の水溶液 (20 mL) に臭素 (3.2 g、20 mmol) を添加した。この温度で 75 分撹拌した後、混合物を濾過し、ケーキを冷水 (3×50 mL) 及びヘキサン (3×20 mL) で洗浄し、白色固体として 3, 5-ジブロモ-4-(1H)-ピリドンを得た (2.09 g、83%)。

【0226】

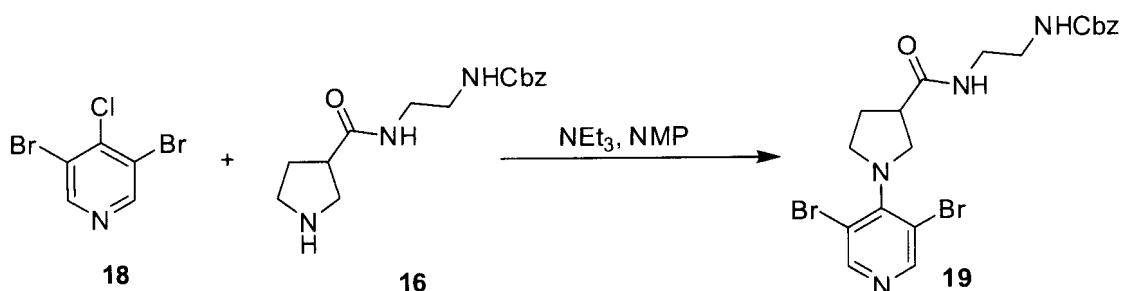
3, 5-ジブロモ-4-(1H)-ピリドン (0.25 g、1.0 mmol) に POCl_3 (2 mL) を添加し、混合物を 100°C で 2 時間加熱した。混合物を氷水 (25 g) に注ぎ、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液の添加により塩基性にした。混合物を CH_2Cl_2 (2×20 mL) で抽出し、混合有機抽出物を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、白色固体として表題の化合物 (融点 $101^\circ\text{C} \sim 103^\circ\text{C}$) を得た (275 mg、100%)。 m/z 272 (100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0227】

(中間体 19: (R, S)-{2-[[1-(3, 5-ジブロモ-ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボニル]-アミノ]-エチル}-カルバミン酸 (carbamid) ベンジルエステル 19)

【0228】

【化 48】



【0229】

3, 5-ジブロモ-4-クロロピリジン 18 (74 mg、0.27 mmol)、(R, S)-3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-エチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 16 (80 mg、0.27 mmol)、NMP (3 mL) 及びトリエチルアミン (0.11 mL、0.82 mmol) を用いて一般的手順 C (実施例 1 を参照されたい) に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、99:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 132℃~134℃) を得た (86 mg、60%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3029、3024、1729、1665、1518、1446、1249、1229、1046、1016; m/z (ESI) C₂₀H₂₂Br₂N₄NaO₃ として 546.9951 が要求されるところ、実測 [M+Na]⁺ は 546.9946 であった。

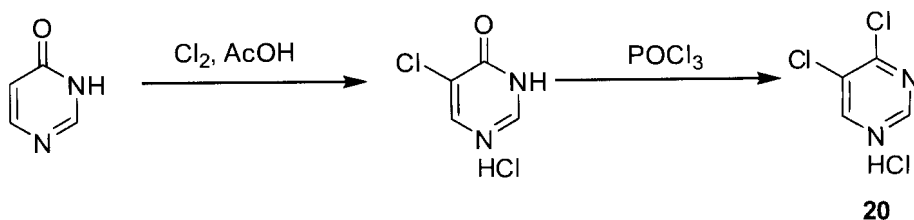
10

【0230】

(中間体 20: 4, 5-ジクロロピリミジン塩酸塩 20)

【0231】

【化 49】



20

【0232】

4-ピリミドン (1.9 g、20 mmol) の氷酢酸溶液 (20 mL) 中に 1 時間塩素を吹き込み、反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。塩素をさらに 15 分該溶液中に吹き込み、該混合物をさらに 90 分攪拌した。該混合物を濾過し、ケーキをヘキサン (3×25 mL) で洗浄し、白色固体として表題の化合物を得た (2.28 g)。

【0233】

5-クロロピリミドン塩酸塩 (1.0 g、6.0 mmol) のオキシ塩化リン懸濁液 (4 mL) を 90℃ で 90 分加熱し、その後室温まで冷却して濾過した。粗生成物を減圧下での昇華により精製し、結晶性の白色固体として表題の化合物 20 を得た (273 mg)。この化合物は空気に不安定であり、次の工程に即座に使用した。

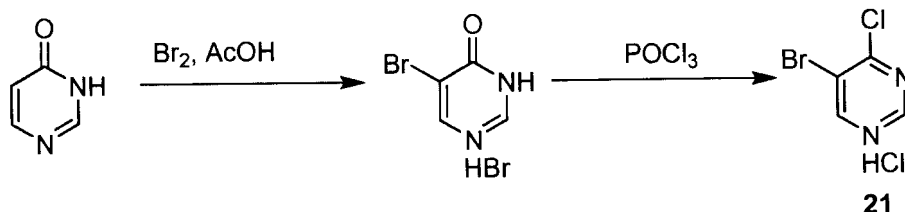
30

【0234】

(中間体 21: 5-ブロモ-4-クロロピリミジン塩酸塩 21)

【0235】

【化 50】



40

【0236】

臭素 (1.0 mL、20 mmol) の氷酢酸溶液 (10 mL) をカニューレにより 15 分かけて 4-ピリミドン (1.9 g、20 mmol) の氷酢酸溶液 (20 mL) に添加した。5 時間攪拌した後、混合物を濾過し、ケーキをヘキサン (2×20 mL) で洗浄して、白色固体として表題の化合物を得た (1.52 g)。

【0237】

50

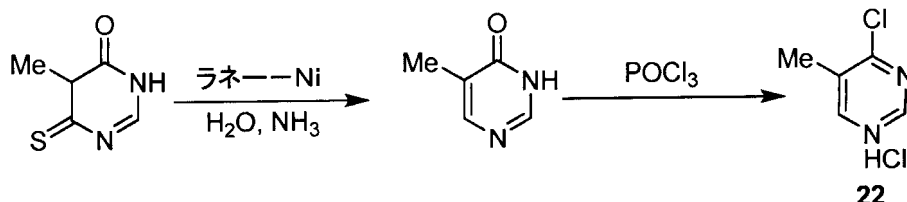
5-ブロモピリミドン臭化水素酸塩（1.0 g、3.9 mmol）のオキシ塩化リン懸濁液（4 mL）を90℃で1時間加熱し、その後0℃まで冷却した。混合物を濾過し、 POCl_3 （2×2 mL）で洗浄し、クリーム色の固体として表題の化合物を得た（388 mg）。この化合物は空気に不安定であり、次の工程に即座に使用した。

【0238】

（中間体22：4-クロロ-5-メチルピリミジン塩酸塩 22）

【0239】

【化51】



10

【0240】

4-ヒドロキシ-2-メルカプト-5-メチルピリミジン（1.0 g、7.0 mmol）の水懸濁液（50 mL）及びアンモニア（3 mL）に、ラネーニッケルの水懸濁液（20 mL）を添加した。混合物を16時間加熱還流し、それからセライト（10 g）で熱時濾過し（hot filtered）、水（3×25 mL）で洗浄した。濾液を蒸発させ、得られた固体をトルエン（2×50 mL）で共沸させることにより、白色固体を得た（0.75 g、97%）。

20

【0241】

5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン（0.60 g、3.6 mmol）とオキシ塩化リン（2.0 mL）との混合物を90℃で2.5時間加熱した。該混合物を減圧下で蒸発乾固し、得られた固体を減圧下での昇華により精製し、白色固体として表題の化合物を得た。この化合物は空気に不安定であり、次の工程に即座に使用した。

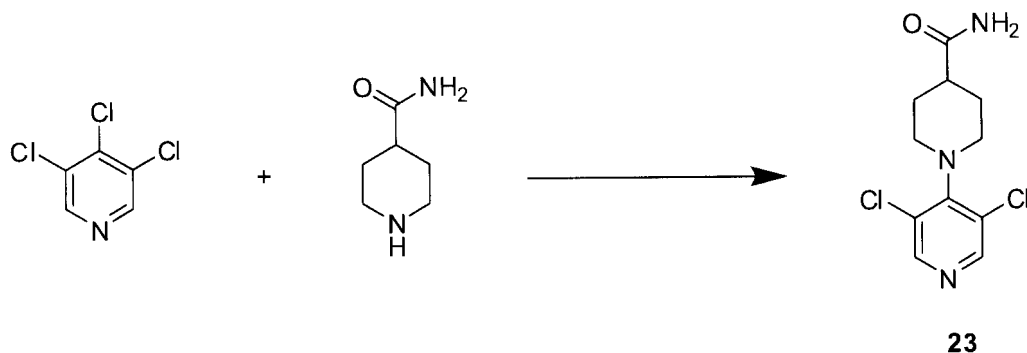
【0242】

（中間体23：1-（3,5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド 23）

30

【0243】

【化52】



40

【0244】

イソニペコタミド（380 mg、3.0 mmol）、3,4,5-トリクロロピリジン（600 mg、3.3 mmol）、トリエチルアミン（0.84 mL、6.0 mmol）及びNMP（18 mL）を用いて一般的手順C（実施例1を参照されたい）に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 、95：5～91：9）により精製し、白色固体として表題の化合物を得た（0.676 g、83%）。LC-MS（ESI、4分） R_t 1.46分、 m/z 274（100%）

50

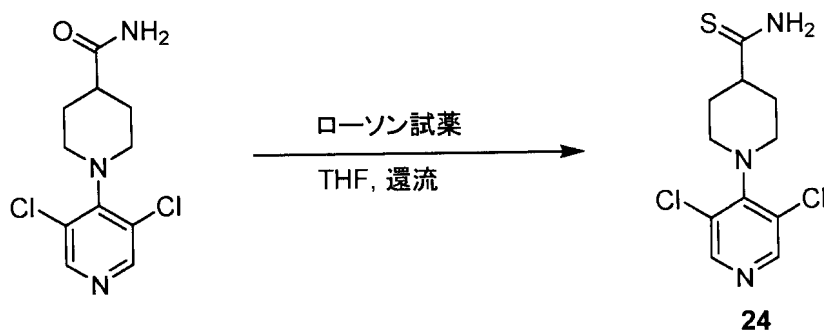
、 $[M+H]^+$); m/z (ESI) $C_{11}H_{13}N_3OCl_2$ として 273.0436 が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は 273.0446 であった。

【0245】

(中間体 24: 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボチオアミド 24)

【0246】

【化53】



10

【0247】

1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (40 mg、0.15 mmol) の THF 溶液 (2 mL) に、ローソン試薬 (71 mg、0.18 mmol) を添加した。混合物を 2.5 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却した後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、99:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (21 mg、40%)。 m/z (ESI) $C_{11}H_{14}Cl_2N_2S$ として 290.0280 が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は 290.0280 であった。

20

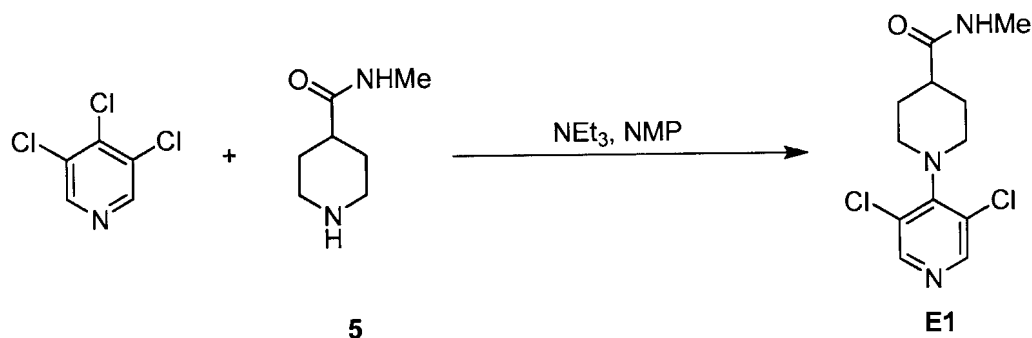
【0248】

(実施例 1: 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) -N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド E1)

30

【0249】

【化54】



40

【0250】

[一般的手順 C]

N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド 5 (26 mg、0.18 mmol) 及び 3, 4, 5-トリクロロピリジン (33 mg、0.18 mmol) の NMP 溶液 (1.5 mL) に、トリエチルアミン (76 μL、0.54 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で 220 °C で 60 分加熱し、室温まで冷却した後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注いだ。溶液を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出し、混合有機

50

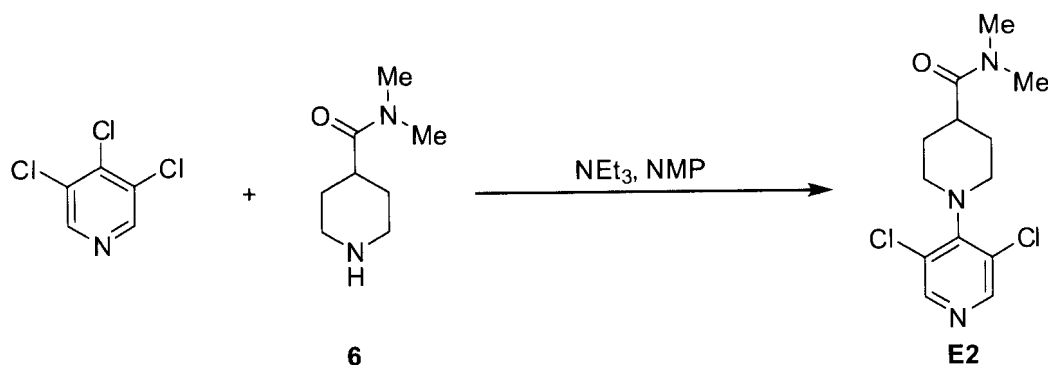
抽出物を水（50 mL）、飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／EtOAc、1：1）により精製し、白色固体として表題の化合物（融点 $175^\circ\text{C} \sim 177^\circ\text{C}$ ）を得た（46 mg、88%）。 ν_{max} （ CHCl_3 ）/ cm^{-1} 3462、3006、2853、1665、1558、1385、1146、1096； m/z （ESI） $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ として288.0665が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は288.0664であった。

【0251】

（実施例2：1-（3，5-ジクロロピリジン-4-イル）-N，N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド E2）

【0252】

【化55】



【0253】

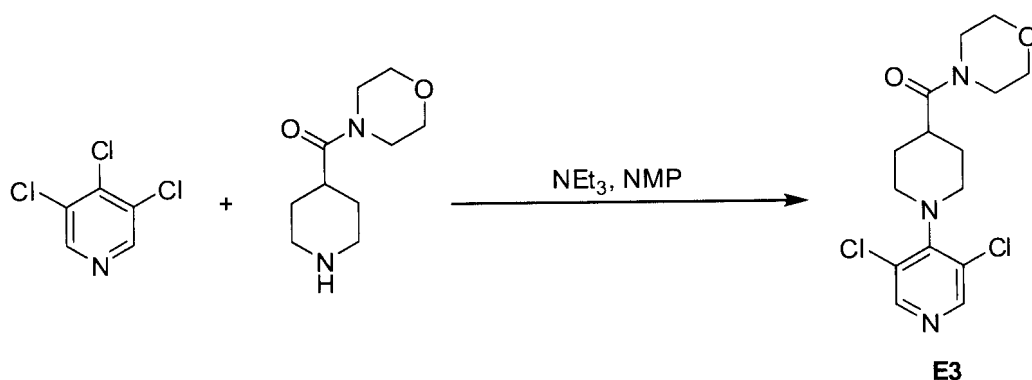
N，N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド 6（43 mg、0.27 mmol）、3，4，5-トリクロロピリジン（50 mg、0.27 mmol）、トリエチルアミン（76 μL 、0.54 mmol）及びNMP（1.5 mL）を用いて一般的手順Cに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／EtOAc、1：1）により精製し、白色固体として表題の化合物（融点 $120^\circ\text{C} \sim 122^\circ\text{C}$ ）を得た（66 mg、80%）。 ν_{max} （ CHCl_3 ）/ cm^{-1} 3026、2850、1631、1559、1140、1092、934； m/z （ESI） $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ として302.0821が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は302.0823であった。

【0254】

（実施例3：（1-（3，5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）（モルホリノ）メタノン E3）

【0255】

【化56】



10

20

30

40

50

【0256】

モルホリノ（ピペリジン-4-イル）メタノン（21mg、0.12mmol）、3,4,5-トリクロロピリジン（23mg、0.12mmol）、トリエチルアミン（32μL、0.23mmol）及びNMP（1mL）を用いて一般的手順Cに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/EtOAc、1:1）により精製し、白色固体として表題の化合物（融点172℃~174℃）を得た（15mg、35%）。 $\nu_{\max}$ (CHCl₃) / cm⁻¹ 3006、2858、1632、1559、1448、1116、1020; m/z (ESI) C₁₅H₂₀Cl₂N₃O₂として344.0927が要求されるところ、実測 [M+H]⁺は344.0929であった。

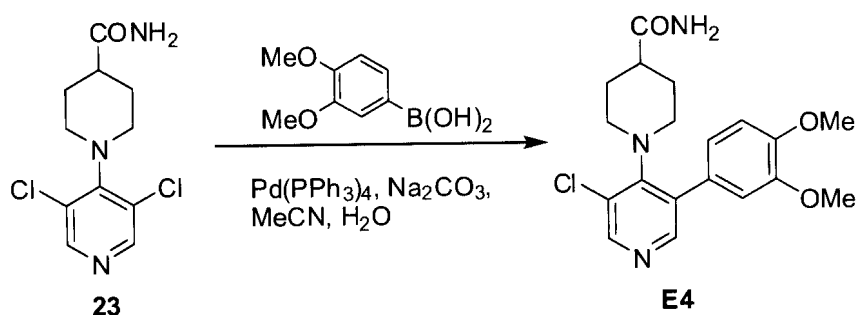
10

【0257】

（実施例4：1-（3-クロロ-5-（3,4-ジメトキシフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E4）

【0258】

【化57】



20

【0259】

[一般的手順D]

アセトニトリル（1mL）中1-（3,5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド 23（24mg、0.088mmol）、3,4-ジメトキシフェニル硼酸（19mg、0.11mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（5mg、5mol%）の混合物に、0.5Mの炭酸ナトリウム水溶液（0.25mL、0.12mmol）を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で150℃で45分加熱し、それから室温まで冷却し、SCX-2カートリッジで精製した（MeOH、その後0.5MのNH₃のMeOH溶液）。粗生成物をシリカゲルでの分取TLC（CH₂Cl₂、MeOH、10:1）により精製し、不純な表題の化合物を得た（7mg）。分取HPLC（H₂O、MeCN、90:10-10:90、30分）によるさらなる精製により、白色固体として表題の化合物を得た。LC-MS（ESI、3.5分）R_t 1.60分、 m/z 376（100%、[M+H]⁺）； m/z (ESI) C₁₉H₂₃ClN₃O₃として376.1428が要求されるところ、実測 [M+H]⁺は376.1421であった。

30

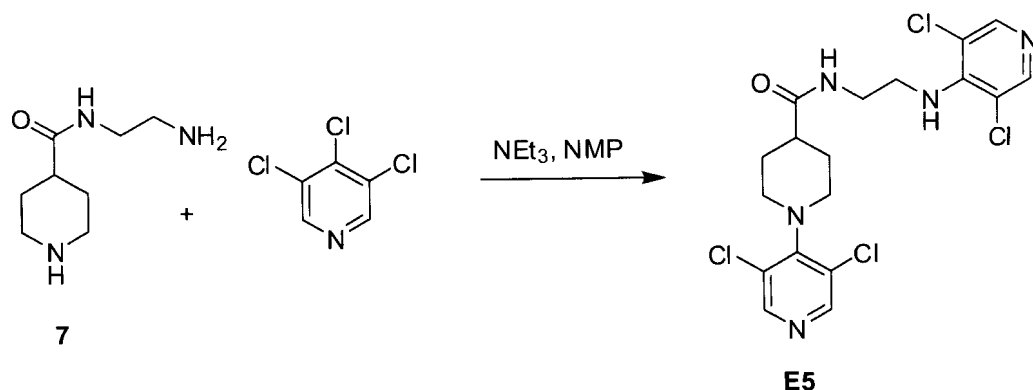
40

【0260】

（実施例5：1-（3,5-ジクロロピリジン-4-イル）-N-（2-（3,5-ジクロロピリジン-4-イルアミノ）エチル）ピペリジン-4-カルボキサミド E5）

【0261】

【化 5 8】



10

【0262】

ベンジル-N-(アミノエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド 7 (47 mg、0.27 mmol)、3,4,5-トリクロロピリジン (50 mg、0.27 mmol)、トリエチルアミン (76 μL 、0.54 mmol) 及び NMP (1.5 mL) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 157 $^{\circ}\text{C}$ ~ 159 $^{\circ}\text{C}$) を得た (81 mg、64%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm^{-1} 3013、1670、1574、1510、1231、1092; m/z (ESI) C₁₈H₂₀Cl₄N₅O として 462.0417 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 462.0421 であった。

