

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5205276号
(P5205276)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	107K
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 471/04	C S P
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/496	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/506	
A61K 31/541	(2006.01)	A61K 31/5377	

請求項の数 18 (全 196 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-546614 (P2008-546614)
(86) (22) 出願日	平成18年12月21日 (2006.12.21)
(65) 公表番号	特表2009-520791 (P2009-520791A)
(43) 公表日	平成21年5月28日 (2009.5.28)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2006/004854
(87) 國際公開番号	W02007/072017
(87) 國際公開日	平成19年6月28日 (2007.6.28)
審査請求日	平成21年12月17日 (2009.12.17)
(31) 優先権主張番号	0526169.8
(32) 優先日	平成17年12月22日 (2005.12.22)
(33) 優先権主張國	英國 (GB)
(31) 優先権主張番号	0620884.7
(32) 優先日	平成18年10月20日 (2006.10.20)
(33) 優先権主張國	英國 (GB)

(73) 特許権者	504236178 ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ:ロイヤル キャンサー ホスピタル イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3 アールピー、オールド ブロンプトン ロード 123
(74) 代理人	100065248 弁理士 野河 信太郎
(72) 発明者	バヴェトシアス, ヴァッシリオス イギリス、サー エスエム2 5エヌジ ー、サットン、コツツウォルド ロード 15、ジ インスティテュート オブ キ ャンサー リサーチ

最終頁に続く

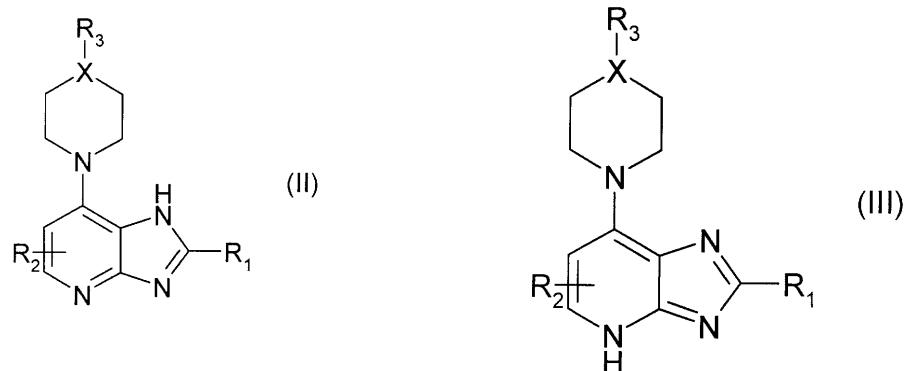
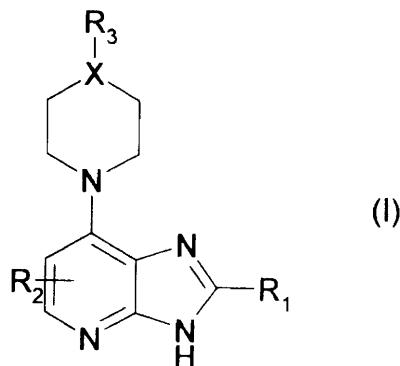
(54) 【発明の名称】 酵素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)及びその互変異性型式(1)若しくは式(1) :

【化1】



(式中、
 X は、-N-、-CH₂-N-、-CH₂-CH-又は-CH-であり；
 R_1 は、式(IA)

【化2】



(式中、
 Z は、-CH₂-、-NH-、-O-、-S(0)-、-S-、-S(0)₂又は3~7個の環原子を有する二価の単環式で炭素環式又は複素環式の基であり；

Alkは、下記A)に記載の置換基で置換されていてもよい二価のC₁~C₆アルキレン基であり；

Aは、水素、又は下記A)に記載の置換基で置換されていてもよい5~7個の環原子を有する単環式で炭素環式若しくは複素環式の環であり；

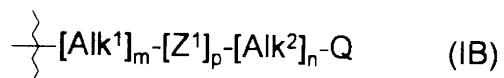
r及びsは、独立して0又は1であるが、但しAが水素である場合、r及びsの少なくとも一方が1である)

の基であり；

R_2 は、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OCH₃又はシクロプロピルであり；

R_3 は、式(1B)

【化3】



(式中、

Qは、下記A)に記載の置換基で置換されていてもよいフェニル又は5若しくは6個の環原子

50

を有する单環式の複素環式の環であり；

Z^1 は、-S-、-S(0)-、-S(0)₂-、-O-、-SO₂NH-、-NHSO₂-、NHC(=O)NH、-NH(C=S)NH-又は-N(R₄)-（式中、R₄は、水素、C₁～C₃アルキル、シクロアルキル又はベンジルである）であり；

Alk¹及びAlk²は独立して、下記A)に記載の置換基で置換されていてもよい二価のC₁～C₃アルキレン基であり；

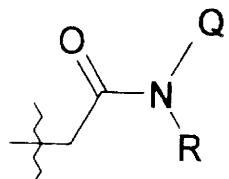
m、n及びpは、独立して0又は1である）

の基であるか；又は

R₃基は、構造式：

【化4】

10



（式中、Qは上記で定義されるとおりであり、Rは水素又はメチルである）

を有し、

A) 上記の置換基は、それぞれ独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシを含む(C₁～C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルチオ、フェニル、单環式複素環、ベンジル、フェノキシ、ハロ(フルオロ、ブロモ及びクロロを含む)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル(-CN)、オキソ、-COOH、-COOR^A、-COR^A、-SO₂R^A、-CONH₂、-SO₂NH₂、-CONHR^A、-SO₂NHR^A、-CONR^AR^B、-SO₂NR^AR^B、-NH₂、-NHR^A、-NR^AR^B、-OCONH₂、-OCONHR^A、-OCONR^AR^B、-NHCO^A、-NHCOOR^A、-NR^BCOOR^A、-NHSO₂OR^A、-NR^BSO₂OH、-NR^BSO₂OR^A、-NHCONH₂、-NR^ACONH₂、-NHCONHR^B、-NR^ACONHR^B、-NHCONR^AR^B、又は-NR^ACONR^AR^B（式中、R^A及びR^Bは独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、フェニル、ベンジル又は5若しくは6個の環原子を有する单環式複素環式であるか、或いはR^A及びR^Bは、同じ窒素に結合している場合、その窒素と一緒に該窒素を含む4～6員環を形成できる）から選択することができる、4つまでの適合する置換基を意味する）

の化合物、その塩、水和物、溶媒和物又はN-酸化物。

【請求項2】

R₃基が、式(IC)：

【化5】



（式中、Alk¹及びQは請求項1で定義されるとおりである）

を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Alk¹が、-CH₂-、-CH₂CH₂-又は-CH(CH₃)-である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Qが、請求項1のA)に記載の置換基で置換されていてもよいフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル及びピリジルから選択される請求項1～3のいづれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

Qが、チアゾール-2-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、フェニル又は3-クロロフェニルである請求項1に記載の化合物。

20

30

40

50

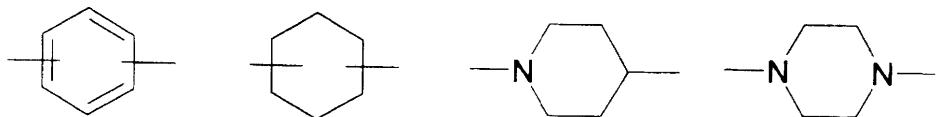
【請求項 6】

Qが、フェニル、4-クロロフェニル、5-メチル-イソキサゾール-3-イル、ピリド-3-イル若しくはピリド-4-イル、ピリミジン-5-イル又は2-メチルチアゾール-4-イルである請求項3に記載の化合物。

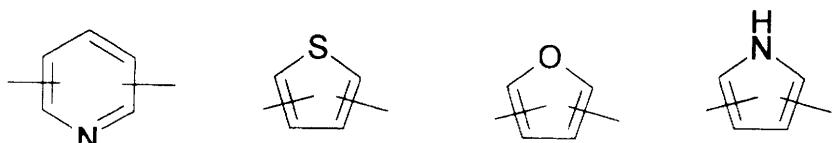
【請求項 7】

R₁において、Zが

【化 6】



10



20

から選択される請求項 1 ~ 6のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R₁において、Alkが、請求項 1 のA)に記載の置換基で置換されていてもよい-CH₂-、-CH₂CH₂-又は-CH₂CH₂CH₂-である請求項 1 ~ 7のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₁において、rが0又は1であり、sが1であり、Aが水素である請求項8に記載の化合物。

【請求項 10】

Alkが、-NR₅R₆ (式中、R₅及びR₆は独立して、水素若しくはC₁~C₃アルキルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に3~7員環を形成する)により置換されている請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