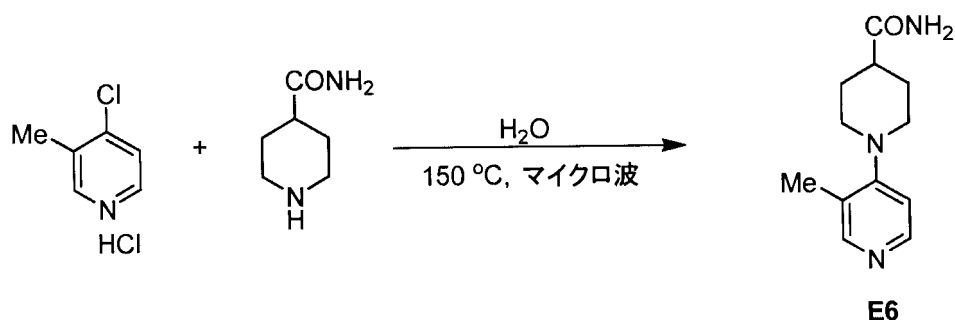
20

【0263】

(実施例 6: 4-(3-メチルピリジン-4-イル)シクロヘキサノカルボキサミド E6)

【0264】

【化 5 9】



30

【0265】

4-クロロ-3-メチルピリジン塩酸塩 (50 mg、30 mmol) 及びイソニペコタミド (0.12 g、0.91 mmol) の水溶液 (1 mL) をマイクロ波反応装置で 100 $^{\circ}\text{C}$ で 45 分加熱した。反応混合物を 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、該混合物を濾過して、Et₂O (2 $\times$ 10 mL) で洗浄し、無色の結晶性固体として表題の化合物 (融点 175 $^{\circ}\text{C}$ ~ 177 $^{\circ}\text{C}$) を得た (33 mg、49%)。 m/z (ESI) C₁₂H₁₈CN₃O として 220.1444 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 220.1445 であった。

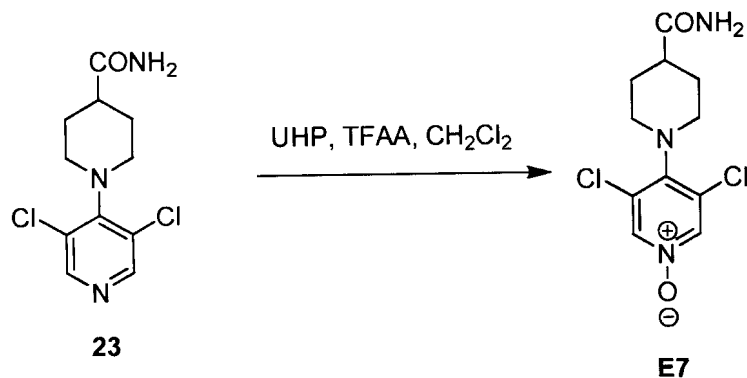
40

【0266】

(実施例 7: 4-(4-カルバモイルピペリジン-1-イル)-3,5-ジクロロピリジン-1-オキシド E7)

【0267】

【化 6 0】



10

【0268】

0℃に冷却した1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (100mg、0.36mmol)及び過酸化水素-尿素複合体 (72mg、0.77mmol)のCH₂Cl₂溶液 (2mL)に、無水トリフルオロ酢酸 (0.10mL、0.73mmol)を添加した。30分後、該溶液を室温に戻し、さらに16時間後、Na₂S₂O₅の飽和溶液 (10mL)を添加した。混合物をCH₂Cl₂ (2×20mL)で抽出し、混合有機抽出物をNaHCO₃の飽和溶液 (20mL)、飽和食塩水 (20mL)で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で溶媒を取り除いた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH、98:2)により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点130℃~133℃)を得た (20mg、19%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3026、2855、1724、1452、1273、1107。

20

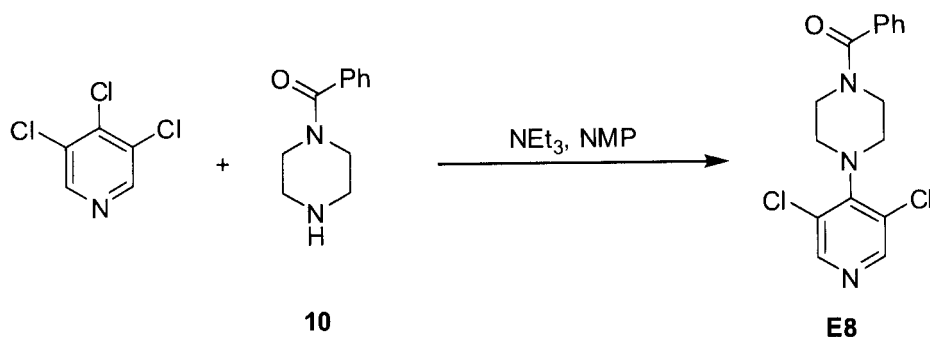
【0269】

(実施例8: (4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル) (フェニル)メタノン E8)

【0270】

【化 6 1】

30



40

【0271】

4-ベンゾイルピペラジン 10 (47mg、0.25mmol)、3,4,5-トリクロロピリジン (72mg、0.39mmol)、トリエチルアミン (0.11mL、0.78mmol)及びNMP (1.5mL)を用いて一般的手順Cに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、1:1)により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点132℃~134℃)を得た (19mg、23%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3005、1627、1435、1286、1153、1010; m/z (ESI) C₁₆H₁₆Cl₃N₃Oとして336.0665が要求されるところ、実測 [M+H]⁺は336.0661であった。

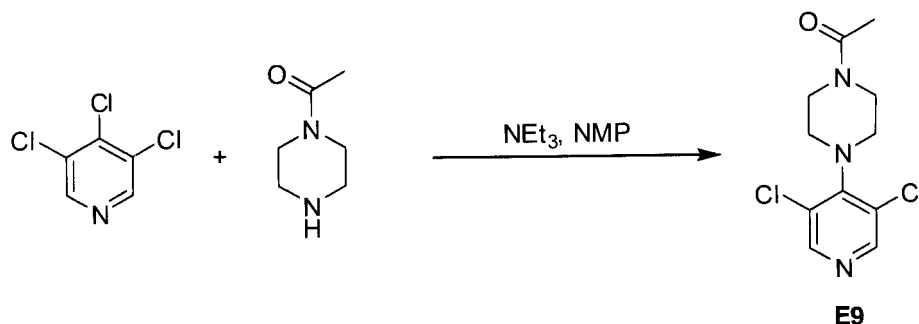
50

【0272】

(実施例9：1-(4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン E9)

【0273】

【化62】



10

【0274】

アセチルピペラジン(35mg、0.27mmol)、3,4,5-トリクロロピリジン(50mg、0.27mmol)、トリエチルアミン(0.76μL、0.54mmol)及びNMP(1.5mL)を用いて一般的手順Cに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc、1:1)により精製し、白色固体として表題の化合物(融点144℃~146℃)を得た(18mg、24%)。
 $\nu_{\max}$ (CHCl₃)/cm⁻¹ 3008、2909、2856、1638、1558、1470、1441、1282、1240、1152、1098; m/z (ESI) C₁₁H₁₄Cl₂N₃Oとして274.0508が要求される場所、実測 [M+H]⁺は274.0513であった。

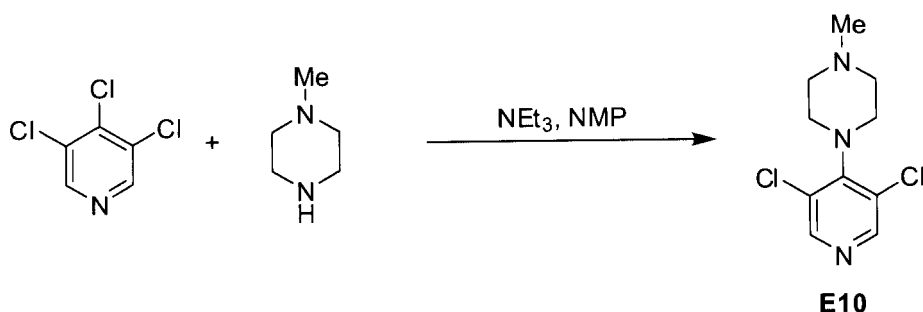
20

【0275】

(実施例10：1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-メチルピペラジン E10)

【0276】

【化63】



30

40

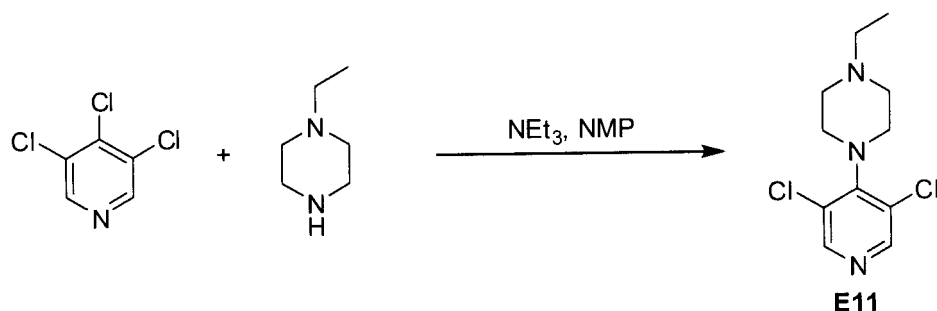
【0277】

N-メチルピペラジン(27mg、0.27mmol)、3,4,5-トリクロロピリジン(50mg、0.27mmol)、トリエチルアミン(0.76μL、0.54mmol)及びNMP(1.5mL)を用いて一般的手順Cに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc、1:1)により精製し、無色の油として表題の化合物を得た(44mg、65%)。
 $\nu_{\max}$ (CHCl₃)/cm⁻¹ 2942、2849、2803、1558、1449、1289、1151; m/z (ESI) C₁₀H₁₄Cl₂N₃として246.0559が要求される場所、実測 [M+H]⁺は246.0560であった。

【0278】

50

(実施例 11 : 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-エチルピペラジン
E 11)
【0279】
【化64】



10

20

【0280】

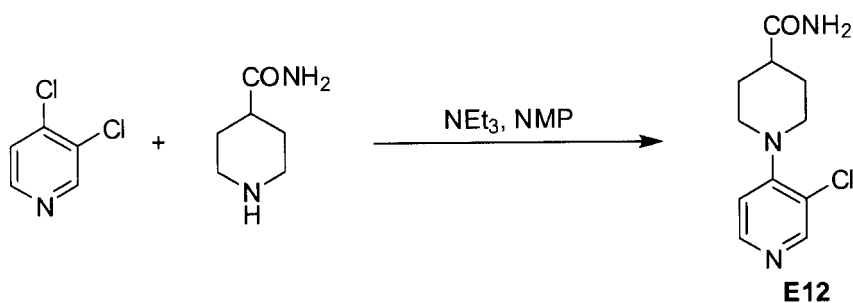
N-エチルピペラジン (31 mg、0.27 mmol)、3, 4, 5-トリクロロピリジン (50 mg、0.27 mmol)、トリエチルアミン (0.76 μ L、0.54 mmol) 及び NMP (1.5 mL) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製し、無色の油として表題の化合物を得た (47 mg、66%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm^{-1} 2975、2820、1559、1448、1245、1151、957; m/z (ESI) C₁₁H₁₆Cl₂N₃ として 260.0716 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 260.0719 であった。

【0281】

(実施例 12 : 1-(3-クロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド
E 12)

【0282】

【化65】



30

【0283】

イソニペコタミド (43 mg、0.34 mmol)、3, 4-ジクロロピリジン (50 mg、0.34 mmol)、トリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) 及び NMP (1.5 mL) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、1:1) により精製し、無色の油として表題の化合物 (融点 210°C ~ 212°C) を得た (18 mg、22%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm^{-1} 2360、2342、1653、1581、1382、1223、1135、1041; m/z (ESI) C₁₁H₁₅ClN₃O として 240.0898 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 240.0899 であった。

40

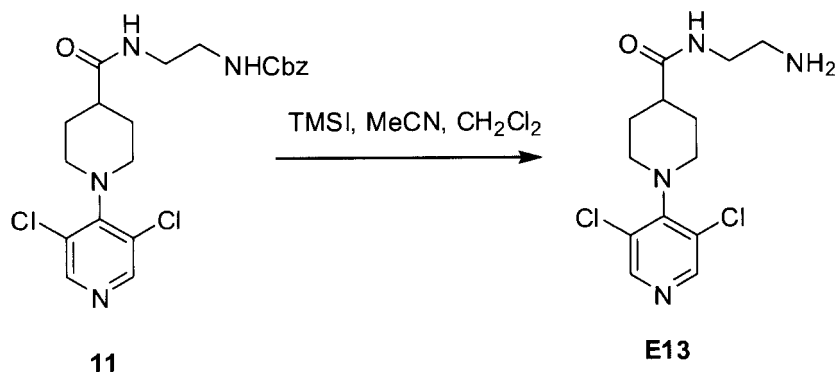
【0284】

(実施例 13 : N-(2-アミノエチル)-1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E 13)

50

【0285】

【化66】



10

【0286】

0℃に冷却したベンジル-2-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド)エチルカルバメート 11 (0.45 g、1.0 mmol) のアセトニトリル及びジクロロメタン溶液 (1:1 混合、40 mL) に、ヨウ化トリメチルシリル (0.57 mL、4.0 mmol) を添加した。60分攪拌した後、該溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂/MeOH、98:2) により精製し、無色の油として表題の化合物を得た (193 mg、61%)。ν_{max} (CHCl₃)/cm⁻¹ 3002、2853、1663、1559、1512、1457、1264、1146; m/z (ESI) C₁₃H₁₉Cl₂N₄Oとして317.0930が要求される場所、実測 [M+H]⁺は317.0928であった。

20

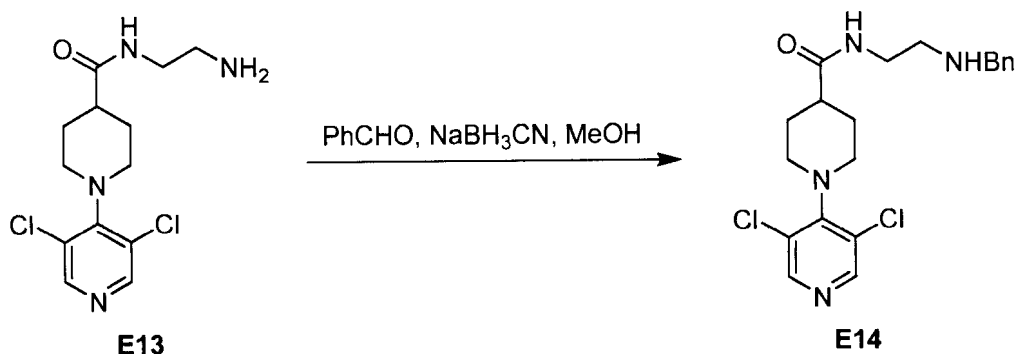
【0287】

(実施例14: N-(2-(ベンジルアミノ)エチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E14)

【0288】

【化67】

30



40

【0289】

N-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E13 (50 mg、0.16 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に、ベンズアルデヒド (16 μL、0.16 mmol) を添加した。2時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.32 mmol) を添加し、混合物をさらに20時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (20 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂/MeOH、9:1) により精製し、無色の油として表題の化合物を得た (19 mg、30%)。ν_{max} (CHCl₃)/cm⁻¹ 3015、2850、16

50

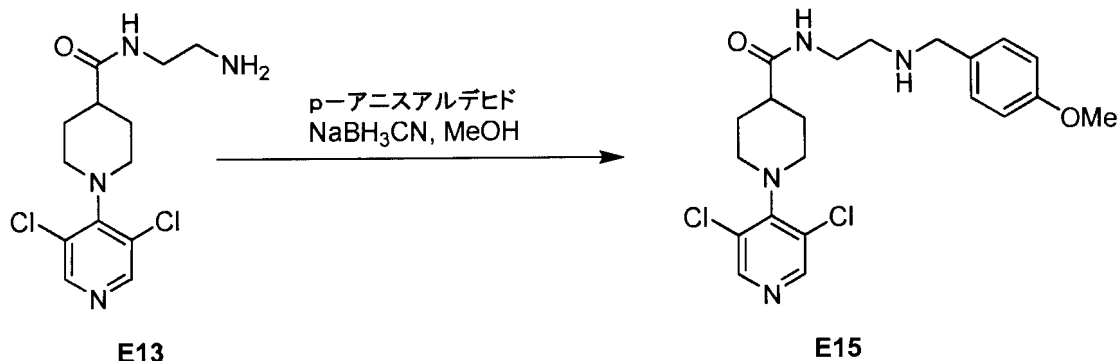
59、1558、1512、1236、1146、1036、934； m/z (ESI) $C_{20}H_{25}Cl_2N_4O$ として407.1400が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は407.1401であった。

【0290】

(実施例15：1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-N-(2-(4-メトキシベンジルアミノ)エチル)ピペリジン-4-カルボキサミド E15)

【0291】

【化68】



【0292】

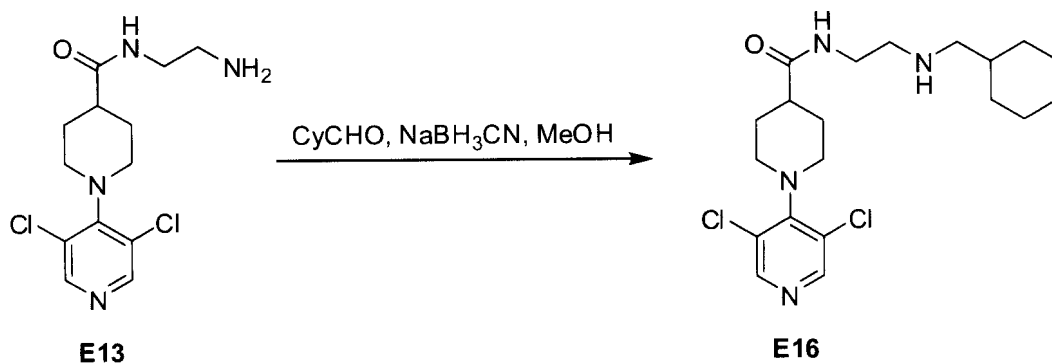
N-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E13 (50 mg、0.16 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に、アニスアルデヒド (19 μ L、0.16 mmol) を添加した。2時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.32 mmol) を添加し、混合物をさらに20時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (20 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH_2Cl_2 、MeOH、9:1) により精製し、無色の油として表題の化合物を得た (13 mg、19%)。 ν_{max} ($CHCl_3$) / cm^{-1} 3008、2839、1660、1513、1249、1174、1036； m/z (ESI) $C_{21}H_{27}Cl_2N_4O_2$ として437.1506が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は437.1508であった。

【0293】

(実施例16：N-(2-(クロロヘキシルメチルアミノ)エチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E16)

【0294】

【化69】



【0295】

N-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E13 (50 mg、0.16 mmol) の MeOH 溶液 (5 mL) に、シクロヘキサンカルバルデヒド (19 μ L、0.16 mmol) を添加した。2 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.32 mmol) を添加し、混合物をさらに 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (20 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、9:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 174 °C ~ 177 °C) を得た (15 mg、23%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 2932、2856、1665、1558、1457、1236、1146、1037; m/z (ESI) C₂₀H₃₁Cl₂N₄O として 413.1869 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 413.1875 であった。

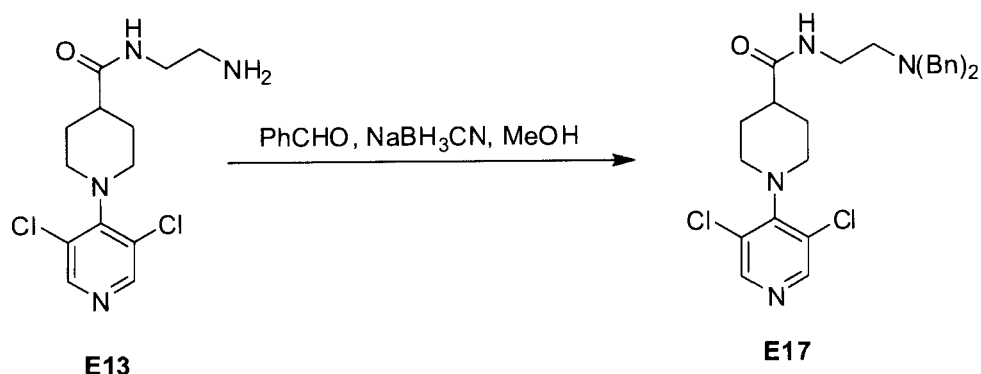
10

【0296】

(実施例 17: N-(2-(ジベンジルアミノ)エチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E17)