R₁が、請求項 1 のA)に記載の置換基で置換されていてもよいフェニル又は5若しくは6個の環原子を有する請求項 1 のA)に記載の置換基で置換されていてもよいヘテロアリールである請求項 1 ~ 6のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

フェニル又はヘテロアリール環Aが、-(CH₂)_vNR₅R₆基 (式中、vは0、1、2、3又は4であり、R₅及びR₆は独立して、水素若しくはC₁~C₃アルキルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されていてもよい3~7員環を形成する)により置換されている請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

R₅及びR₆が、それらが結合している窒素と一緒に、請求項 1 のA)に記載の置換基で置換されていてもよいピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はピラゾリル環を形成している請求項12に記載の化合物。

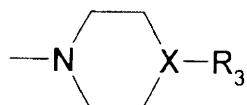
【請求項 14】

R₂が、

30

40

【化7】



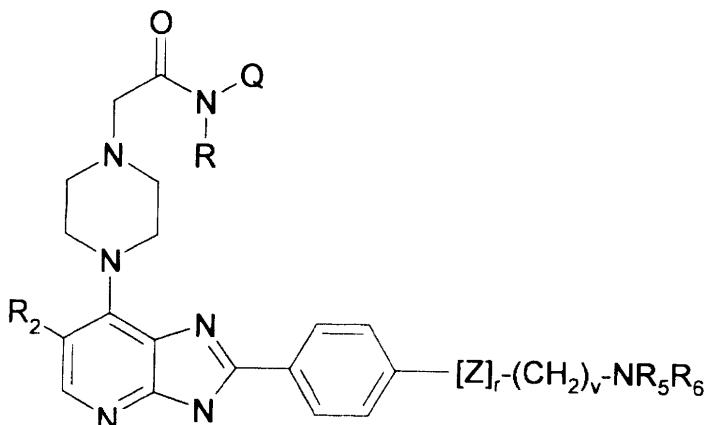
の基に近接する非架橋炭素原子に結合している請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

式(ID) :

【化8】

10



20

(ID)

(式中、Rは、水素又はメチルであり；R₂は、クロロ又はブロモであり；Qは、チアゾール-2-イル、3-メチルチアゾール-5-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、フェニル又は3-クロロフェニルであり；Zは、-O-であり；rは、0又は1であり；vは、1、2又は3であり；R₅及びR₆は独立して、水素、メチル若しくはエチルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル若しくはピペラジニル環を形成し、後者は第2窒素において請求項1のA)に記載の置換基で置換されていてもよい)

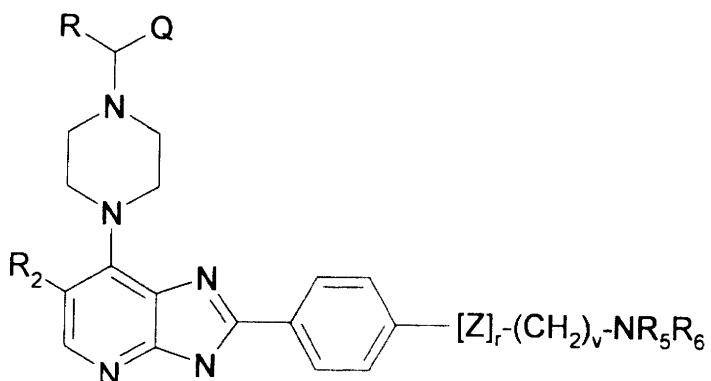
30

を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

式(IE) :

【化9】



40

(IE)

50

(式中、Rは、水素又はメチルであり；R₂は、クロロ又はブロモであり；rは、0又は1であり；vは、1、2又は3であり；R₅及びR₆は独立して、水素、メチル若しくはエチルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル若しくはピペラジニル環を形成し、後者は第2窒素において請求項1のA)に記載の置換基で置換されていてもよく；Qは、フェニル、4-クロロフェニル、5-メチル-1-イソキサゾール-3-イル、ピリド-3-イル若しくはピリド-4-イル、ピリミジン-5-イル又は2-メチルチアゾール-4-イルである)

を有する請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物を、医薬的に許容される担体とともに含む医薬組成物。 10

【請求項18】

癌細胞増殖又はリウマチ性関節炎の治療用の請求項17に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オーロラキナーゼファミリーのメンバーの酵素を阻害するイミダゾピリジン化合物、並びに癌を含む細胞増殖性疾患、及び炎症の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】 20