【0297】

【化70】



20

【0298】

30

N-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E13 (20 mg、0.060 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に、ベンズアルデヒド (19 μ L、0.19 mmol) を添加した。45 分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (12 mg、0.19 mmol) を添加し、混合物をさらに 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (20 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、9:1) により精製し、白色固体 (融点 147 °C ~ 149 °C) として表題の化合物を得た (14 mg、54%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3007、2837、1658、1558、1509、1457、1146; m/z (ESI) C₂₇H₃₁Cl₂N₄O として 497.1869 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 497.1872 であった。

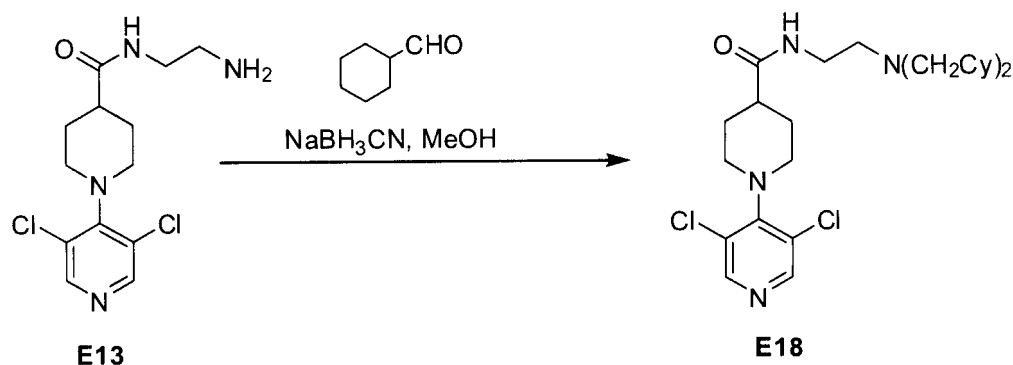
40

【0299】

(実施例 18: N-(2-(ビス(シクロヘキシルメチル)アミノ)エチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E18)

【0300】

【化 7 1】



10

【0301】

N-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E13 (20 mg、0.060 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に、シクロヘキサンカルバルデヒド (23 μ L、0.19 mmol) を添加した。30 分撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (12 mg、0.19 mmol) を添加し、混合物をさらに 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を EtOAc (20 mL) 中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、9:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 236 °C ~ 238 °C) を得た (28 mg、87%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 2926、2852、1656、1510、1384、1099; m/z (ESI) C₂₇H₄₂Cl₂N₄O として 509.2808 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 509.2808 であった。

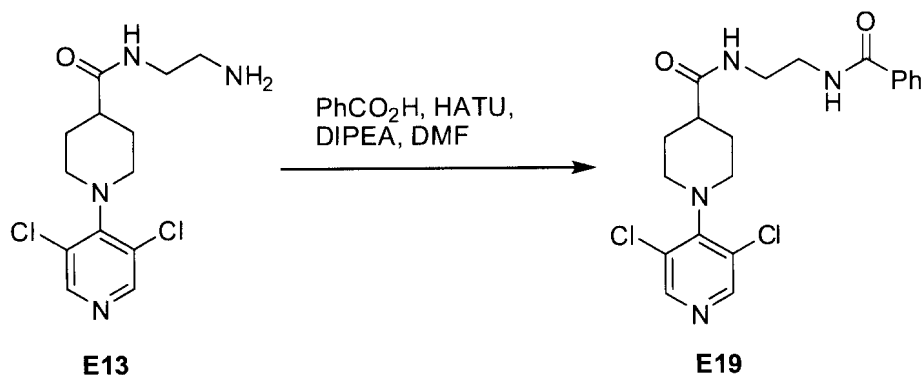
20

【0302】

(施例 19: N-(2-ベンズアミドエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E19)

【0303】

【化 7 2】



40

【0304】

N-(2-アミノエチル)-1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E13 (50 mg、0.16 mmol)、安息香酸 (23 mg、0.19 mmol) 及び HATU (72 mg、0.19 mmol) の DMF 溶液 (1 mL) に、DIPEA (82 μ L、0.47 mmol) を添加した。16 時間後、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 mL)、クエン酸の飽和溶液 (50 mL)、水 (50 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、9:1) により精製し

50

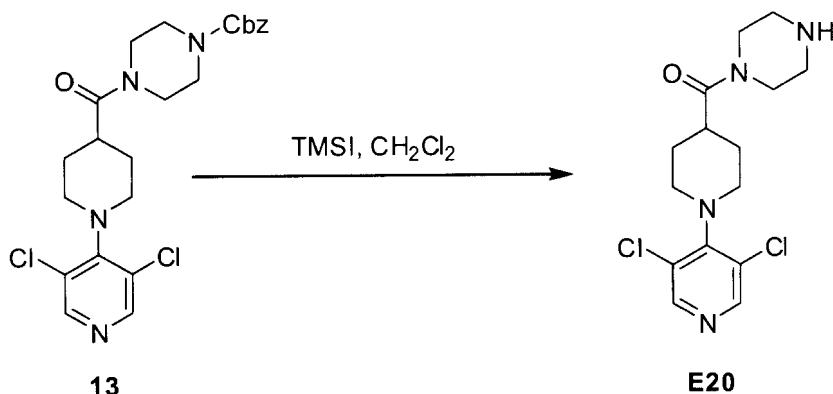
、白色固体として表題の化合物（融点 $209^{\circ}\text{C} \sim 211^{\circ}\text{C}$ ）を得た（ 24mg 、 36% ）。
 ν_{max} (CHCl_3) / cm^{-1} 3029、3006、1656、1523、1385、1228、1017； m/z (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}_2$ として 443.1012 が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ は 443.1013 であった。

【0305】

（実施例 20：（1-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）
 （ピペラジン-1-イル）メタノン E20）

【0306】

【化 7 3】



【0307】

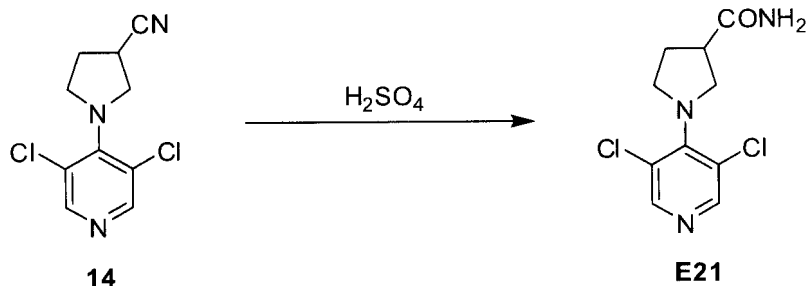
0°C に冷却したベンジル-4-（1-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニル）ピペラジン-1-カルボキシレート 13（ 40mg 、 0.080mmol ）の DCM 溶液（ 1mL ）に、ヨウ化トリメチルシリル（ $24\mu\text{L}$ 、 0.16mmol ）を添加し、溶液をこの温度で 90 分攪拌した後、ヨウ化トリメチルシリル（ $48\mu\text{L}$ 、 0.32mmol ）を添加し、混合物を室温に戻した。さらに 45 分攪拌した後、溶媒を減圧下で濃縮し、粗生成物を SCX-2 カートリッジでのクロマトグラフィ（ MeOH 、その後 0.5M の NH_3 の MeOH 溶液）により精製し、黄色の固体として表題の化合物（融点 $256^{\circ}\text{C} \sim 258^{\circ}\text{C}$ ）を得た（ 27mg 、 94% ）。 m/z (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{NaO}$ として 365.0906 が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ は 365.0909 であった。

【0308】

（実施例 21：1-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）ピロリジン-3-カルボキサミド E21）

【0309】

【化 7 4】



【0310】

1-（3, 5-ジクロロピリジン-4-イル）ピロリジン-3-カルボニトリル 14（ 83mg 、 0.34mmol ）の硫酸溶液（ 3mL ）を 90 分攪拌し、それから氷水（ 100g ）に注いだ。2 M の水酸化ナトリウムの溶液の添加により混合物を塩基性にし、

EtOAc (2×50 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、白色固体として表題の化合物 (融点 161℃～163℃) を得た (65 mg、73%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3053、2985、1689、1558、1465; m/z (ESI) C₁₀H₁₂Cl₂N₃O として 260.0352 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 260.0355 であった。

【0311】

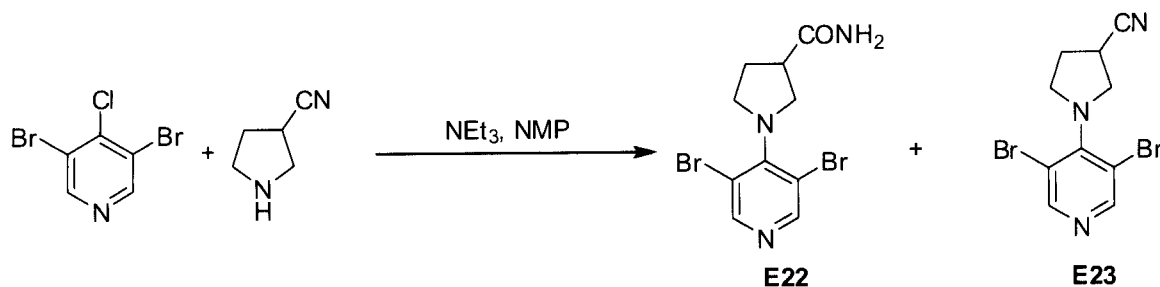
(実施例 22: 1-(3, 5-ジブロモピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド E22、及び

実施例 23: 1-(3, 5-ジブロモピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル E23)

10

【0312】

【化 75】



20

【0313】

3, 5-ジブロモ-4-クロロピリジン (71 mg、0.26 mmol)、3-シアノピロリジン (25 mg、0.26 mmol)、NMP (3 mL) 及びトリエチルアミン (72 μL、0.52 mmol) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、99:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 E22 (融点 159℃～161℃) を得た (9 mg、10%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3022、3008、1678、1591、1446、1235; m/z (ESI) C₁₀H₁₂Br₂N₃O として 347.9342 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 347.9339 であった。

30

【0314】

この精製手順により、無色の油として 1-(3, 5-ジブロモピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル E23 も単離した (13 mg、15%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3014、2988、2246、1731、1451、1374、1248、1045、1016; m/z (ESI) C₁₀H₁₀Br₂N₃ として 329.9236 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 329.9238 であった。

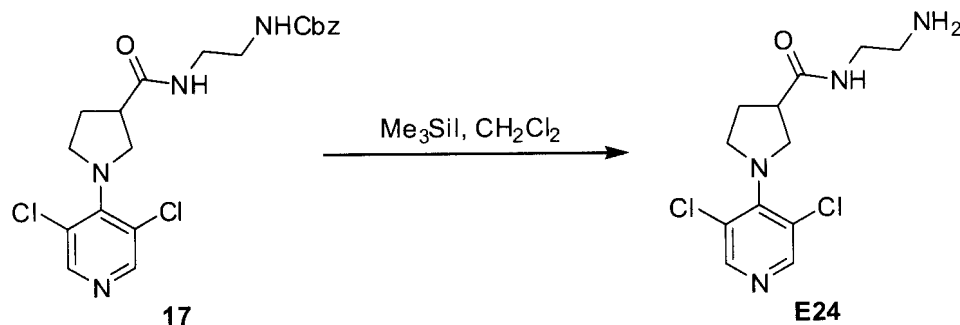
【0315】

(実施例 24: (R, S)-1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-ピロリジン-3-カルボン酸 (2-アミノ-エチル)-アミド E24)

40

【0316】

【化 7 6】



10

【0 3 1 7】

0℃に冷却した(R, S) - (2 { [1 - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - カルボニル] - アミノ } - エチル) - カルバミン酸ベンジルエステル 17 (50 mg、0.11 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に、ヨードトリメチルシラン (66 μL、0.46 mmol) を添加した。この温度で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をSCX-2カートリッジ (MeOH、その後0.5 MのNH₃のMeOH溶液) で精製し、無色の油として表題の化合物を得た (16 mg、46%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3014、1731、1664、1559、1519、1465、1248、1046; m/z (ESI) C₁₂H₁₆Cl₂N₄NaOとして325.0593が要求される場所、実測 [M+Na]⁺は325.0595であった。

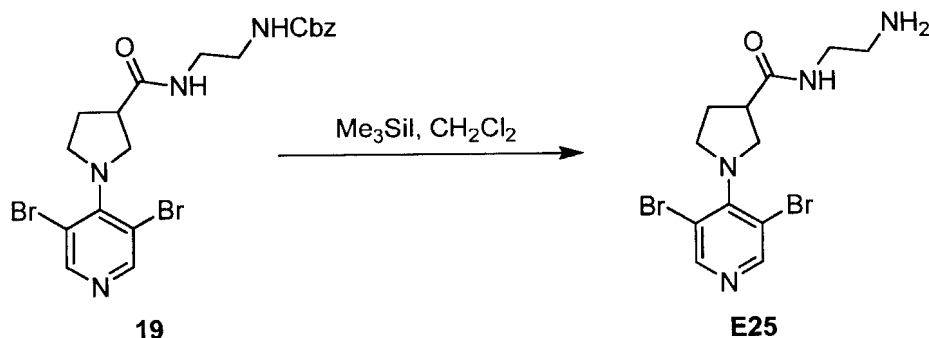
20

【0 3 1 8】

(実施例 25: 1 - (3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド E25)

【0 3 1 9】

【化 7 7】



30

【0 3 2 0】

0℃に冷却したベンジル - 2 - (1 - (3, 5 - ジブロモピリジン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド) エチルカルバメート 19 (65 mg、0.12 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に、ヨードトリメチルシラン (70 μL、0.49 mmol) を添加した。この温度で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をSCX-2カートリッジで精製し (MeOH、その後0.5 MのNH₃のMeOH溶液)、無色の油として表題の化合物を得た (40 mg、83%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3022、2871、1664、1556、1450、1399; m/z (ESI) C₁₂H₁₆Br₂N₄NaOとして412.9583が要求される場所、実測 [M+H]⁺は412.9582であった。

40

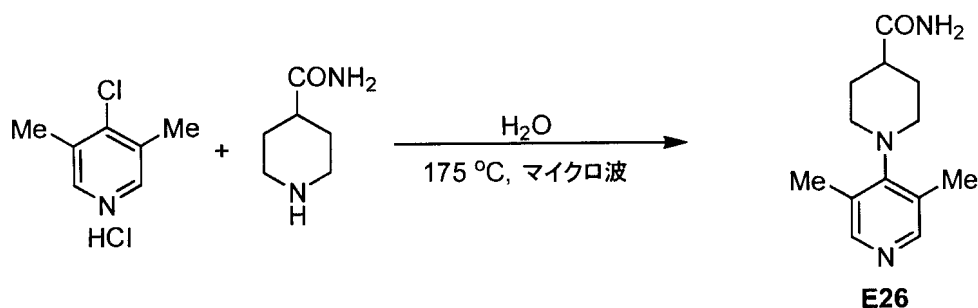
【0 3 2 1】

(実施例 26: 4 - (3, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド E26)

50

【0322】

【化78】



10

【0323】

4-クロロ-3,5-ジメチルピリジン塩酸塩 (0.10 g、0.56 mmol) 及びイソニペコタミド (0.22 mg、1.7 mmol) の水溶液 (1.5 mL) をマイクロ波反応装置で 175 °C で 60 分加熱した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。混合有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、95 : 5) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (5 mg、4%)、*m/z* 234 (100%、[M+H]⁺) ; *m/z* (ESI) C₁₃H₂₀N₃O として 234.1601 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 234.1600 であった。

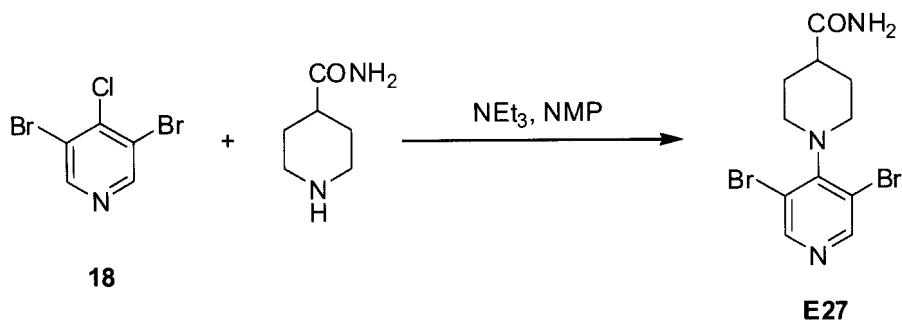
20

【0324】

(実施例 27 : 1-(3,5-ジブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキسامイド E27)

【0325】

【化79】



30

【0326】

3,5-ジブロモ-4-クロロピリジン 18 (50 mg、0.18 mmol)、イソニペコタミド (24 mg、0.18 mmol)、NMP (2 mL) 及びトリエチルアミン (51 µL、0.37 mmol) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、9 : 1) により精製し、淡黄色の固体として表題の化合物 (融点 158 °C ~ 160 °C) を得た (29 mg、43%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3053、2985、1687、1591 ; *m/z* (ESI) C₁₁H₁₄Br₂N₃O として 361.9498 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 361.9500 であった。

40

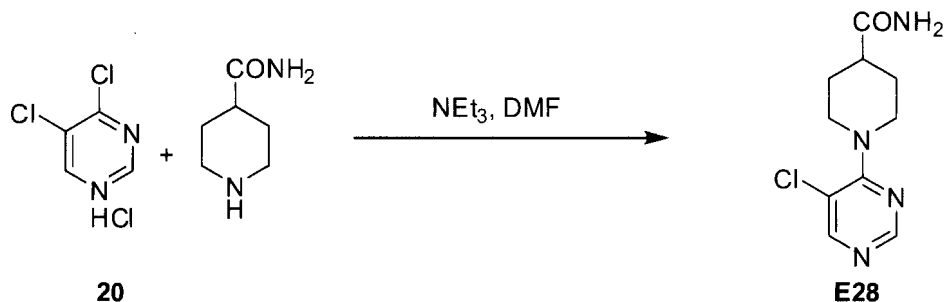
【0327】

(実施例 28 : 1-(5-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキسامイド E28)

【0328】

50

【化 8 0】



10

【0329】

4, 5-ジクロロピリミジン塩酸塩 20 (0.20 g、1.1 mmol) の DMF 溶液 (4 mL) に、トリエチルアミン (1.5 mL、10 mmol) を添加した。30 分攪拌した後、イソニペコタミド (0.42 mg、3.3 mmol) の DMF 溶液 (4 mL) を添加し、混合物を室温でさらに 16 時間攪拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、グラジエント 98 : 2 → 96 : 4) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 201 °C ~ 202 °C) を得た (51 mg、20%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3023、3014、1724、1682、1448、1360、1219、1037 ; m/z (ESI) C₁₀H₁₄N₄O として 241.0851 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 241.0851 であった。

20

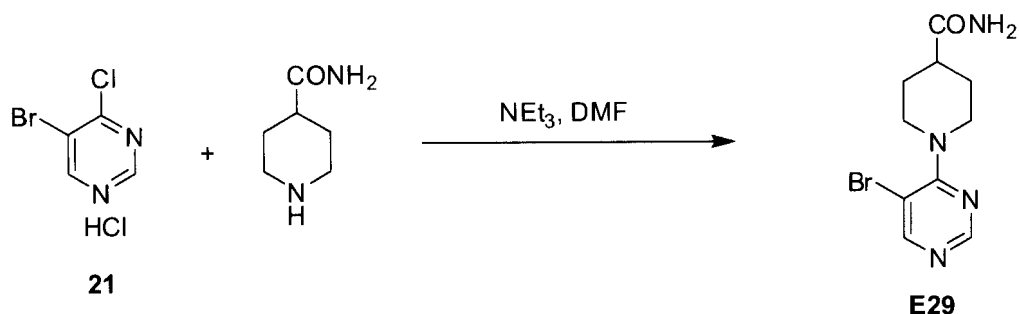
【0330】

(実施例 29 : 1 - (5-ブロモピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E29)

【0331】

【化 8 1】

30



【0332】

5-ブロモ-4-クロロピリミジン塩酸塩 21 (0.10 g、0.36 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に、トリエチルアミン (0.51 mL、3.6 mmol) を添加した。30 分攪拌した後、イソニペコタミド (0.14 g、1.1 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) を添加し、混合物を室温でさらに 16 時間攪拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、98 : 2) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点 188 °C ~ 190 °C) を得た (60 mg、58%)。ν_{max} (CHCl₃) / cm⁻¹ 3012、2853、1682、1566、1447、1359、1144、1017、

40

50

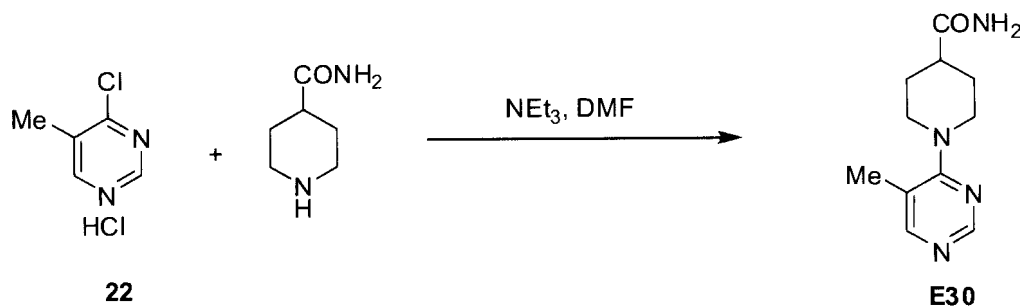
950; m/z (ESI) $C_{10}H_{14}BrN_4O$ として285.0346が要求される
ところ、実測 $[M+H]^+$ は285.0344であった。