【0002】

真核細胞内では、DNAはヒストンと共にパッケージされてクロマチンを形成する。約150塩基対のDNAが、ヒストンのオクタマー(ヒストン2A、2B、3及び4がそれぞれ2つずつ)の周囲に2回巻きついて、クロマチンの基本単位であるヌクレオソームを形成する。クロマチンの規則正しい構造は、関連する遺伝子の転写を可能にするために改変される必要がある。転写調節は、分化、増殖及びアポトーシスの鍵であり、よって厳密に制御される。クロマチン構造の変化(よって転写)の制御は、ヒストン、最も顕著にはN-末端尾部への共有結合の改変により媒介される。アミノ酸の側鎖の共有結合の改変(例えばメチル化、アセチル化、リン酸化及びユビキチン化)は、酵素により媒介される(ヒストンの共有結合の改変及び転写調節におけるそれらの役割についての総説は、Berger SL 2001 Oncogene 20, 30 07～3013に見出される；ヒストンのアセチル化及び転写の総説についてはGrunstein, M 1997 Nature 389, 349～352; Wolffe AP 1996 Science 272, 371～372; 及びWade PAら 1997 Trends Biochem Sci 22, 128～132を参照)。

【0003】

オーロラキナーゼは、癌及びその他の過増殖性疾患において調節解除され得る(Warnerら, 2003, Mol Can Ther 2, 589～595)有糸細胞分裂プロセスの鍵制御因子として同定されているセリン／スレオニンキナーゼのファミリーである(Bischoff及びPlowman, 1999 Trends Cell Biol 9, 454～459)。今までに同定されたこのファミリーの3つのメンバーは、オーロラ-A、オーロラ-B及びオーロラ-Cと呼ばれる。高等真核細胞は、典型的には、2つ以上のオーロラキナーゼを発現する。オーロラBの阻害が、ヒストンH3リン酸化、染色体分離及び細胞質分裂を含む有糸分裂のいくつかの相に影響することが示されている。オーロラA及びCは、スピンドルポールに局在化し、オーロラAはいくつかの系において双極スピンドル形成のために必要である(Giet及びPrigent, 1999, J.Cell.Sci 11, 3591～3601)。オーロラA及びBは、ヒトの癌のいくつかにおいて過剰発現され、インビトロでの細胞におけるそれらの過剰発現は、転換、中心体異常及び異数性を導くことが示されている(Bischoffら, 1998, EMBO J. 17, 3052)。オーロラAを過剰発現する細胞は、無胸腺マウスにおいて腫瘍を形成することが示されている。これらの文献に含まれる知見は、オーロラキナーゼ活性の上昇が、成長の利点を提供するか、又は遺伝的不安定性を誘発することにより腫瘍の発生の促進に寄与し得ること、及びオーロラキナーゼ阻害が、癌において治療上の利益をもたらすであろうことを示唆している。 40

【0004】

オーロラキナーゼ阻害剤

オーロラキナーゼ阻害剤のいくつかの構造クラスが知られており、例えばWO 02/00649、WO 2004/000833、WO 03/055491、WO 2004/058752、WO 2004/058781、WO 04105765、WO 05004872、WO 04113324、US 6143764及びUS 2004/0049032を参照されたいが、これらは網羅的なリストを意味しない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、別のクラスのオーロラキナーゼ阻害剤入手可能とし、癌及びリウマチ性関節炎を含む細胞増殖性疾患の治療におけるそれらの使用を提供する。本発明の化合物は、置換イミダゾピリジンである。 10

【0006】

国際特許出願第WO 2004/016611号は、誘導性T細胞キナーゼ(ItK)の阻害剤であり、よってItK活性の阻害が利益をもたらす状態の治療において有用であるといわれているイミダゾピリジン誘導体に関する。本発明のオーロラキナーゼ阻害剤は、イミダゾピリジン骨格の縮合ピリジン環での置換の組み合わせを有し、この組み合わせは、WO 2004/016611に具体的に開示されていない。

【0007】

公開された米国特許出願20060189617号も、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)のアンタゴニストであり、ホルモン関連癌を含む性ホルモン関連障害の治療に有用であるといわれているイミダゾピリジンに関する。本発明のオーロラキナーゼ阻害剤は、20060189617のものとは構造が異なり、とりわけ、縮合ピリジン環の置換基が異なる。 20

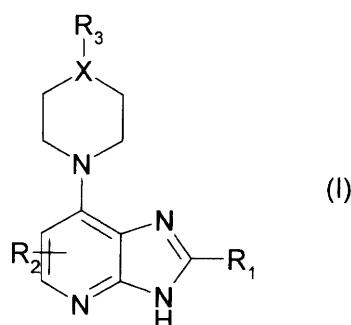
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明によると、式(I)の化合物、又はその塩、水和物、溶媒和物若しくはN-酸化物が提供される：

【0009】

【化1】



【0010】

(式中、

Xは、-N-、-CH₂-N-、-CH₂-CH-、又は-CH-であり；

R₁は、式(IA)

【0011】

【化2】



【0012】

(式中、

10

20

30

40

50

Zは、-CH₂-、-NH-、-O-、-S(O)- S-、S(O)₂又は3~7個の環原子を有する二価の単環式で炭素環式又は複素環式の基であり；

AIkは、任意に置換されてもよい二価のC₁~C₆アルキレン基であり；

Aは、水素、又は任意に置換されてもよい5~7個の環原子を有する単環式で炭素環式若しくは複素環式の環であり；

r、s及びtは、独立して0又は1であるが、但しAが水素である場合、r及びsの少なくとも一方が1である）

の基であり；

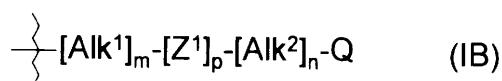
R₂は、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OCH₃、又はシクロプロピルであり；

R₃は、式(1B)

10

【0013】

【化3】



【0014】

（式中、

Qは、水素、又は任意に置換されてもよいフェニル若しくは5若しくは6個の環原子を有する単環式の複素環式環であり；

Z¹は、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-SO₂NH-、-NHSO₂-、NHC(=O)NH、-NH(C=S)NH-、又は-N(R₄)-（式中、R₄は、水素、C₁~C₃アルキル、シクロアルキル又はベンジルである）であり；

AIk¹及びAIk²は独立して、任意に置換されてもよい二価のC₁~C₃アルキレン基であり；

m、n及びpは、独立して0又は1である）

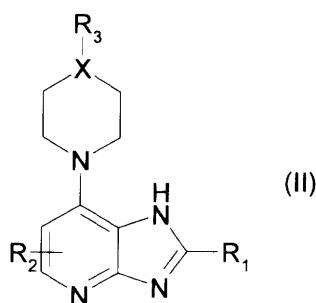
の基である）。

【0015】

本発明の化合物(I)は、一方が式(I)で表され、他方が式(II)で表される2つの互変異性体で存在する。

【化4】

30

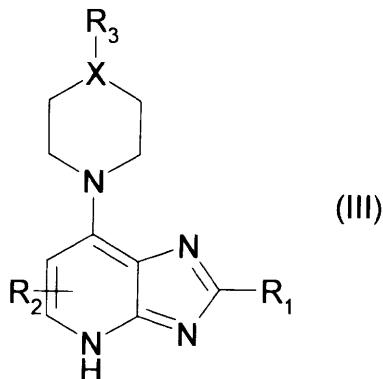


【0016】

40

3番目の可能な互変異性体は、式(III)で示される。

【化5】



10

【0017】

本発明は、式(I)の化合物、及びその全ての互変異性体、並びに任意の割合でのそれらの混合物を含む。本明細書における式(I)の化合物への言及は、式(II)及び(III)の化合物並びにそれらの混合物についての言及を含むとみなされる。

【0018】

上記の定義は、高分子量の分子を潜在的に含むが、薬品化学のプラクティスの一般的な原理に従って、本発明が関係する化合物は、600以下の分子量を有し、それに従ってR₁～R₃が選択されることが好ましい。

20

【0019】

別の広い態様において、本発明は、上記で定義される式(I)の化合物、又はそのN-酸化物、塩、水和物若しくは溶媒和物の、オーロラキナーゼ酵素、オーロラ-A及び/又はオーロラ-B及び/又はオーロラCの活性を阻害するための組成物の製造における使用を提供する。

【0020】

本発明が関係する化合物は、オーロラキナーゼ活性、例えばオーロラ-A及び/又はオーロラ-B及び/又はオーロラC活性のエクスピボ又はインピボでの阻害のために用い得る。