【0333】

(実施例30: 1-(5-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E30)

【0334】

【化82】



10

【0335】

5-メチル-4-クロロピリミジン塩酸塩 22 (75 mg、0.45 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に、トリエチルアミン (0.63 mL、4.5 mmol) を添加した。15分攪拌した後、イソニペコタミド (64 mg、0.50 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) を添加し、混合物を室温でさらに20時間攪拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、グラジエント98:2-9:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (融点182℃~184℃) を得た (25 mg、25%)。 ν_{max} (CHCl₃) / cm^{-1} 3024、1678、1581、1439、1359、1147、948; m/z (ESI) $C_{11}H_{17}N_4O$ として221.1397が要求される
ところ、実測 $[M+H]^+$ は221.1394であった。

20

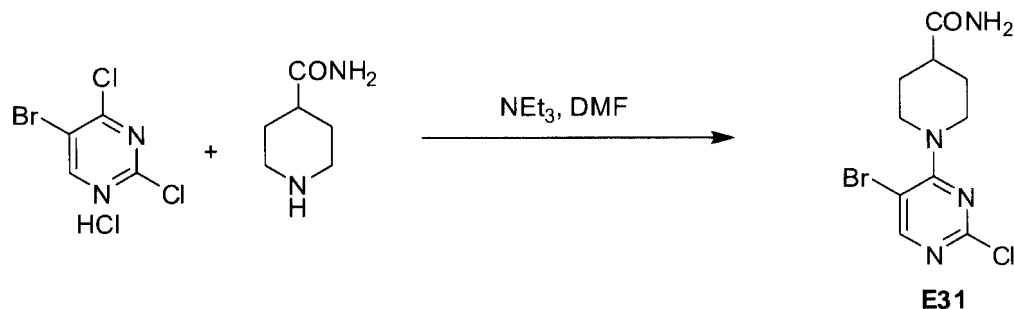
30

【0336】

(実施例31: 1-(5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E31)

【0337】

【化83】



40

【0338】

5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (0.11 g、0.50 mmol) 及びイソニペコタミド (77 mg、0.60 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に、トリエチルアミン (77 μ L、0.55 mmol) を添加し、混合物を室温で4.5時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL)

50

で抽出した。混合有機抽出物を水（10 mL）、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ CH_2Cl_2 、 MeOH 、98：2）により精製し、白色固体として表題の化合物を得た（174 mg、95%）。 m/z （ESI） $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{NaO}$ として340.9775が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は340.9776であった。

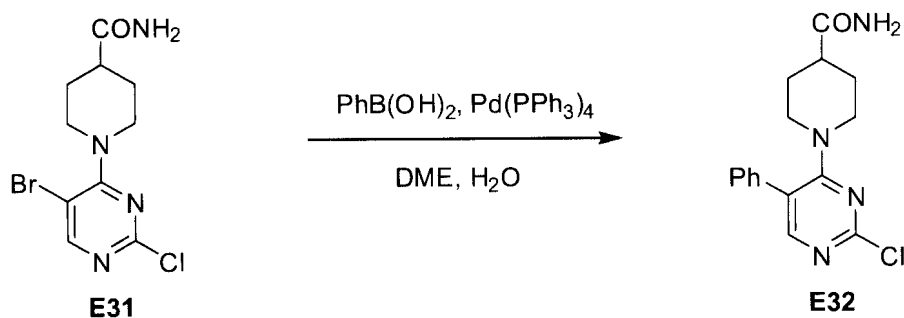
【0339】

（実施例32：1-（2-クロロ-5-フェニルピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E32）

【0340】

10

【化84】



20

【0341】

1-（5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E31（0.10 g、0.31 mmol）、ベンゼンボロン酸（46 mg、0.38 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（20 mg、5 mmol%）のDME溶液（8 mL）に、0.5 Mの炭酸ナトリウムの溶液を添加した。混合物を22時間加熱還流した後、室温まで冷却し、SCX-2カートリッジ（ MeOH 、その後0.5 Mの NH_3 の MeOH 溶液）で精製した。粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィ（ CH_2Cl_2 、 MeOH 、98：2）により精製し、白色固体として表題の化合物を得た（58 mg、59%）。 m/z 317（100%、 MH^+ ）； m/z （ESI） $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}$ として317.1165が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は317.1161であった。

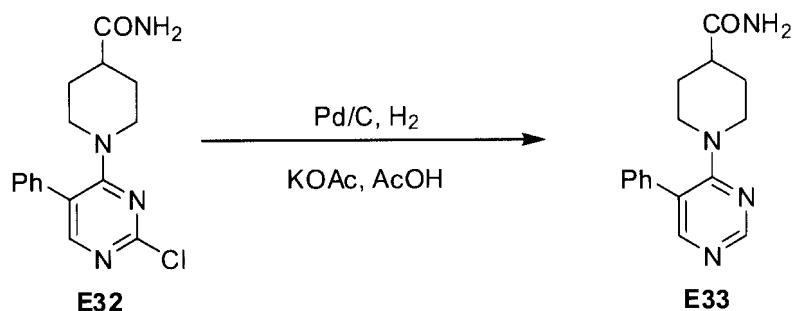
30

【0342】

（実施例33：1-（5-フェニルピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E33）

【0343】

【化85】



40

【0344】

酢酸（2 mL）中1-（2-クロロ-5-フェニルピリミジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E32（35 mg、0.11 mmol）、酢酸カリウム（22 m

50

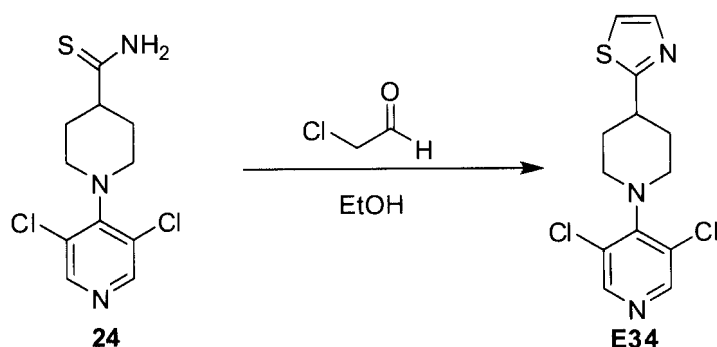
g、0.22 mmol) 及び 10 wt % パラジウム炭素 (3.5 mg) の混合物を水素雰囲気下 (1 atm) で 18 時間攪拌した。該混合物をセライトで濾過し、AcOH (2 × 10 mL) で洗浄して、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂/MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (9 mg、29%)。m/z 283 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₆H₁₉N₄O として 283.1553 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 283.1549 であった。

【0345】

(実施例 35: 2-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)チアゾール E34)

【0346】

【化 86】



【0347】

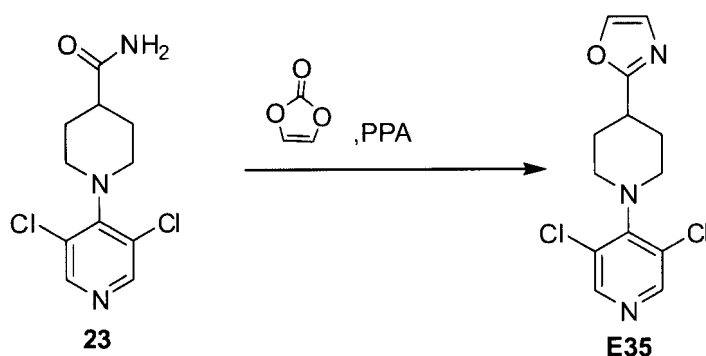
1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボチオアミド 24 (23 mg、0.079 mmol) のエタノール溶液 (2 mL) に、クロロアセトアルデヒド (50 wt % の H₂O 溶液) (0.26 mL、0.16 mmol) を添加し、混合物を 17 時間加熱還流した。該混合物を濃縮し、クロロホルム (10 mL) を残渣に添加した。溶液を水 (10 mL) で洗浄し、クロロホルム (10 mL) で抽出した。混合有機抽出物を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、褐色の油を得た (40 mg)。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1、その後ヘキサン、EtOAc、1:1) により精製し、淡褐色固体として表題の化合物を得た (5 mg、20%)。LC-MS (ESI) R_t 2.79 分、m/z 314 (100%、M⁺)。

【0348】

(実施例 35: 2-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)オキサゾール E35)

【0349】

【化 87】



10

20

30

40

50

【0350】

80℃の1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド23(0.10g、0.36mmol)のポリリン酸溶液(5mL)に、ビニレンカーボネート(35mg、0.40mmol)を添加した。混合物を170℃で4時間加熱し、室温まで冷却し、水(200mL)に注いだ。該混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、混合有機抽出物を水(100mL)、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(50mL)、水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、無色の油を得た(12mg)。粗生成物をシリカゲルでの分取TLC(CH₂Cl₂、MeOH、10:1、その後ヘキサン、EtOAc、1:1)により精製し、白色固体として表題の化合物を得た(13mg、12%)。LC-MS(ESI)R_t 2.66分、m/z 298(100%、M⁺)；m/z(ESI)C₁₃H₁₄Cl₂N₃Oとして298.0508が要求される場所、実測[M+H]⁺は298.0507であった。

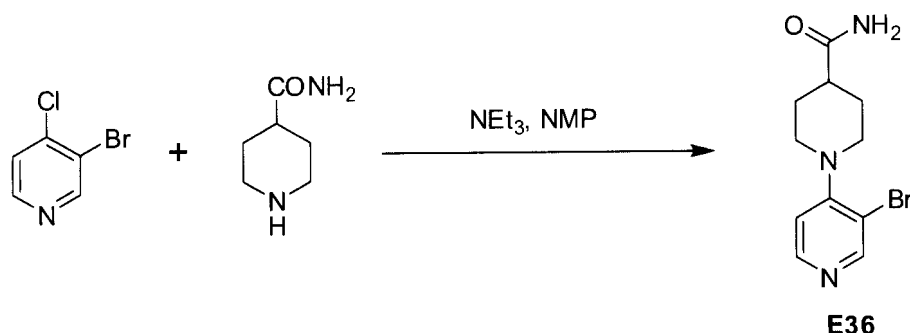
10

【0351】

(実施例36：1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドE36)

【0352】

【化88】



20

【0353】

3-ブロモ-4-クロロピリジン(0.10g、0.52mmol)、イソニペコタミド(67mg、0.52mmol)、NMP(2mL)及びトリエチルアミン(0.14mL、1.0mmol)を用いて一般的手順Cに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(CH₂Cl₂、MeOH、グラジエント99:1から95:5)により精製し、白色固体として表題の化合物を得た(49mg、33%)。LC-MS(ESI)R_t 0.80分、m/z 284(100%、[M+H]⁺)；m/z(ESI)C₁₁H₁₅BrN₃Oとして284.0393が要求される場所、実測[M+H]⁺は284.0392であった。

30

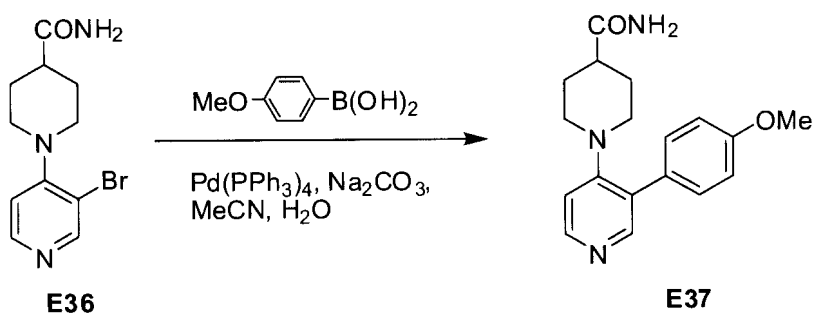
【0354】

(実施例37：1-(3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドE37)

40

【0355】

【化 8 9】



10

【0356】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (50 mg、0.17 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (32 mg、0.21 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (10 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1.2 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.49 mL、0.25 mmol) を用いて、反応時間を 50 分間のとして一般的手順 D (実施例 4 を参照されたい) に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、グラジエント 97:3-95:5) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (49 mg、89%)。LC-MS (ESI) R_t 1.28 分、m/z 312 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₈H₂₂N₃O₂ として 312.1706 が要求されるどころ、実測 [M+H]⁺ は 312.1705 であった。

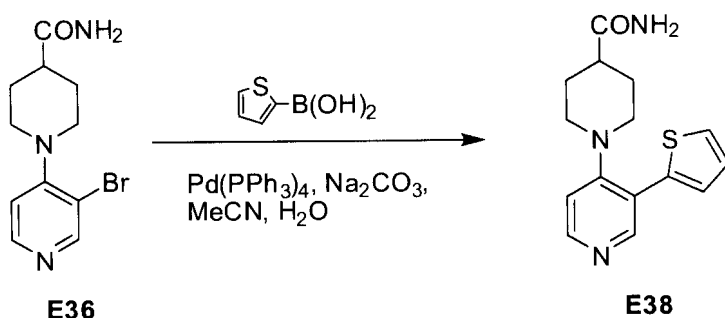
20

【0357】

(実施例 38: 1-(3-(チオフェン-2-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E38)

【0358】

【化 9 0】



30

【0359】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (25 mg、0.088 mmol)、チオフェン-2-ボロン酸 (13 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として、一般的手順 D (実施例 4 を参照されたい) に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (23 mg、91%)。LC-MS (ESI) R_t 1.17 分、m/z 288 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₅H₁₈N₃OS として 288.1165 が要求されるどころ、実測 [M+H]⁺ は 288.1163 であった。

40

【0360】

50

【化 9 1】



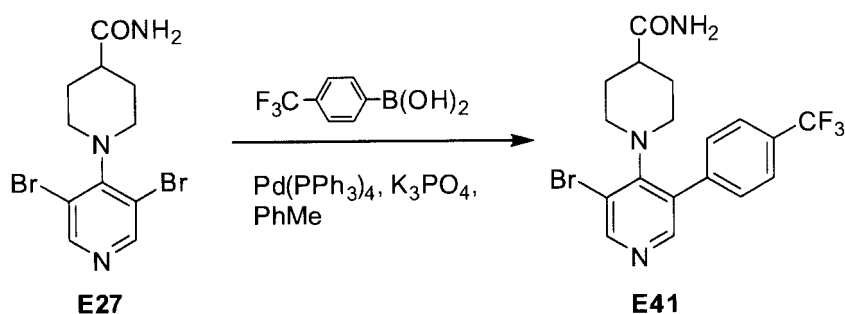
20

30

40

【 0 3 6 6 】

【化 9 2】



10

【0367】

1-(3,5-ジブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E27 (50 mg、0.14 mmol)、4-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (0.11 g、0.56 mmol) 及びリン酸カリウム (0.20 g、0.96 mmol) のトルエン溶液 (4 mL) に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (18 mg、10 mol%) を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で 170℃ で 60 分加熱し、それからそれを炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL) に注いだ。該混合物を EtOAc (2×20 mL) で抽出し、混合有機抽出物を水 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、98:2) により精製し、分取 HPLC (H₂O、MeCN、30 分かけてグラジエント 90:10 から 10:90) によりさらに精製した (11 mg、9%)。m/z (ESI) C₁₈H₁₈BrF₃N₃O として 428.0580 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 428.0574 であった。

20

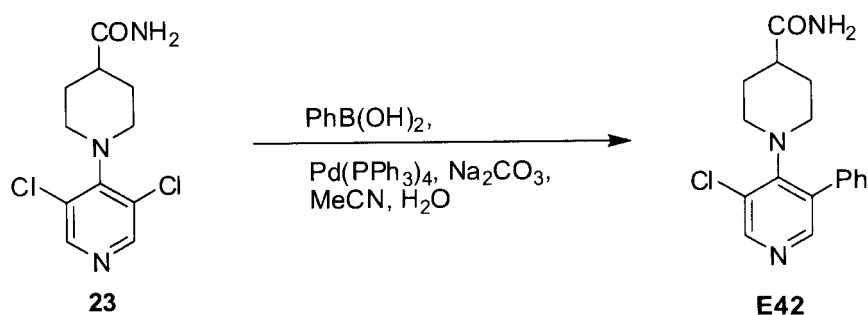
【0368】

(実施例 42: 1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E42)

【0369】

【化 9 3】

30



40

【0370】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E23 (24 mg、0.088 mmol)、ベンゼンボロン酸 (13 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D (実施例 4 を参照されたい) に従った。粗生成物を分取 HPLC (H₂O、MeCN、30 分かけてグラジエント 90:10 から 10:90) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (6 mg、22%)。LC-MS (ESI) R_t 1.63 分、m/z 316 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₇H₁₈ClN₃NaO として 338.1031 が要求され

50

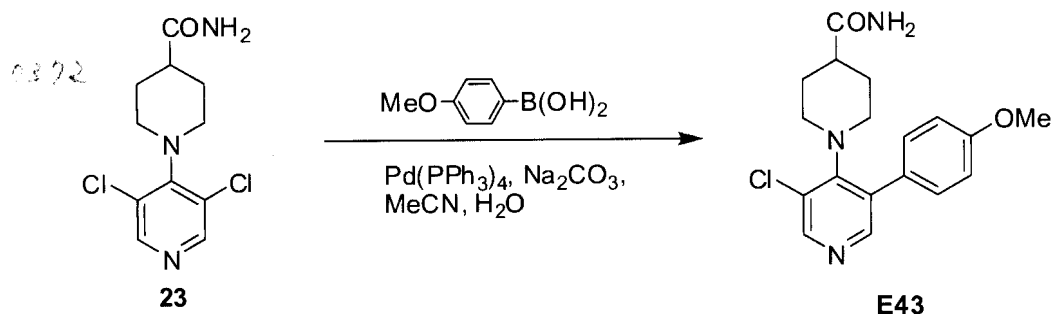
るところ、実測 $[M+N a]^+$ は 338.1030 であった。

【0371】

(実施例 43: 1-(3-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E43)

【0372】

【化94】



10

【0373】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (24 mg、0.088 mmol)、4-メトキシベンゼンボロン酸 (16 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D (実施例 4 を参照されたい) に従った。粗生成物を分取 HPLC (CH₃CN、H₂O、23:77) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (9 mg、30%)。LC-MS (ESI) R_t 1.67 分、m/z 346 (100%、 $[M+H]^+$) ; m/z (ESI) C₁₈H₂₁ClN₃O₂ として 346.1317 が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は 346.1317 であった。

20

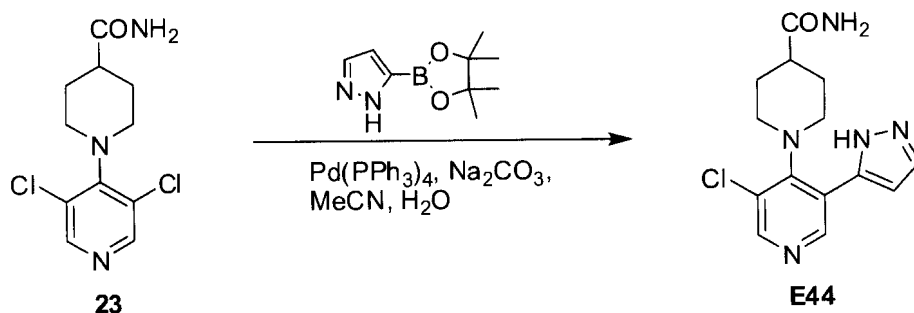
【0374】

(実施例 44: 1-(3-クロロ-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E44)

30

【0375】

【化95】



40

【0376】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (24 mg、0.088 mmol)、1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (19 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D (実施例 4 を参照されたい) に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (18 mg、

50

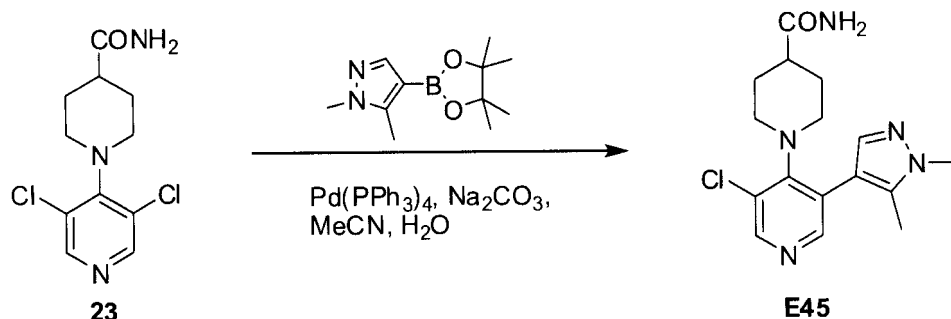
67%)。LC-MS (ESI) R_t 1.06分、 m/z 306 (100%、 $[M+H]^+$) ; m/z (ESI) $C_{14}H_{17}ClN_5O$ として306.1116が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は306.1114であった。

【0377】

(実施例45：1-(3-クロロ-5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E45)

【0378】

【化96】



10

【0379】

〔一般的手順E〕

20

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (75mg、0.27mmol)、1,5-ジメチル-4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル (76mg、0.34mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16mg、5mol%) のアセトニトリル懸濁液 (3mL) に、0.5Mの炭酸ナトリウムの溶液 (0.77mL、0.38mmol) を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で150℃で45分加熱した。冷却したら、反応物を真空下で濃縮し、シリカに充填して乾燥させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂、EtOH、97:3-80:20、b.i.o.t.a.g.e 25+S) により精製し、無色透明な油として表題の化合物を得た (24mg、26%)。LC-MS (ESI、4分) R_t 1.49分、 m/z 334 (100%、 $[M+H]^+$) ; m/z (ESI) $C_{16}H_{20}N_5OCl$ として333.1356が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は333.1354であった。

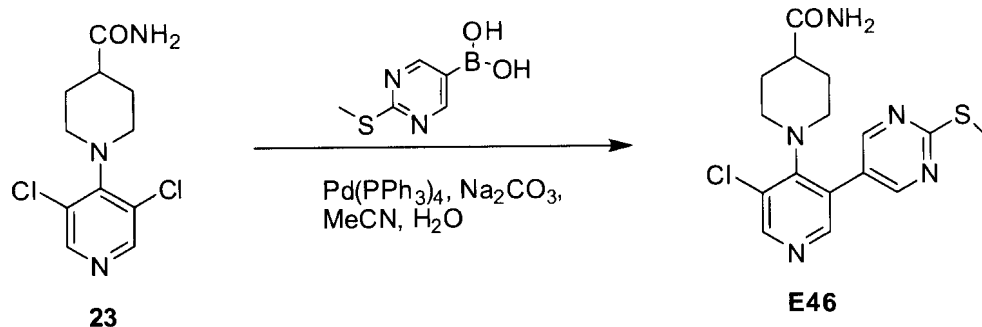
30

【0380】

(実施例46：1-(3-クロロ-5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E46)

【0381】

【化97】



40

【0382】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (75mg、0.27mmol)、2-(メチルチオ)ピリミジン-5-ボロン酸 (58mg、

50

0.34 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16 mg、5 mmol%)、アセトニトリル(3 mL)及び0.5 Mの炭酸ナトリウム(0.77 mL、0.38 mmol)を用いて一般的手順Eに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(CH_2Cl_2 、EtOH、96:4-82:18、biotage 25+S)により精製し、白色固体として1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドを回収すると共に(41 mg、55% RSM)、灰色がかった白色の固体として表題の化合物を得た(11 mg、11%)。LC-MS(ESI、4分) R_t 2.14分、 m/z 364(100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$) ; m/z (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}\text{SCl}$ として363.09206が要求される
ところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は363.0922であった。

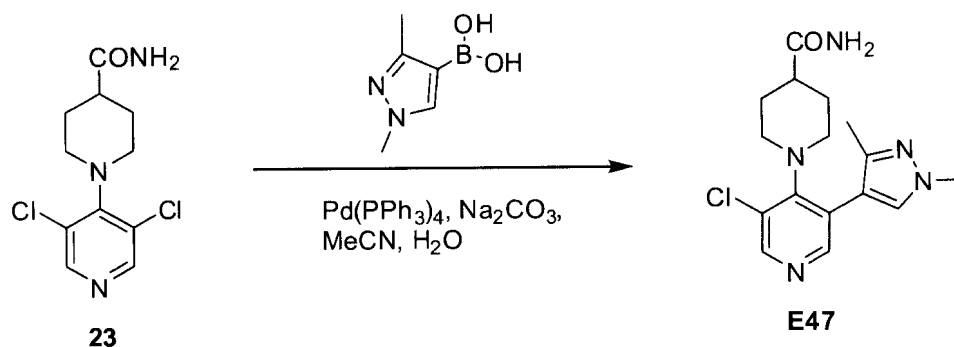
10

【0383】

(実施例47: 1-(3-クロロ-5-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E47)

【0384】

【化98】



20

【0385】

1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(75 mg、0.27 mmol)、1, 3-ジメチル-4-ピナコールボラニル-1H-ピラゾール(76 mg、0.34 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16 mg、5 mmol%)、アセトニトリル(3 mL)及び0.5 Mの炭酸ナトリウム(0.77 mL、0.38 mmol)を用いて一般的手順Eに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(CH_2Cl_2 、EtOH、94:6-80:20、biotage 25+S)により精製し、1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドを回収すると共に(30 mg、40% RSM)、白色固体として表題の化合物を得た(16 mg、18%)。LC-MS(ESI、4分) R_t 1.40分、 m/z 334(100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$) ; m/z (ESI) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{OCl}$ として333.1356が要求される
ところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は333.1356であった。

30

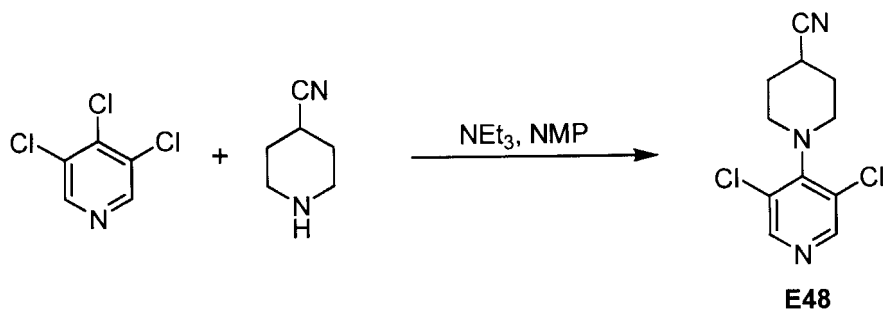
【0386】

(実施例48: 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル E48)

40

【0387】

【化 9 9】



10

【0388】

3, 4, 5-トリクロロピリジン (0.50 g、2.7 mmol)、イソニペコタミド (0.30 mg、2.7 mmol)、NMP (15 mL) 及びトリエチルアミン (0.76 mL、5.5 mmol) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 、MeOH、99:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (228 mg、33%)。m/z (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3$ として 256.0403 が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は 256.0409 であった。

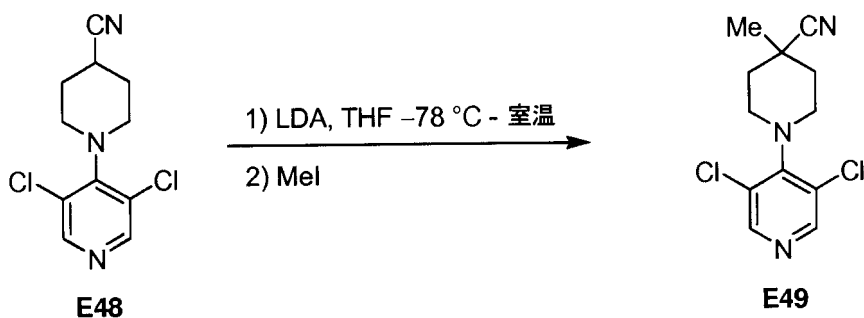
【0389】

20

(実施例 49: 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル E49)

【0390】

【化 100】



30

【0391】

-78 °C の 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル E48 (90 mg、0.35 mmol) の THF 溶液 (1.5 mL) に、1 M の LDA の THF 溶液 (0.38 mL、0.38 mmol) を添加した。混合物を -78 °C で 30 分攪拌した後、室温に温めた。60 分後、ヨウ化メチル (31 μL 、0.5 mmol) を添加した。該混合物を室温でさらに 60 分 (1 時間) 攪拌した後、水 (5 mL) を添加した。該混合物を CH_2Cl_2 (3 $\times$ 5 mL) で抽出し、混合有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し乾燥させた。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン、EtOAc、100:0-80:20、b.i.o.t.a.g.e 25+M) により精製し、1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリルを回収すると共に (23 mg、25%)、白色固体として表題の化合物を得た (34 mg、36%)。LC-MS (ESI、4 分) R_t 3.09 分、m/z 270 (100%、 M^+) ; m/z (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3$ として 269.0487 が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は 289.0488 であった。

40

【0392】

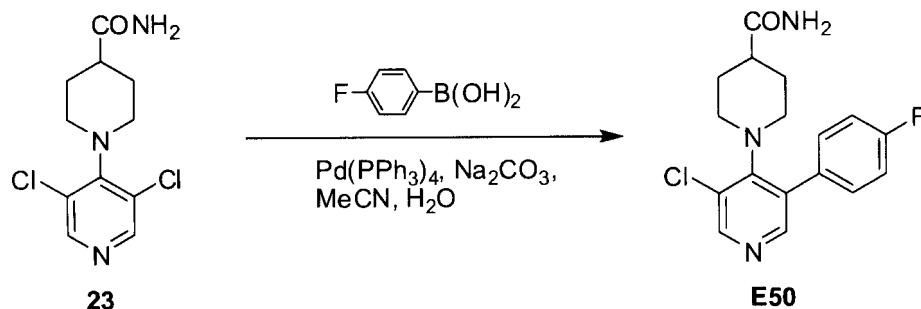
(実施例 50: 1-(3-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)

50

ピペリジン-4-カルボキサミド E50)

【0393】

【化101】



10

【0394】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (24 mg、0.088 mmol)、4-フルオロベンゼンボロン酸 (15 mg、0.11 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、不純な表題の化合物を得て (19 mg)、それを分取 HPLC (CH₃CN、H₂O、グラジエント 1:9 から 9:1) によりさらに精製して、白色固体として表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.71 分、m/z 334 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₇H₁₈ClFN₃O では 334.1117 が要求されるところ、実測 [M+H]⁺ は 334.1116 であった。

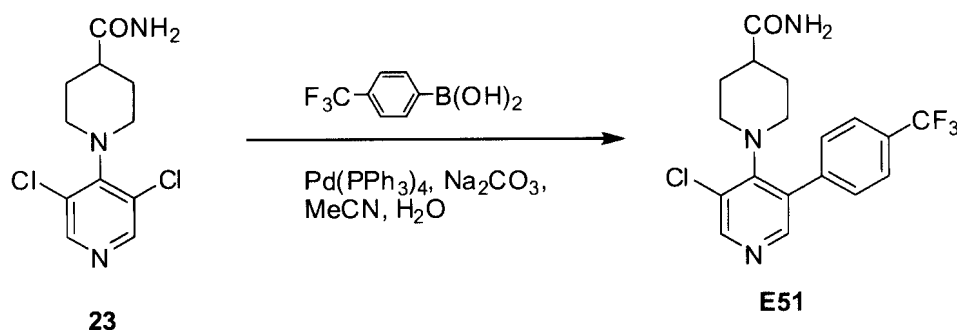
20

【0395】

(実施例 51: 1-(3-クロロ-5-(4-トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E51)

【0396】

【化102】



30

40

【0397】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (24 mg、0.088 mmol)、(4-トリフルオロメチル)ベンゼンボロン酸 (20 mg、0.11 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、それを分取 HPLC (CH₃CN、H₂O、グラジエント 1:9 から 9:1) によりさらに精製して、白色固体として表題の化合物を得た (10 mg、30%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 2.26 分、m/z 384 (100%、[M+H]⁺)

50

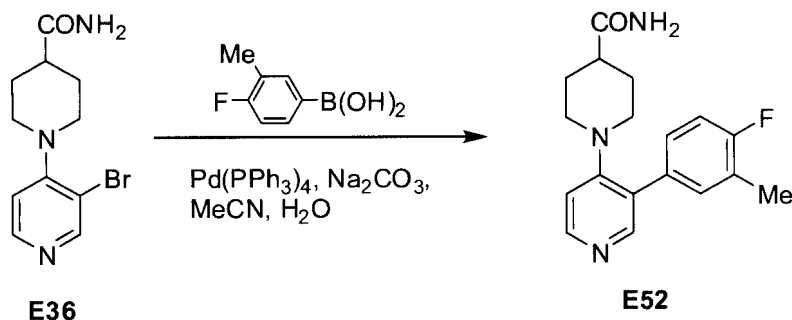
; m/z (ESI) $C_{18}H_{18}ClF_3N_3O$ では384.1085が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は384.1084であった。

【0398】

(実施例52: 1-(3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E52)

【0399】

【化103】



10

【0400】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (25 mg、0.088 mmol)、4-フルオロ-3-メチルフェニルボロン酸 (16 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、0.5 Mの炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を50分間反応として一般的手順Dに従った。粗生成物を分取TLC (CH_2Cl_2 、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物 (15 mg、56%) を得た。LC-MS (ESI 3.5分) R_t 1.46分、 m/z 314 (100%、 $[M+H]^+$) ; m/z (ESI) $C_{18}H_{21}FN_3O$ では314.1663が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は314.1658であった。

20

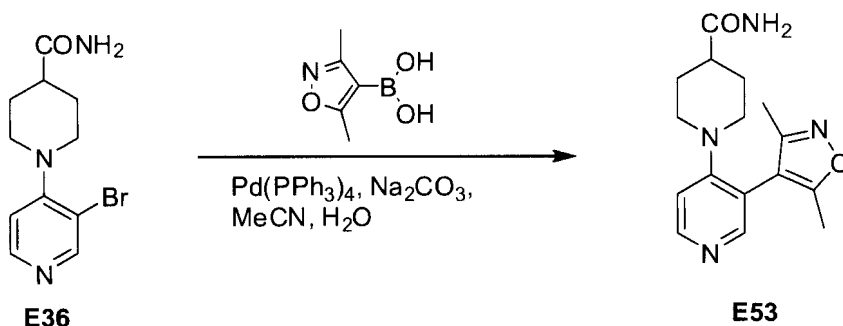
【0401】

(実施例53: 1-(3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E53)

30

【0402】

【化104】



40

【0403】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (100 mg、0.35 mmol)、3,5-ジメチル-4-イソキサゾールボロン酸 (74 mg、0.53 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (20 mg、5 mol%)、アセトニトリル (4 mL) 及び0.5 Mの炭酸ナトリウム (1.1 mL、0.53 mmol) を用いて一般的手順Eに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 、EtOH、97:3-80:20

50

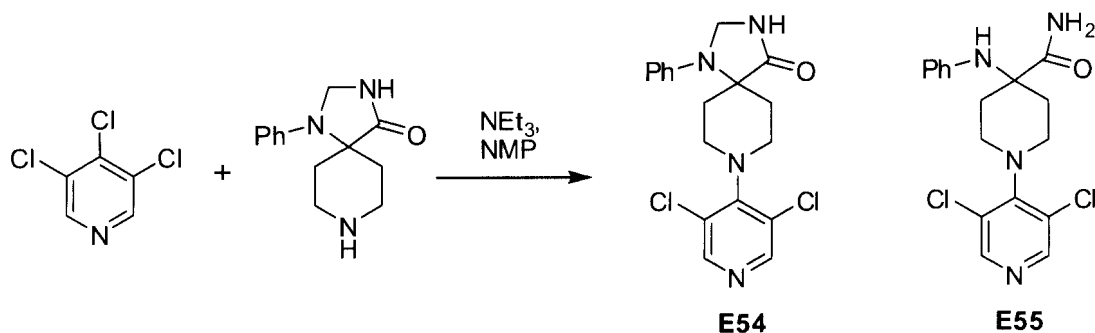
、biotage 25+S)により精製し、1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド(10mg、10% RSM)と共に白色固体として表題の化合物を得た(18mg、17%)。LC-MS(ESI、4分) R_t 0.76分、 m/z 301(100%、 $[M+H]^+$)； m/z (ESI、 R_t 1.22分) $C_{16}H_{20}N_4O_2$ として300.1587が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は300.1591であった。

【0404】

(実施例54及び実施例55：8-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン E54及び1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-カルボキサミド E55)

【0405】

【化105】



【0406】

3,4,5-トリクロロピリジン(120mg、0.66mmol)、1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン(150mg、0.66mmol)、NMP(3.6ml)及びトリエチルアミン(0.19ml、1.3mmol)を用いて一般的手順Dに従い、橙色/白色の油性の粗固体を得た(105mg)。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘキサン、EtOAc、80:20-10:90、biotage 25+S)により精製し、灰色がかった白色(off white)の固体として不純な表題の化合物E54(39mg)、及び灰色がかった白色の固体として不純な表題の化合物E55(97mg)を得た。両方の生成物をEtOAc/Et₂Oでの再結晶化によりさらに精製して、灰色がかった白色の固体として表題の化合物E54(13mg、5%)、及び灰色がかった白色の固体として表題の化合物E55(46mg、19%)を得た。

【0407】

8-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン E54：LC-MS(ESI、4分) R_t 3.26分、 m/z 377(100%、 $[M+H]^+$)； m/z (ESI) $C_{18}H_{18}N_4Cl_2O$ として376.0858が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は364.0869であった。

【0408】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-(フェニルアミノ)ピペリジン-4-カルボキサミド E55：LC-MS(ESI、4分) R_t 2.99分、 m/z 365(100%、 $[M+H]^+$)； m/z (ESI) $C_{17}H_{18}N_4Cl_2O$ として364.0858が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は364.0851であった。

【0409】

(実施例56：1-(3-クロロ-5-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E56)

【0410】

10

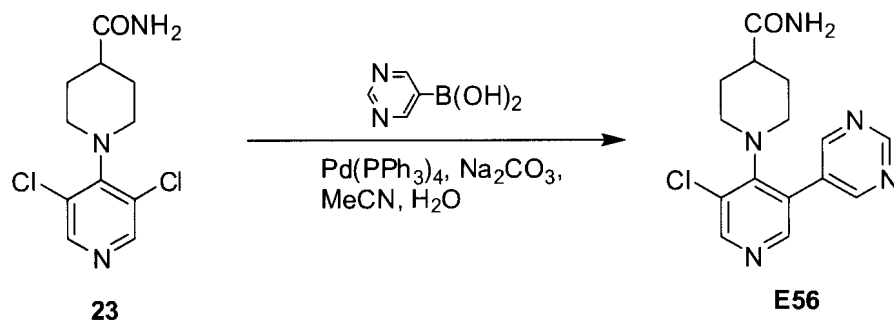
20

30

40

50

【化 106】



10

【0411】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (24 mg、0.088 mmol)、ピリミジン-5-イルボロン酸 (12 mg、0.11 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mmol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として、一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (26 mg、95%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.19 分、m/z 318 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₅H₁₇ClN₅O は 318.1116 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 318.1114 であった。

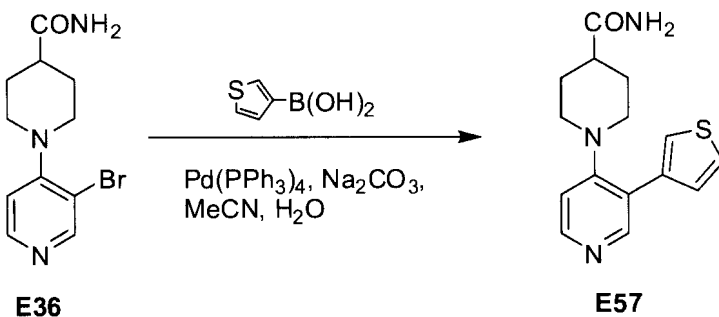
20

【0412】

(実施例 57: 1-(3-(チオフェン-3-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E57)

【0413】

【化 107】



30

【0414】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (17 mg、0.060 mmol)、チオフェン-3-ボロン酸 (9.2 mg、0.072 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3.5 mg、5 mmol%)、0.5 M の炭酸ナトリウム (0.17 mL、0.084 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を 50 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物を分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (13 mg、76%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.12 分、m/z 288 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₅H₁₈N₃OS として 288.1165 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 288.1163 であった。

40

【0415】

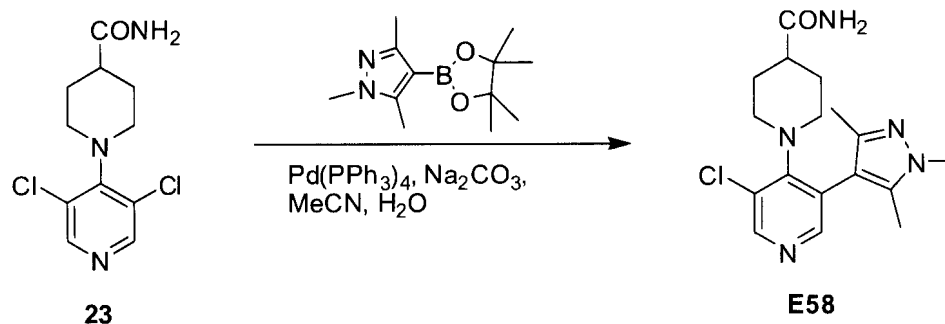
(実施例 58: 1-(3-クロロ-5-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-

50

4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E58)