【0021】

本発明のある態様において、本発明の化合物は、細胞増殖疾患、例えば癌細胞増殖及び自己免疫疾患の治療用の組成物の製造において用い得る。

30

【0022】

別の態様において、本発明は、上記の型の疾患の治療方法を提供し、該方法は、上記の疾患に罹患している対象に、上記で定義される式(I)の化合物の有効量を投与することを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

用語

本明細書で用いる場合、用語「(C_a～C_b)アルキル」(ここで、a及びbは整数である)は、a～b個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基のことをいう。よって、例えばaが1でありbが6である場合、該用語はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル及びn-ヘキシルを含む。

40

【0024】

本明細書で用いる場合、用語「二価の(C_a～C_b)アルキレン基」(ここで、a及びbは整数である)は、a～b個の炭素原子と、2つの満たされていない原子価(unsatisfied valences)とを有する飽和炭化水素のことをいう。

本明細書で用いる場合、非限定的な用語「炭素環式」は、全てが炭素である16個までの環原子を有する単環式、二環式又は三環式の基のことをいい、アリール及びシクロアルキルを含む。

【0025】

50

本明細書で用いる場合、用語「シクロアルキル」は、3~8個の炭素原子を有する単環式で飽和炭素環式の基のことをいい、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。

本明細書で用いる場合、非限定的な用語「アリール」は、単環式、二環式又は三環式の炭素環式芳香族基のことをいい、共有結合により直接連結されている2つの単環式の炭素環式芳香族環を有する基を含む。このような基の例は、フェニル、ビフェニル及びナフチルである。

【 0 0 2 6 】

本明細書で用いる場合、非限定的な用語「ヘテロアリール」は、S、N及びOから選択される1又は複数のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の芳香族基のことをいい、2つのこののような単環を有する基、又は共有結合により直接連結されている1つのこののような単環と1つの単環式アリール環とを有する基を含む。このような基の例は、チエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル及びインダゾリルである。

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いる場合、非限定的な用語「ヘテロシクリル」又は「複素環式」は、上記で定義される「ヘテロアリール」を含み、その非芳香族の意味において、S、N及びOから選択される1又は複数のヘテロ原子を含む単環式、二環式又は三環式の非芳香族基、及び1又は複数の上記のようなヘテロ原子を含む単環式非芳香族基からなり、該基が別のこののような基又は単環式炭素環式基に共有結合している基に関する。このような基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、モルホリニル、ベンズフラニル、ピラニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミド及びスクシンイミド基である。

【 0 0 2 8 】

それが記載される関係において特に明記しない限り、本明細書中の任意の部分に用いられる用語「置換」は、4つまでの適合する置換基で置換されることを意味し、それぞれは独立して、例えば($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシを含む($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、メルカプト、メルカプト($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、フェニル、単環式複素環、ベンジル、フェノキシ、ハロ(フルオロ、ブロモ及びクロロを含む)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル(-CN)、オキソ、-COOH、-COOR^A、-COR^A、-SO₂R^A、-CONH₂、-SO₂NH₂、-CONHR^A、-SO₂NHR^A、-CONR^AR^B、-SO₂NR^AR^B、-NH₂、-NHR^A、-NR^AR^B、-OCONH₂、-OCONHR^A、-OCONR^AR^B、-NHCOR^A、-NHCOOR^A、-NR^BCOOR^A、-NHSO₂OR^A、-NR^BSO₂OH、-NR^BSO₂OR^A、-NHCONH₂、-NR^ACONH₂、-NHCONHR^B、-NR^ACONR^B、-NHCONR^AR^B、又は-NR^ACONR^AR^B (式中、R^A及びR^Bは独立して、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、フェニル、ベンジル又は5若しくは6個の環原子を有する単環式複素環式であるか、或いはR^A及びR^Bは、同じ窒素に結合している場合、その窒素と一緒に該窒素を含む4~6員環、例えばモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン又はピペラジン環を形成できる)でありえる。「任意の置換基」は、上記の置換基の1つであり得る。

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いる場合、用語「塩」は、塩基付加塩、酸付加塩及び第4級塩を含む。酸性である本発明の化合物は、医薬的に許容される塩を含む塩を、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム及びカリウム；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム、バリウム及びマグネシウムのような塩基と；例えばN-メチル-D-グルカミン

10

20

30

40

50

、コリントリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、L-アルギニン、L-リジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミンのような有機塩基と形成できる。塩基性であるこれらの化合物(I)は、医薬的に許容される塩を含む塩を、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩化水素酸又は臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸などの無機塩基と、酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸及びマンデル酸などの有機酸と形成できる。