【0416】

【化108】



10

【0417】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (75 mg、0.27 mmol)、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (65 mg、0.27 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16 mg、5 mol%)、アセトニトリル (3 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.77 mL、0.38 mmol) を用いて一般的手順 E に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、EtOH、94:6-80:20、biotage 25+S) により精製し、1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドを回収すると共に (52 mg、57% RSM)、非常に淡い黄色の固体として表題の化合物を得た (34 mg、35%)。LC-MS (ESI、4分) R_t 1.55分、m/z 348 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₇H₂₂N₅OCl として 347.1513 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 347.1508 であった。

20

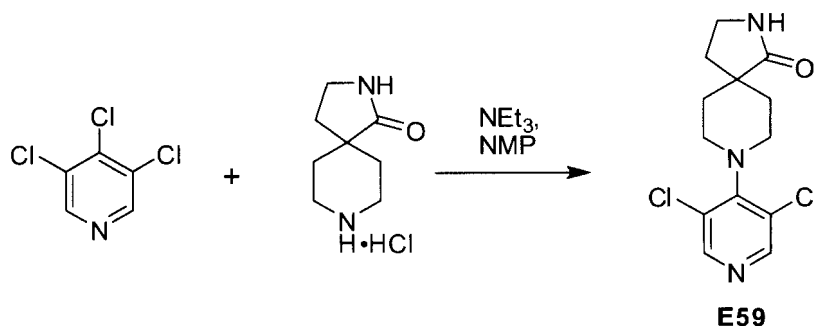
【0418】

(実施例 59: 8-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン E59)

30

【0419】

【化109】



40

【0420】

3,4,5-トリクロロピリジン (100 mg、0.55 mmol)、2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-1-オン・HCl (85 mg、0.55 mmol、ASW MedChem Inc. から市販されている)、NMP (3.0 mL) 及びトリエチルアミン (0.23 mL、1.6 mmol) を用いて一般的手順 C に従い、橙色/白色の油性の粗固体を得た (458 mg)。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、97:3) により精製し、油性の白色固体として不純な表題の化合物を得た (110 mg)。Et₂O 中で粉砕する (tritulation

50

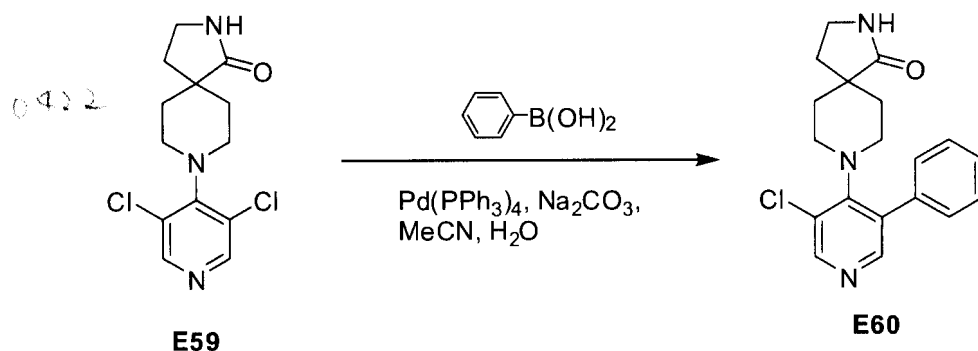
）ことによりさらに精製し、白色固体として表題の化合物を得た（57 mg、35%）。LC-MS（ESI、4分） R_t 2.66分、 m/z 300（100%、 $[M+H]^+$ ）； m/z （ESI） $C_{13}H_{15}N_3Cl_2O$ として299.0593が要求される
ところ、実測 $[M+H]^+$ は300.0665であった。

【0421】

（実施例60：8-（3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン E60）

【0422】

【化110】



10

20

【0423】

8-（3,5-ジクロロピリジン-4-イル）-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン E59（38 mg、0.13 mmol）、フェニルボロン酸（19 mg、0.16 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（7.3 mg、5 mol%）、アセトニトリル（1.4 ml）及び0.5 Mの炭酸ナトリウム（0.35 ml、0.18 mmol）を用いて一般的手順Eに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ CH_2Cl_2 、MeOH、97：3）により精製した後、分取HPLC（ CH_3CN 、 H_2O 、グラジエント1：9から9：1）によりさらに精製し、出発原料を無色透明な油として回収すると共に（10 mg、23% RSM）、白色固体として表題の化合物を得た（12 mg、28%）。LC-MS（ESI、4分） R_t 2.22分、 m/z 342（100%、 $[M+H]^+$ ）； m/z （ESI） $C_{19}H_{20}N_3ClO$ として341.1295が要求される
ところ、実測 $[M+H]^+$ は341.1301であった。

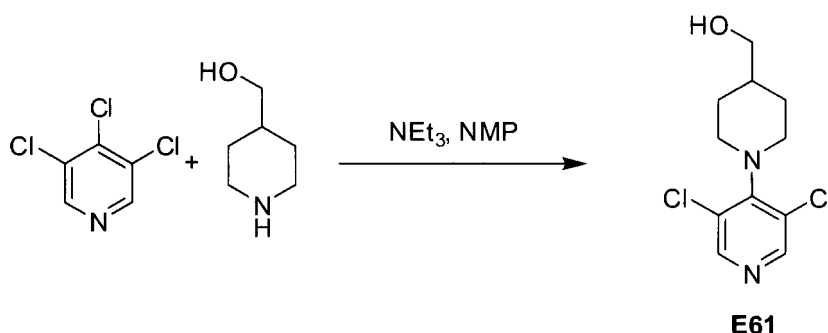
30

【0424】

（実施例61：（1-（3,5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-イル）メタノール E61）

【0425】

【化111】



40

【0426】

50

3, 4, 5-トリクロロピリジン (50 mg、0.27 mmol)、ピペリジン-4-イルメタノール (35 mg、0.30 mmol)、トリエチルアミン (76 μ L、0.54 mmol) 及び NMP (1.5 mL) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン、EtOAc、85:15) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (51 mg、71%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 2.49 分、 m/z 261 (100%、 $[M+H]^+$) ; m/z (ESI) $C_{11}H_{15}Cl_2N_2O$ として 261.0556 が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は 261.0558 であった ; HPLC R_t 6.68 分、100%。

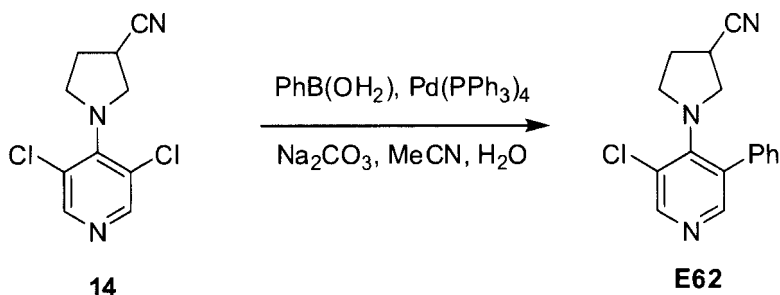
【0427】

(実施例 62 : (R, S)-1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル E62)

10

【0428】

【化112】



20

【0429】

(R, S)-1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル 14 (25 mg、0.10 mmol)、ベンゼンボロン酸 (15 mg、0.12 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (6 mg、5 mmol%)、0.5 M の炭酸ナトリウム (0.29 mL、0.14 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を 30 分間反応として一般的手順 D に従った。粗生成物を分取 HPLC (CH₃CN、H₂O、グラジエント 1:9 から 9:1) によりさらに精製し、白色固体として表題の化合物を得た (8 mg、27%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.64 分、 m/z 284 (100%、 $[M+Na]^+$)。

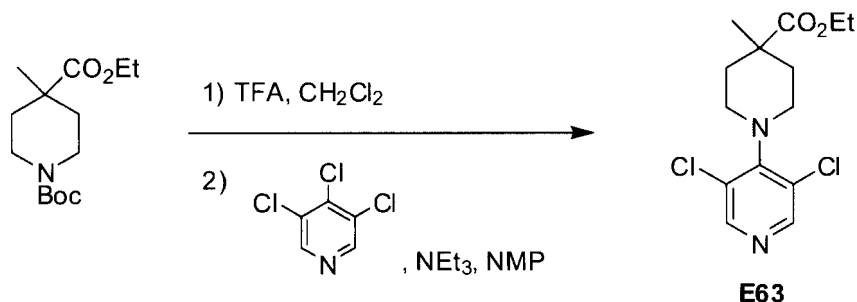
30

【0430】

(実施例 63 : エチル 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート E63)

【0431】

【化113】



40

【0432】

エチル N-Boc-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート (130 mg、0.47 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (8 mL) に、トリフルオロ酢酸 (0.86 mL、1

50

1 mmol) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した後、蒸発させ、トルエン (2 × 25 mL) で共沸させた。粗生成物を NMP (4.3 mL) 中に溶解し、3, 4, 5-トリクロロピリジン (135 mg, 0.74 mmol)、その後トリエチルアミン (0.42 mL, 3.0 mmol) を添加し、混合物をマイクロ波反応装置で 220 °C で 60 分加熱した。該混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2 × 50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、淡褐色／橙色の粗油を得た (175 mg)。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (シクロヘキサン、EtOAc、99 : 1–88 : 12、biotage 25+S) により精製し、無色透明な油として表題の化合物を得た (85 mg, 56%)。LC-MS (ESI、4 分) R_t 3.36 分、m/z 317 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₄H₁₈N₂O₂Cl₂ として 316.0745 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 316.0745 であった。

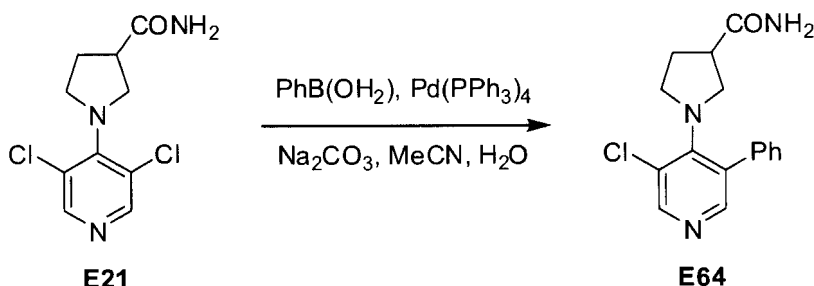
10

【0433】

(実施例 64 : (R, S) - 1 - (3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル) ピロリジン-3-カルボキサミド E64)

【0434】

【化 114】



20

【0435】

(R, S) - 1 - (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピロリジン-3-カルボキサミド E21 (23 mg, 0.088 mmol)、ベンゼンボロン酸 (13 mg, 0.11 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg, 5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL, 0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間反応として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10 : 1) により精製し、白色固体を得た (14 mg)。続いてそれを分取 HPLC (H₂O、MeCN、30 分かけてグラジエント 90 : 10 から 10 : 90) によりさらに精製して、白色固体として表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.32 分、m/z 302 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₆H₁₇ClN₃O として 302.1055 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 302.1047 であった。

30

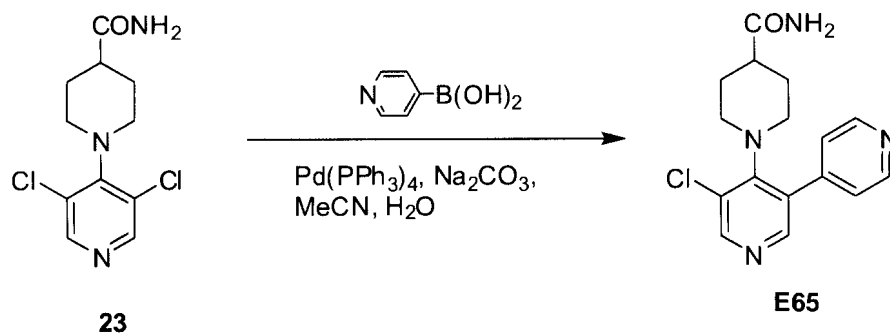
【0436】

(実施例 65 : 1 - (5-クロロ-3, 4'-ビピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E65)

40

【0437】

【化 1 1 5】



10

【0 4 3 8】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (24 mg、0.088 mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (12 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間反応として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (5 mg、18%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.10 分、m/z 317 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₆H₁₈ClN₄O として 317.1164 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 317.1160 であった。

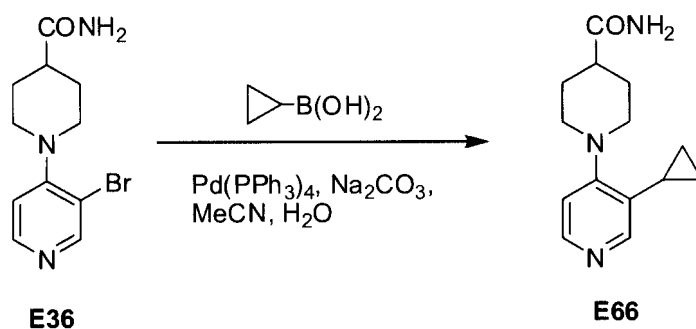
20

【0 4 3 9】

(実施例 66: 1-(3-シクロプロピルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E66)

【0 4 4 0】

【化 1 1 6】



30

【0 4 4 1】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (25 mg、0.088 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (9.4 mg、0.44 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を 50 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH 10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (4 mg、19%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 0.97 分、m/z 246 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₄H₁₉N₃O として 246.1601 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 246.1596 であった。

40

【0 4 4 2】

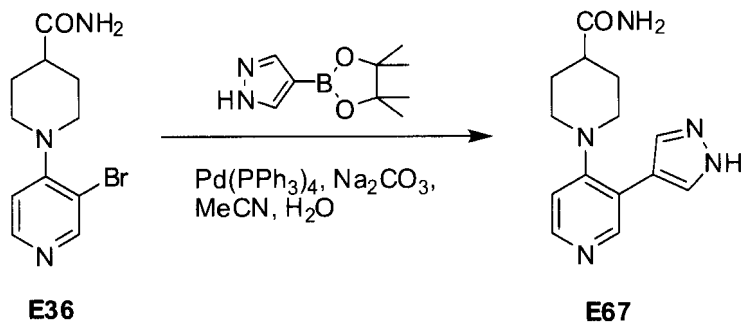
(実施例 67: 1-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリ

50

ジン-4-カルボキサミド E 67)

【0443】

【化117】



10

【0444】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E 36 (25 mg、0.088 mmol)、1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (21 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、0.5 Mの炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を50分として一般的手順Dに従った。粗生成物を分取HPLC (H₂O、MeCN、95:5) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (11 mg、46%)。m/z (ESI) C₁₄H₁₈N₅Oとして272.1506が要求されるところ、実測 [M+H]⁺は272.1509であった。

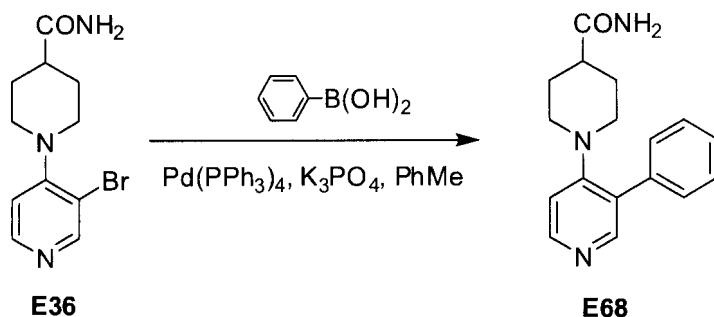
20

【0445】

(実施例68: 1-(3-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E 68)

【0446】

【化118】



30

【0447】

トルエン (1.5 mL) 中 1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E 36 (20 mg、0.070 mmol)、フェニルボロン酸 (17 mg、0.14 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8 mg、10 mol%) の混合物に、リン酸カリウム (45 mg、0.21 mmol) を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で170℃で45分加熱し、それから炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL) に注いだ。混合物をEtOAc (2×20 mL) で抽出し、混合有機抽出物を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、95:5) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (5 mg、25%)。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 1.28分、m/z 282 (100%、[M+H]⁺)、m/z (ESI) C₁₇H₂₀N₃Oとして282.160

40

50

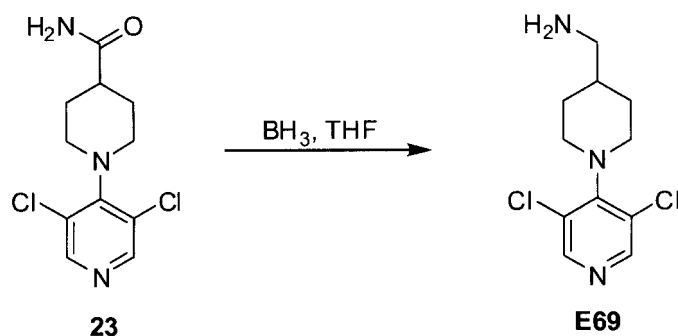
1 が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は 282.1597 であった。

【0448】

(実施例 69: (1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) メタンアミン E69)

【0449】

【化119】



10

【0450】

0℃の 1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (30 mg、0.11 mmol) の THF 溶液 (2 mL) に、1 M の ボラン THF 複合体の THF 溶液 (11.1 mL、1.1 mmol) を添加した。反応物を 1 時間攪拌した後、室温に戻し、さらに 18 時間攪拌した。反応物に 2 M の HCl (2 mL) を添加し、混合物を水 (20 mL) で希釈して、EtOAc (2×20 mL) で抽出し、混合有機抽出物を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄した。混合水性抽出物を飽和炭酸水素ナトリウムを用いて塩基性にし、それから EtOAc (2×20 mL) で抽出した。混合有機抽出物を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、無色の粗油を得た (8 mg)。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、97:3 から CH₂Cl₂、1 M の NH₃ メタノール溶液、9:1) により精製し、表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.45 分、m/z 260 (91%、 $[M+H]^+$)。

20

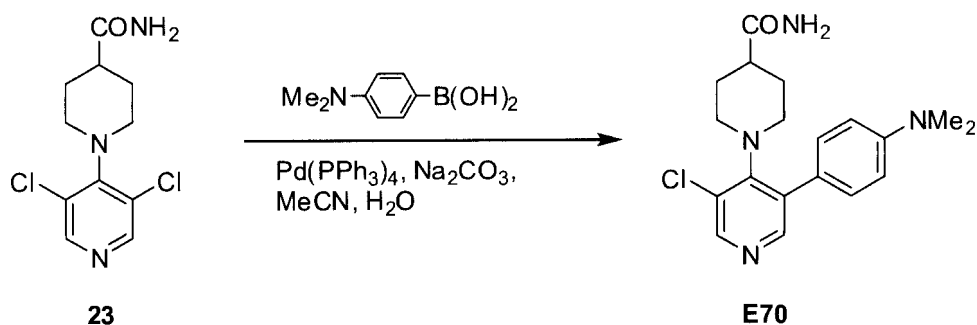
30

【0451】

(実施例 70: 1-(3-クロロ-5-(4-ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E70)

【0452】

【化120】



40

【0453】

1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (24 mg、0.088 mmol)、(4-ジメチルアミノ)ベンゼンボロン酸 (17 mg、0.11 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (

50

5 mg、5 mol %)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH_2Cl_2 、MeOH、10:1)、その後分取 HPLC (CH_3CN 、 H_2O 、グラジエント 1:9 から 9:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (4 mg、13%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.54 分、 m/z 359 (100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$) ; m/z (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ では 359.1633 が要求される場所、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は 359.1633 であった。

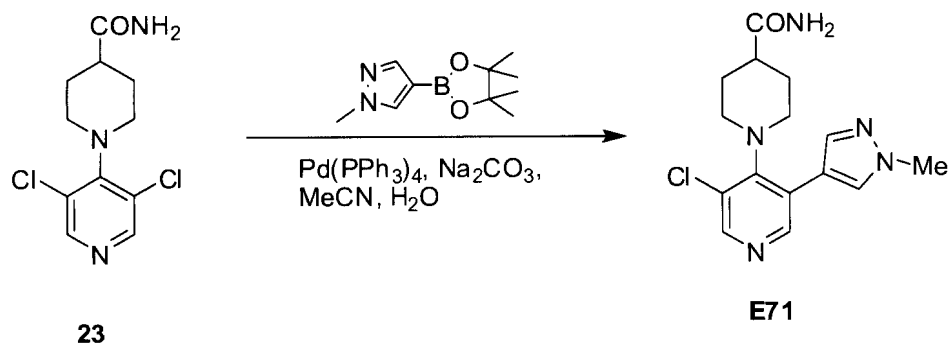
【0454】

(実施例 71: 1-(3-クロロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E71)

10

【0455】

【化121】



20

【0456】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (24 mg、0.088 mmol)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (20 mg、0.11 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol %)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH_2Cl_2 、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (8 mg、29%)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.20 分、 m/z 320 (100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$) ; m/z (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}$ では 320.1273 が要求される場所、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は 320.1272 であった。

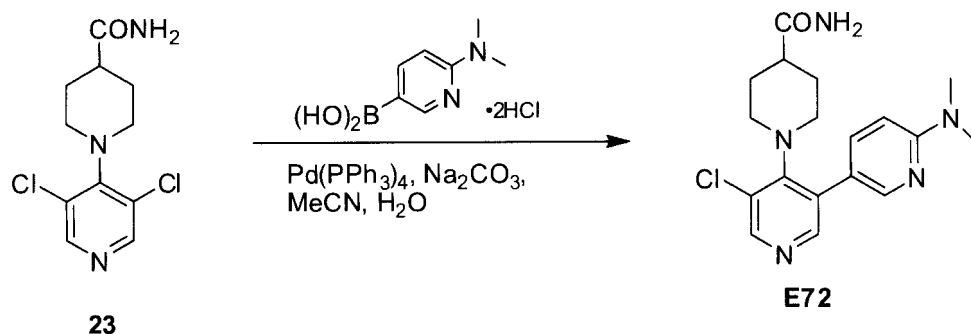
30

【0457】

(実施例 72: 1-(5-クロロ-6'-(ジメチルアミノ)-3,3'-ビピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E72)

【0458】

【化 1 2 2】



10

【0 4 5 9】

1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (50 mg、0.18 mmol)、2- (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン-5-ボロン酸 2HCl 塩 (55 mg、0.23 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (11 mg、5 mol%)、アセトニトリル (2 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (1.3 mL、0.66 mmol) を用いて一般的手順 E に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、EtOH、96:4-82:18、biotage 25+S)、その後分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、9:1) により精製し、灰色がかった白色の固体として表題の化合物を得た (6 mg、9%)。LC-MS (ESI、4分) R_t 1.28分、m/z 360 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₇H₂₂N₅OCl₂として 359.1513 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 359.1511 であった。

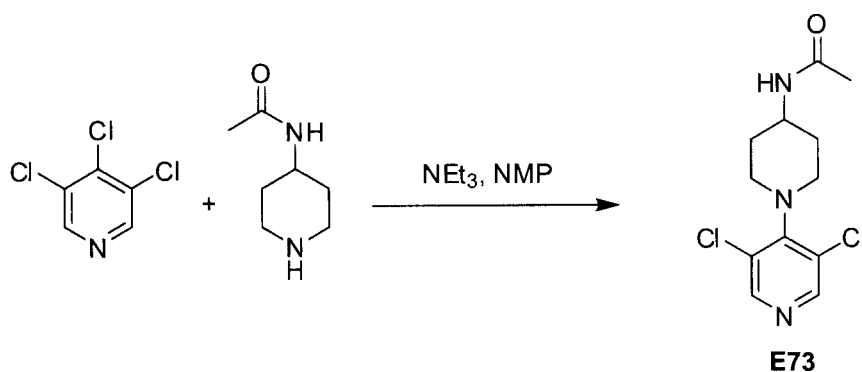
20

【0 4 6 0】

(実施例 73: N- (1- (3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド E73)

【0 4 6 1】

【化 1 2 3】



30

【0 4 6 2】

3, 4, 5-トリクロロピリジン (50 mg、0.27 mmol)、4-アセトアミドピペリジン (43 mg、0.30 mmol)、トリエチルアミン (76 µL、0.54 mmol) 及び NMP (1.5 mL) を用いて一般的手順 C に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン、EtOAc、MeOH、1:1:0.05) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (7 mg、9%)。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 2.25分 ; m/z (ESI) C₁₂H₁₆Cl₂N₃Oとして 288.0665 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 288.0664 であった。HPLC R_t 5.98分、100%。

40

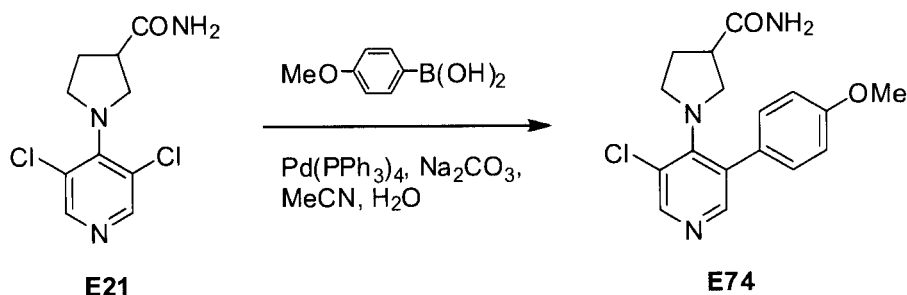
【0 4 6 3】

50

(実施例 74 : 1-(3-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド E74)

【0464】

【化124】



10

【0465】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピロリジン-3-カルボキサミド E21 (23 mg、0.088 mmol)、4-メトキシベンゼンボロン酸 (13 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として不純な表題の化合物を得た (15 mg)。分取 HPLC (H₂O、MeCN、30 分かけてグラジエント 90:10 から 10:90) によるさらなる精製により、白色固体として表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.40 分、m/z 332 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI、3.5 分) C₁₇H₁₈ClN₃NaO₂ として 354.0980 が要求されるところ、実測 [M+Na]⁺ は 354.0980 であった。

20

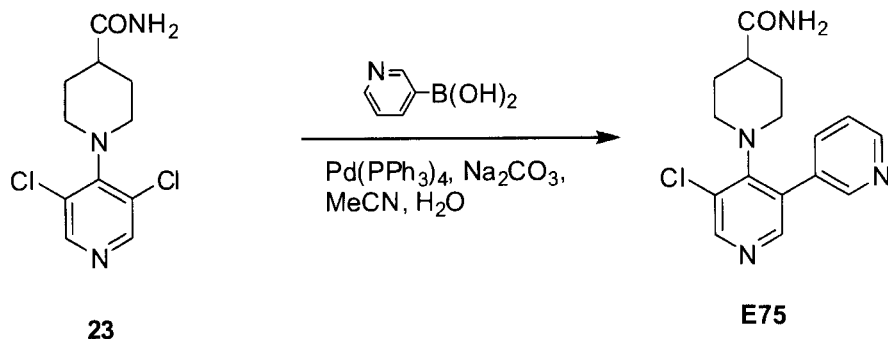
【0466】

(実施例 75 : 1-(5-クロロ-3,3'-ビピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E75)

30

【0467】

【化125】



40

【0468】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (24 mg、0.088 mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (12 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、アセトニトリル (1 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固

50

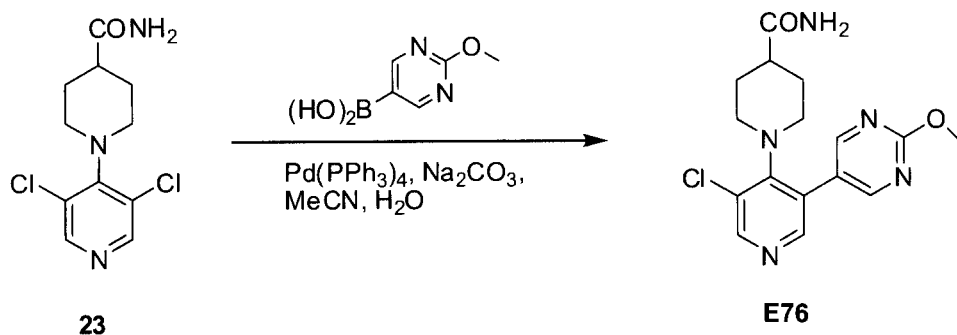
体として表題の化合物を得た（7 mg、25%）。LC-MS（ESI、3.5分） R_t 1.06分、 m/z 317（100%、 $[M+H]^+$ ）； m/z （ESI） $C_{16}H_{18}ClN_4O$ として317.1164が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は317.1161であった。

【0469】

（実施例76：1-（3-クロロ-5-（2-メトキシピリミジン-5-イル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E76）

【0470】

【化126】



10

20

【0471】

1-（3，5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド23（75 mg、0.27 mmol）、2-メトキシピリミジン-5-ボロン酸（53 mg、0.34 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（16 mg、5 mol%）、アセトニトリル（3 mL）及び0.5 Mの炭酸ナトリウム（0.77 mL、0.38 mmol）を用いて一般的手順Eに従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ（ CH_2Cl_2 、EtOH、96：4-82：18、 $biotage$ 25+S）により精製し、白色固体として1-（3，5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミドを回収すると共に（32 mg、43% RS M）、灰色がかった白色の固体として表題の化合物を得た（20 mg、21%）。LC-MS（ESI、4分） R_t 1.76分、 m/z 348（100%、 $[M+H]^+$ ）； m/z （ESI） $C_{16}H_{18}N_5O_2Cl$ として347.1149が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は347.1147であった。

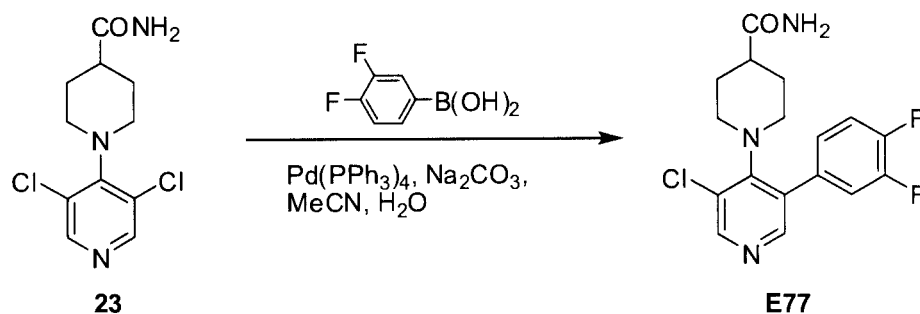
30

【0472】

（実施例77：1-（3-クロロ-5-（3，4-ジフルオロフェニル）ピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド E77）

【0473】

【化127】



40

【0474】

1-（3，5-ジクロロピリジン-4-イル）ピペリジン-4-カルボキサミド 23

50

(24 mg、0.088 mmol)、3,4-ジフルオロベンzenボロン酸(17 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5 mg、5 mmol%)、アセトニトリル(1 mL)及び0.5 Mの炭酸ナトリウム(0.25 mL、0.12 mmol)を用いて、反応時間を30分間として一般的手順Dに従った。粗生成物をシリカゲルでの分取TLC(CH₂Cl₂、MeOH、10:1)により精製し、白色固体として不純な表題の化合物を得て(16 mg)、その後それを分取HPLC(CH₃CN、H₂O、グラジエント1:9から9:1)により精製し、白色固体として表題の化合物を得た。LC-MS(ESI、3.5分) R_t 1.91分、m/z 352(100%、[M+H]⁺) ; m/z(ESI) C₁₇H₁₆ClF₂N₃Oでは352.1023が要求されるところ、実測[M+H]⁺は352.1017であった。

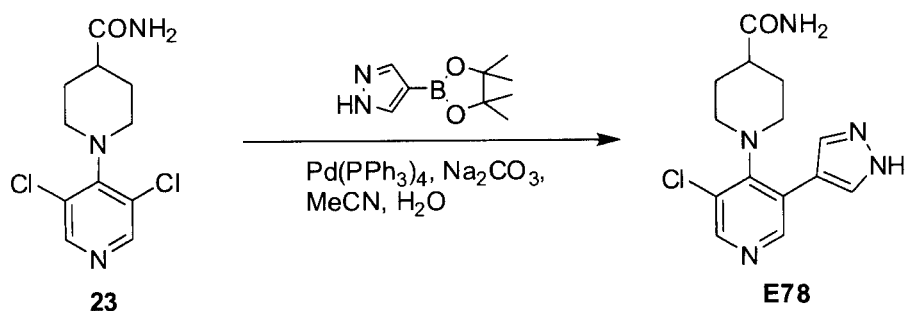
10

【0475】

(実施例78: 1-(3-クロロ-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E78)

【0476】

【化128】



20

【0477】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23(24 mg、0.088 mmol)、1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(12 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5 mg、5 mmol%)、アセトニトリル(1 mL)及び0.5 Mの炭酸ナトリウム(0.25 mL、0.12 mmol)を用いて、反応時間を30分間として一般的手順Dに従った。粗生成物をシリカゲルでの分取TLC(CH₂Cl₂、MeOH、10:1)により精製し、白色固体として表題の化合物を得た(18 mg、67%)。LC-MS(ESI、3.5分) R_t 1.06分、m/z 306(100%、[M+H]⁺) ; m/z(ESI) C₁₄H₁₇ClN₅Oでは306.1116が要求されるところ、実測[M+H]⁺は306.1114であった。

30

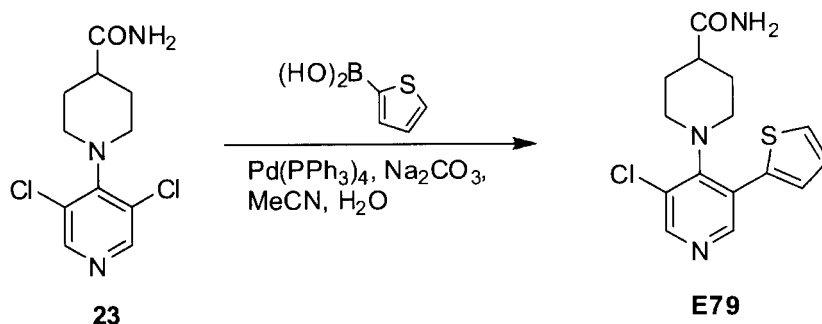
【0478】

(実施例79: 1-(3-クロロ-5-(チオフェン-2-イル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E79)

【0479】

40

【化 1 2 9】



10

【0 4 8 0】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (75 mg、0.27 mmol)、2-チオフェンボロン酸 (44 mg、0.34 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (16 mg、0.014 mmol)、アセトニトリル (3 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.77 mL、0.38 mmol) を用いて一般的手順 E に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュユカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、EtOH、96:4-80:20、biotage 25+S) により精製し、脱ハロゲン化モノクロロ出発原料を回収すると共に (7 mg、11%)、出発原料と生成物との混合物を得た (50 mg、2:5)。生成物/出発原料混合物を分取 HPLC (CH₃CN、H₂O、グラジエント 1:9 から 9:1、15 分) によりさらに精製し、白色固体として 1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドを回収すると共に (30 mg、40%)、無色透明な油として表題の化合物を得た (9 mg、10%)。LC-MS (ESI、4 分) R_t 2.31 分、m/z 322 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₅H₁₆N₃O S Cl として 321.0703 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 321.0700 であった。

20

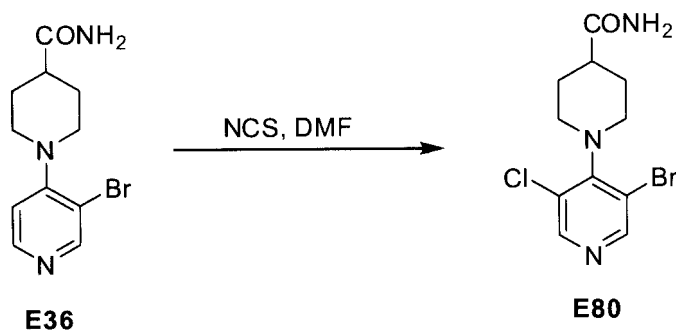
【0 4 8 1】

(実施例 80: 1-(3-ブロモ-5-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E80)

30

【0 4 8 2】

【化 1 3 0】



40

【0 4 8 3】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (100 mg、0.35 mmol) の DMF 溶液 (7.00 mL) に、N-クロロスクシンイミド (94 mg、0.70 mmol) を添加した。反応物を 80 °C に加熱し、8 時間攪拌した後、EtOAc と水とで分液し (それぞれ 100 mL)、分離した有機層を水 (2 × 75 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、透明な淡黄色の粗油を得た (82 mg)。この粗生成物をシリカゲルでのフラッシュユカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、EtOH、98:2-84:16、biot

50

age 25+S)、その後シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH_2Cl_2 、 EtOH 、96:4-82:18、biotage 14+M) により精製し、白色固体として表題の化合物と1-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド副産物との混合物を得た (20 mg)。該混合物を分取HPLC (MeOH 、 H_2O 、9:20、25分) によりさらに精製し、白色固体として表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、4分) R_t 2.46分、 m/z 320 (100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$) ; m/z (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OClBr}$ として316.9931が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は318.0003であった。

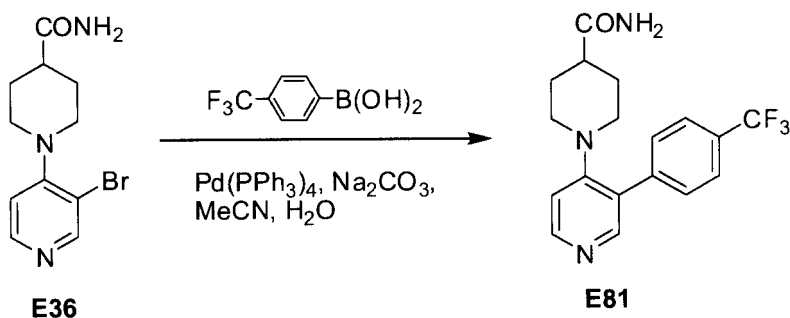
【0484】

(実施例81: 1-(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E81)

10

【0485】

【化131】



20

【0486】

1-(3-ブロモピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E36 (25 mg、0.088 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (20 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、0.5 Mの炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を50分間として一般的手順Dに従った。粗生成物をシリカゲルでの分取TLC (CH_2Cl_2 、 MeOH 、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (28 mg、91%)。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 1.51分、 m/z 350 (100%、 $[\text{M}+\text{H}]^+$) ; m/z (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ として350.1475が要求されるところ、実測 $[\text{M}+\text{H}]^+$ は350.1478であった。

30

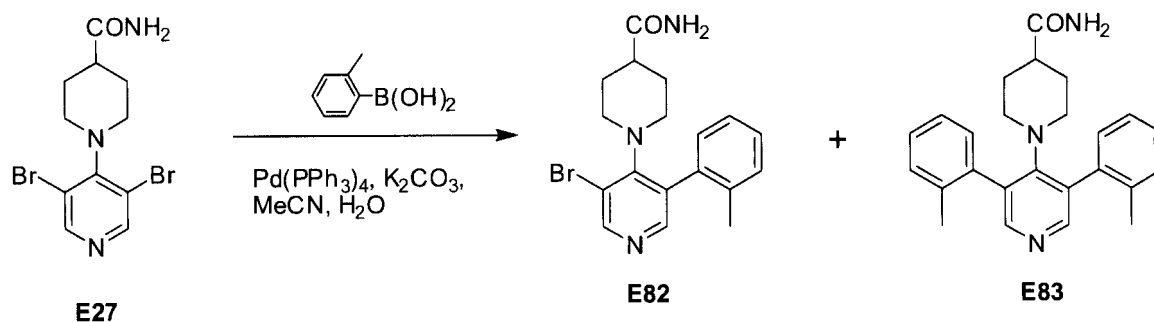
【0487】

(実施例82及び実施例83: 1-(3-ブロモ-5-オートリルピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E82及び1-(3, 5-ジ-オートリルピリジン-4-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド E83)

【0488】

【化132】

40



50

【0489】

1-(3,5-ジブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E27 (50 mg、0.14 mmol)、o-トリルボロン酸 (77 mg、0.56 mmol) 及びリン酸カリウム (0.20 g、0.96 mmol) のトルエン溶液 (4 mL) に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (18 mg、10 mol%) を添加した。混合物をマイクロ波反応装置で 170 °C で 45 分加熱し、それからそれを炭酸水素ナトリウムの飽和溶液 (25 mL) に注いだ。該混合物を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出し、混合有機抽出物を水 (25 mL)、飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、98:2) により精製し、白色固体として不純な表題の化合物を得た (23 mg)。分取 HPLC によるさらなる精製により、白色固体として両方の表題の化合物が得られた。

10

【0490】

1-(3-ブromo-5-o-トリルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E82: (13 mg、24%)、LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.85 分、m/z 376 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₂₅H₂₈N₃O として 374.0863 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 374.0860 であった。

【0491】

1-(3,5-ジ-o-トリルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E83: (3.3 mg、6%)、LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.66 分、m/z 386 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₈H₂₁BrN₃O として 386.2227 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 386.2225 であった。

20

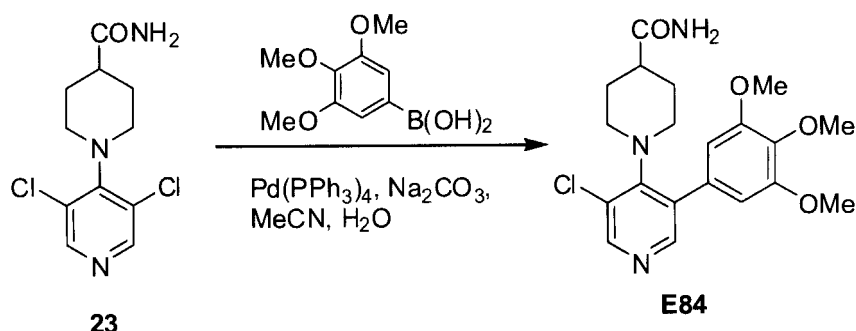
【0492】

(実施例 84: 1-(3-クロロ-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E84)

【0493】

【化133】

30



【0494】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド 23 (24 mg、0.088 mmol)、3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (22 mg、0.11 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5 mg、5 mol%)、0.5 M の炭酸ナトリウム (0.25 mL、0.12 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、無色の油として不純な表題の化合物を得た (17 mg)。分取 HPLC によるさらなる精製により表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.71 分、m/z 406 (100%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₂₀H₂₅ClN₃O₄ では 406.1528 が要求される場所、実測 [M+H]⁺ は 406.1526