【0030】

不斉炭素原子の存在のために1又は複数の実際の又は潜在的なキラル中心を含む本発明の化合物は、各キラル中心にてR又はSの立体化学を有するいくつかのジアステレオ異性体として存在し得る。本発明は、全てのこのようなジアステレオマー、及びその混合物を含む。

10

【0031】

変動可能な置換基

本発明が関係する化合物において、以下の構造的特徴が、いずれの適合可能な組み合わせで存在し得る。

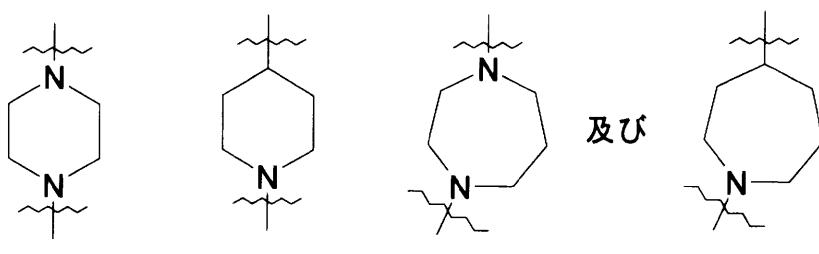
Xを含む環

上記で定義されるように、Xは、-N-、-CH₂-N-、-CH₂-CH-、又は-CH-、すなわちXを含む環は、基A～Dから選択される：

【0032】

20

【化6】



A

B

C

D

30

【0033】

現在のところ、Xが-N-であるのが好ましい(すなわち、Xを含む環がピペラジン環Aである)。

R₁基

R₁基は、式(IA)の基である。

【0034】

【化7】

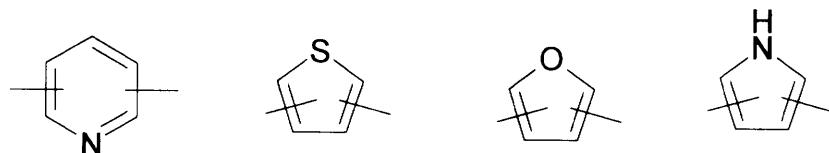
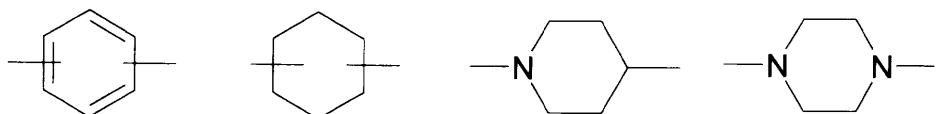


40

【0035】

R₁において、Z(存在する場合)は、例えば、

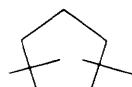
【化8】



10



及び



から選択される二価の基であり得る。

また、R₁において、Alk (存在する場合)は、例えば、任意に置換されていてもよい-CH₂-、-CH₂CH₂-、又は-CH₂CH₂CH₂-であり得る。Alkにおける任意の置換基は、第1級、第2級又は環状アミノ基を含む。

【0036】

20

化合物(I)のあるサブセットにおいて、置換基R₁において、rは0又は1であり、sは1であり、Aは水素である。このサブセットにおいて、Alkは、末端炭素上で第1級、第2級又は環状アミノ基により置換され得る。例えば、Alkは、-NR₅R₆ (式中、R₅及びR₆は独立して、水素若しくはC₁～C₃アルキルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、3～7員環を形成する)により置換され得る。後者の場合において、R₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン又はモルホリン環を形成し得る。

【0037】

30

化合物(I)の別のサブセットにおいて、置換基R₁において、r及びsはともに0であり、Aは任意に置換されていてもよいフェニル、又は5又は6個の環原子を有する任意に置換されていてもよいヘテロアリールである。このサブセットにおいて、フェニル又はヘテロアリール環Aは、例えば-(CH₂)_vNR₅R₆基 (式中、vは0、1、2、3又は4、特に1又は2であり、R₅及びR₆は独立して、水素若しくはC₁～C₃アルキル、例えばメチル若しくはエチルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、3～7員環を形成する)により置換され得る。後者の場合において、R₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリン又はピラゾール環を形成し得る。或いは、フェニル又はヘテロアリール環Aは、-O(CH₂)_vNR₅R₆基 (式中、vは0、1、2、3又は4であり、R₅及びR₆は独立して、水素若しくはC₁～C₃アルキル、例えばメチル若しくはエチルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジン、ピペラジン、N-メチルピペラジン、モルホリン又はピラゾール環を形成し得る)により置換され得る。このサブセット内の別の代替において、フェニル又はヘテロアリール環Aは、-OC_H₃、又は-O(CH₂)₂OH基により置換され得る。このサブセットにおいて一般的には、フェニル又はヘテロアリール環Aは、薬品化学において可溶化置換基(solubilising substituent)として認識される任意の置換基により置換され得る。