40

50

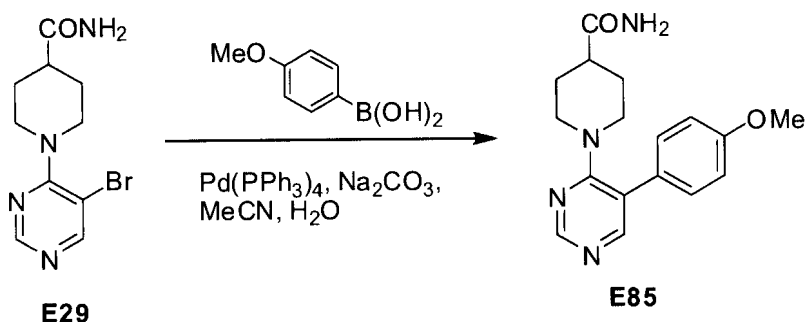
であった。

【0495】

実施例 85：1-(5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E85

【0496】

【化134】



10

【0497】

1-(5-ブロモピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E29 (11 mg、0.039 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (7 mg、0.046 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.5 mg、5 mmol%)、0.5 Mの炭酸ナトリウム (0.11 mL、0.054 mmol) 及びアセトニトリル (1 mL) を用いて、反応時間を30分間として一般的手順Dに従った。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (5 mg、41%)。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 1.33分、m/z 312 (100%、[M+H]⁺)。

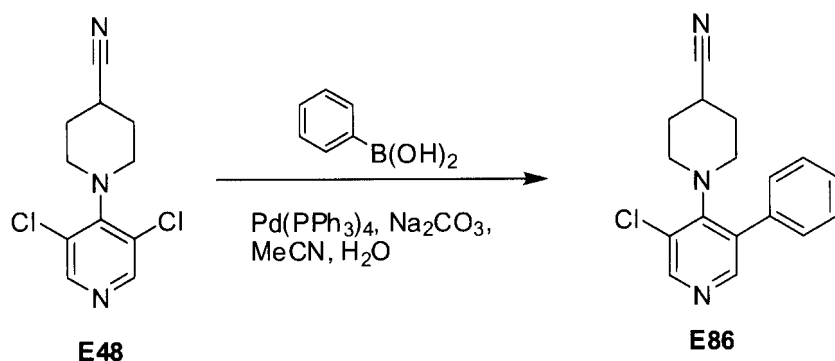
20

【0498】

実施例 86：1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル E86

【0499】

【化135】



40

【0500】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル E48 (100 mg、0.39 mmol)、フェニルボロン酸 (57 mg、0.47 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (22 mg、5 mmol%)、0.5 Mの炭酸ナトリウム (1.1 mL、0.55 mmol) 及びアセトニトリル (3.5 mL) を用いて、反応時間を45分間として一般的手順Dに従った。粗生成物を分取 HPLC (H₂O、MeCN、90:10-10:90、30分) により精製し、表題の化合物を得た (25 mg、22%)。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 2.24分

50

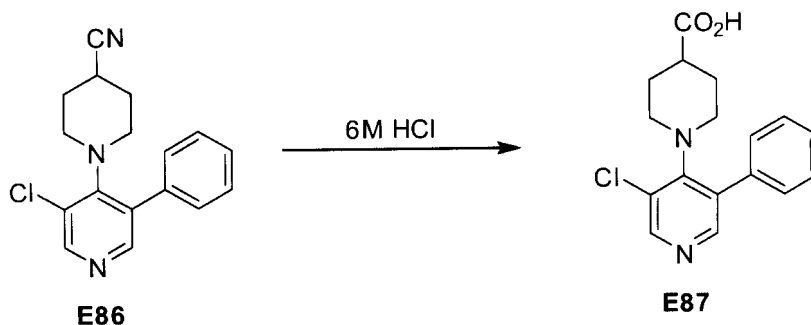
、 m/z 298 (100%、 $[M+H]^+$)。

【0501】

(実施例87：1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 E87)

【0502】

【化136】



10

【0503】

1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル E86 (16 mg、0.054 mmol) の溶液を 6 M の塩酸 (1 mL) 中で 100 °C で 2 時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、SCX-2 カートリッジで精製した (MeOH、その後 0.5 M の NH_3 の MeOH 溶液)。粗生成物をシリカゲルでの分取 TLC (CH_2Cl_2 、MeOH、10:1) により精製し、表題の化合物を得た (5 mg、30%)。LC-MS (ESI、4 分) R_t 2.13 分、 m/z 317 (100%、 $[M+H]^+$)。

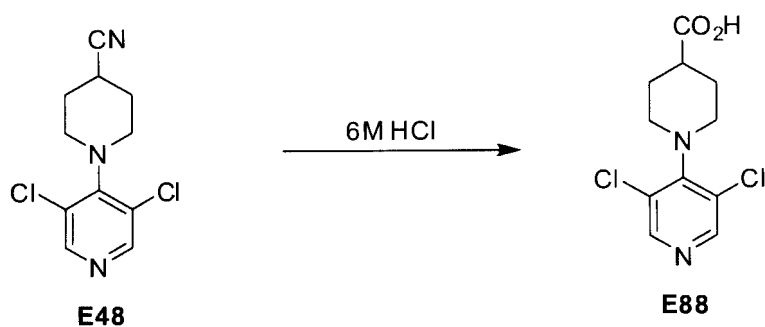
20

【0504】

(実施例88：1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 E88)

【0505】

【化137】



30

【0506】

1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル E48 (25 mg、0.097 mmol) の溶液を 6 M の塩酸 (2 mL) 中で 100 °C で 3 時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、SCX-2 カートリッジで精製した (MeOH、その後 0.5 M の NH_3 の MeOH 溶液)。粗生成物 (16 mg) をシリカゲルでの分取 TLC (CH_2Cl_2 、MeOH、10:1) により精製し、表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、4 分) R_t 2.83 分、 m/z 275 (100%、 $[M+H]^+$)； m/z (ESI) $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$ として 275.0349 が要求されるところ、実測 $[M+H]^+$ は 275.0349 であった。

40

【0507】

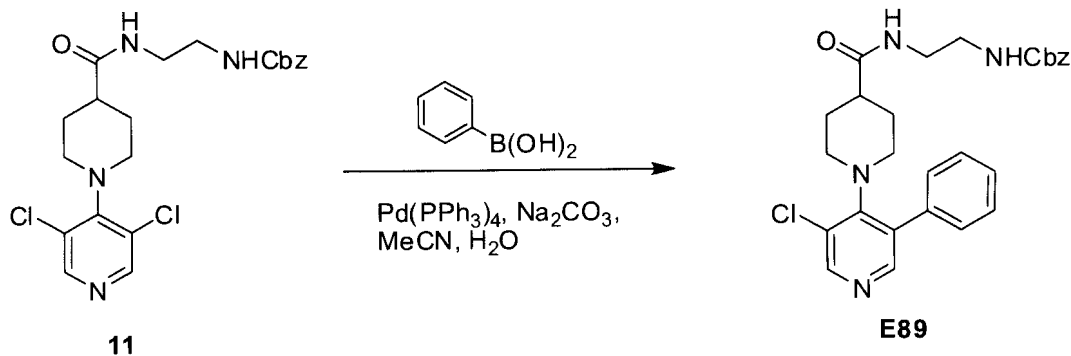
(実施例89：ベンジル-2-(1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)

50

ピペリジン-4-カルボキサミド) エチルカルバメート E 8 9)

【0508】

【化138】



10

【0509】

ベンジル-2-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド)エチルカルバメート 11 (105 mg、0.23 mmol)、フェニルボロン酸 (34 mg、0.28 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (13 mg、5 mol%)、0.5 Mの炭酸ナトリウム (0.65 mL、0.33 mmol) 及びアセトニトリル (2.5 mL) を用いて、反応時間を45分間として一般的手順Dに従った。粗生成物をシリカゲルでの分取TLC (CH₂Cl₂、MeOH、10:1) により精製し、不純な表題の化合物を得た (32 mg)。分取HPLCによるさらなる精製により表題の化合物を得た。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 2.43分、m/z 494 (100%、[M+H]⁺)。

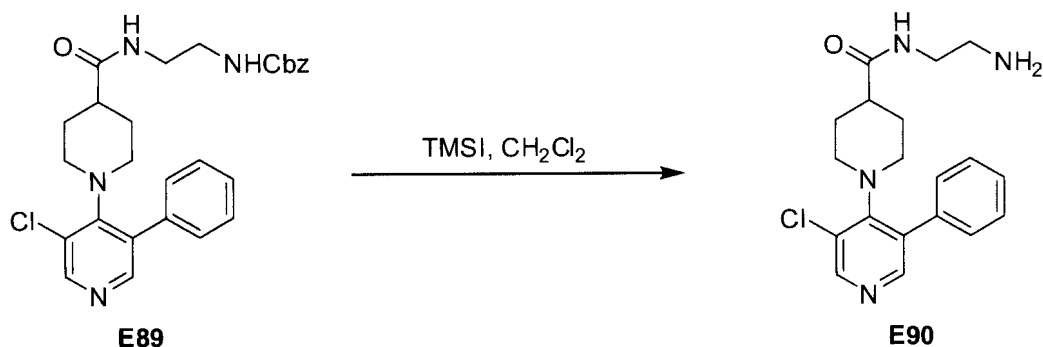
20

【0510】

(実施例90: N-(2-アミノエチル)-1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E 9 0)

【0511】

【化139】



30

40

【0512】

0℃のベンジル-2-(1-(3-クロロ-5-フェニルピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド)エチルカルバメート E 8 9 (39 mg、0.079 mmol)のCH₂Cl₂溶液 (2 mL)に、TMSI (34 μL、0.24 mmol)を添加した。反応物を3時間かけて室温に戻し、それから減圧下で濃縮し、SCX-2カートリッジで精製して (MeOH、その後0.5 MのNH₃のMeOH溶液)、表題の化合物を得た (23 mg、81%)。LC-MS (ESI、3.5分) R_t 1.33分、m/z 359 (40%、[M+H]⁺) ; m/z (ESI) C₁₉H₂₄ClN₄Oとして359.1623が要求されるところ、実測 [M+H]⁺は359.1633であった。

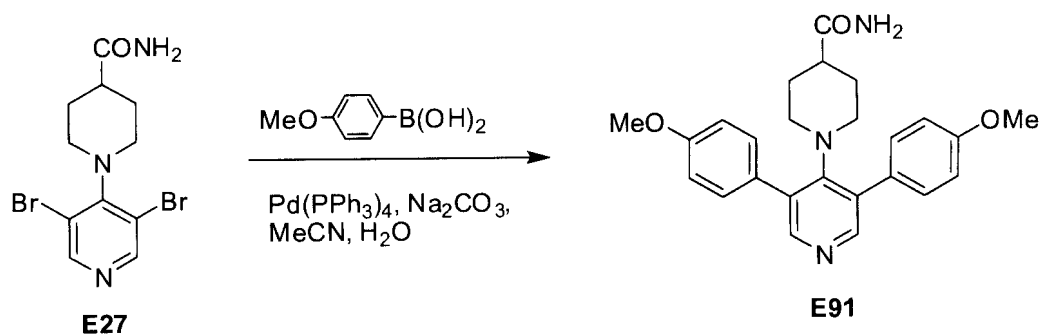
【0513】

50

(実施例 91: 1-(3, 5-ビス(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E91)

【0514】

【化140】



10

【0515】

1-(3, 5-ジブロモピリジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド E27 (50 mg、0.14 mmol)、4-メトキシフェニルボロン酸 (25 mg、0.15 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8 mg、5 mmol%)、アセトニトリル (1.4 mL) 及び 0.5 M の炭酸ナトリウム (0.27 mL、0.16 mmol) を用いて、反応時間を 30 分間として一般的手順 D に従った。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (CH₂Cl₂、MeOH、98:2) により精製し、白色固体として表題の化合物を得た (39 mg)。LC-MS (ESI、3.5 分) R_t 1.68 分、m/z 418 (100%、[M+H]⁺)。

20

【0516】

(実施例 92: 活性アッセイ)

ルシフェラーゼレポーター細胞に基づくアッセイを用いて、Wnt 経路の阻害活性を評価した。ルシフェラーゼレポーター細胞株を、エストロゲンレポーター-D SH (ER-D SH) 構築物と TCF-ルシフェラーゼ-IRES-GFP 構築物とを含有していた HEK293 細胞において発生させた。

30

【0517】

エストロゲン (2 μM) を添加することで ER-D SH HEK293 細胞株において TCF 依存性の転写を誘導することにより、ハイスループットアッセイを行い、それにより 24 時間でレポーター活性の少なくとも 1.4 倍の増大が測定された。

【0518】

その後化合物を評価するのに、一次及び二次デコンボリューション (deconvolution) アッセイを用いた。初めに、TCF-ルシフェラーゼレポータープラスミドを単独又は ER 誘導性の D SH プラスミドと組み合わせて一時的にトランスフェクトした HEK293 細胞における阻害活性に関して化合物を試験した。エストラジオール又は BIO のいずれかを用いると経路の誘導が起こった。一般的な転写と比較して Wnt シグナル伝達に対して特異性を有する化合物を同定するために、同時トランスフェクト対照として TK-Renilla ルシフェラーゼプラスミドを用いた。

40

【0519】

本発明の特定の化合物は上述のルシフェラーゼアッセイにおいて 10 μM 未満の IC₅₀ を有する。好ましい化合物は 1 μM 未満の IC₅₀ を有し、最も好ましい化合物は 0.5 μM 未満の IC₅₀ を有する。

【0520】

上記のルシフェラーゼレポーターアッセイにおける本発明の特定の化合物の例示的な活性値を以下の表 A に示す。

【0521】

50

【表 1】

表 A

実施例／化合物番号	実施例 9 2 に記載のルシフェラーゼレポーターアッセイ (E R - D S H H E K 2 9 3 細胞) の I C 5 0 (μ M)
E 1	1 2 . 6
E 2	3 0 . 0
E 4	0 . 1 7
E 9	1 2 . 1
E 1 2	2 2 . 9
E 1 3	7 . 0
E 2 1	0 . 7 6
E 2 7	0 . 2 1
E 2 9	1 6 . 2
E 3 3	5 . 0
E 3 5	7 . 6 6
E 3 7	1 . 6 4
E 4 3	0 . 0 3 2
E 4 7	0 . 4 4
E 5 0	0 . 1 1
E 5 9	3 . 4 3
E 6 0	0 . 0 3 3
E 6 5	0 . 4 4
E 6 8	1 . 1 5
E 7 4	0 . 2 6
E 8 5	1 . 5 8
E 8 6	0 . 0 9
E 8 7	0 . 7 4

10

20

【 0 5 2 2 】

30

それから経路を D N - L R P (W n t 受容体の構成要素)、A x - 2 (アキシンの優性阻害形態)、D N - β - カテニン (β - カテニンの安定化形態) 及び V P 1 6 - T C F (β - カテニンの非存在下で活性を有する T C F 転写因子) の構成的発現により誘導した同様のアッセイにおいて化合物をさらに試験した。

【 0 5 2 3 】

また化合物の成長阻害活性をヒト結腸直腸細胞株 (H C T 1 1 6、H T 2 9 及び S W 4 8 0) の小さいパネルに対して求めた。

【 0 5 2 4 】

或る特定の化合物は H T 2 9 細胞株に対する G I ₅₀ が 1 0 0 μ M 未満であり、ルシフェラーゼレポーターベクターに対する I C ₅₀ が 1 0 0 μ M 未満であることが見出された。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/051319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07D401/04	C07D401/14	C07D409/14	C07D413/14
	C07D471/10	A61K31/4545	A61K31/5377	A61K31/454
	A61K31/438	A61P35/00		A61K31/506
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 01/27107 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; AHMAD SALEEM [US]; WU SHUNG C [US]; NEIL) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application page 129 - page 174; examples 230, 234-251, 252A, 260-262, 293-304, 339-343, 355			1-4, 6-9, 14-20
X	WO 2007/092435 A2 (WYETH CORP [US]; XIANG JASON SHAOYUN [US]; SAIHAH EDDINE [US]; TAM STEV) 16 August 2007 (2007-08-16) page 104 - page 121; examples 7G, 7L, 7U, 7Z, 7AD, 7AM, 7AU			1-9, 14-20
X	WO 2007/135427 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; CAULKETT PETER WILLIAM R) 29 November 2007 (2007-11-29) page 23 - page 24; examples 2-10			1-7, 14-20
-/-				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 16 December 2009			Date of mailing of the international search report 25/02/2010	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Beligny, Samuel	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051319

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2 431 171 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP]; KUSAKA MASAMI [JP] TAKEDA PHARMAC) 13 June 2002 (2002-06-13) page 99; compound 143	1-4, 6-8, 14-20
X	WO 2005/068468 A2 (VERTEX PHARMA [US]; STRAUB JUDITH [US]; HALE MICHAEL R [US]; MALTAIS F) 28 July 2005 (2005-07-28) pages 46-47; example 4 page 1, paragraph [0002] claims 26, 27	1-2, 4, 6-9, 14-20
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 21 February 2006 (2006-02-21), "1-(3,5-dichloropyridin-4-yl)piperidine-4-carboxylic acid" XP002560163 the whole document	1-10, 13-20
A	PARK C H ET AL: "Quercetin, a potent inhibitor against beta-catenin/Tcf signaling in SW480 colon cancer cells" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 328, no. 1, 4 March 2005 (2005-03-04), pages 227-234, XP004723763 ISSN: 0006-291X the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051319

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0127107	A2	19-04-2001	AT 314364 T AU 7859600 A BR 0014725 A CA 2388813 A1 CN 1468232 A CO 5251416 A1 DE 60025245 T2 DK 1224183 T3 EP 1224183 A2 ES 2254236 T3 HU 0300195 A2 JP 2003527331 T MX PA02003626 A NO 20021717 A NZ 517668 A PL 366131 A1 RU 2002111867 A TR 200201014 T2 US 2005137216 A1 US 6887870 B1 ZA 200202479 A	15-01-2006 23-04-2001 17-06-2003 19-04-2001 14-01-2004 28-02-2003 24-08-2006 06-03-2006 24-07-2002 16-06-2006 28-07-2003 16-09-2003 22-09-2003 10-06-2002 24-09-2004 24-01-2005 10-05-2004 21-01-2003 23-06-2005 03-05-2005 27-10-2004
WO 2007092435	A2	16-08-2007	AR 059355 A1 AU 2007212429 A1 CA 2641609 A1 CN 101400653 A EP 1981848 A2 JP 2009526059 T KR 20080093072 A PA 8713501 A1	26-03-2008 16-08-2007 16-08-2007 01-04-2009 22-10-2008 16-07-2009 17-10-2008 17-09-2009
WO 2007135427	A1	29-11-2007	NONE	
CA 2431171	A1	13-06-2002	AT 440096 T AU 2108002 A EP 1348706 A1 WO 0246186 A1 JP 2008266349 A US 2004072876 A1	15-09-2009 18-06-2002 01-10-2003 13-06-2002 06-11-2008 15-04-2004
WO 2005068468	A2	28-07-2005	AU 2004313928 A1 CA 2547080 A1 EP 1697375 A2 JP 2007513172 T US 2005245499 A1	28-07-2005 28-07-2005 06-09-2006 24-05-2007 03-11-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 3
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100118407
弁理士 吉田 尚美

(74)代理人 100125380
弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100125036
弁理士 深川 英里

(74)代理人 100142996
弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100154298
弁理士 角田 恭子

(74)代理人 100162330
弁理士 広瀬 幹規

(72)発明者 マクドナルド, エドワード
イギリス国, エスエム 2・5 エヌジー サットン, コッツウォルズ・ロード 15, ハドウ・ビルディング, インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, キャンサー・セラピューティクス

(72)発明者 ブラッグ, ジュリアン
イギリス国, エスエム 2・5 エヌジー サットン, コッツウォルズ・ロード 15, ハドウ・ビルディング, インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, キャンサー・セラピューティクス

(72)発明者 ピコウィッツ, マーク
イギリス国, エスエム 2・5 エヌジー サットン, コッツウォルズ・ロード 15, ハドウ・ビルディング, インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, キャンサー・セラピューティクス

(72)発明者 クランプラー, サイモン・ロス
イギリス国, エスエム 2・5 エヌジー サットン, コッツウォルズ・ロード 15, ハドウ・ビルディング, インスティテュート・オヴ・キャンサー・リサーチ, キャンサー・セラピューティクス

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA03 BA39 CB17

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 CC12 CC22 CC29 CC52 CC62 CC94

DD03 DD10 DD12 EE01

4C065 AA11 AA16 BB04 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01

	KK09	LL04	PP12							
4C086	AA01	AA02	AA03	BC21	BC36	BC42	BC50	BC69	BC73	BC82
	CB05	GA04	GA07	GA08	GA09	GA10	GA12	MA01	MA02	MA04
	MA05	NA14	ZB26	ZC41						