【0038】

40

R₂基

本発明の化合物(I)のあるサブセットにおいて、R₂は：

【化9】



の基に近接する非架橋炭素原子に結合する。

【0039】

上記のサブセットを含む化合物(I)において、R₂は、-CN、-CF₃、-OCH₃、シクロプロピル、及びハロゲン、特にCl及びBrから選択され得る。

【0040】

R₃基

本発明の化合物における置換基R₃は、上記で定義される式(1B)の基である：

【化10】



【0041】

R₃基において：

Qは、例えば、任意に置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル又はオキサジアゾリルであり得る。

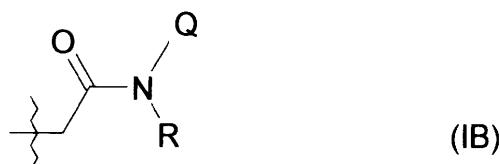
Alk¹及びAlk²は、独立して、任意に置換されていてもよい-CH₂-、-CH₂CH₂-及び-CH₂CH₂CH₂-から選択され得る。

Z¹は、-N(R₄)- (式中、R₄は、水素、C₁~C₃アルキル、例えばメチル又はエチル、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、又はベンジルである)であり得、Alk¹又はAlk²の近接する炭素原子がオキソで置換されてよく、そのことによりR₃は、アミド又は逆(reverse)アミド結合を含む。

【0042】

本発明の化合物の現在好ましいサブセットにおいて、R₃は、式(1B)：

【化11】



(式中、Qは、式(I)の関係において定義されたとおりであり、Rは、水素又はメチルである)を有する。本発明の化合物の別の現在好ましいサブセットにおいて、R₃基は、式(1C)：

【0043】

【化12】



【0044】

(式中、Alk¹及びQは、式(I)との関係において定義されるとおりである)を有する。この後者のサブセットにおいて、Alk¹は、例えば-CH(R)-、-CH(R)CH(R)-、又は-CH(R)CH(R)CH(R)- (式中、それぞれのRは独立して、水素又はメチルである)であり得る。Alk¹の具体例は、-CH₂-又は-CH(CH₃)-である。両方のサブセットにおいて、Qは、例えば、任意に置換されていてもよいフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリミジニル及びピリジルから選択され得る。R₃が式(1B)を有するサブセットにおいて

10

20

30

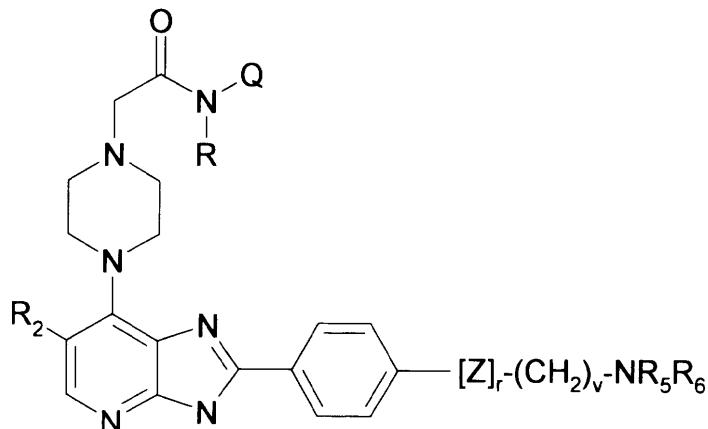
40

50

、Qがチアゾール-2-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、フェニル又は3-クロロフェニルである場合が現在、好ましい。R₃が式(1C)を有する場合、Qがフェニル、4-クロロフェニル、5-メチル-イソキサゾール-3-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、ピリミジン-5-イル又は2-メチルチアゾール-4-イルである場合が現在、好ましい。

【 0 0 4 5 】

つまり、上記の構造的な優先性を考慮して、本発明の化合物のあるクラスは、式(1D) :
【化 13】



10

20

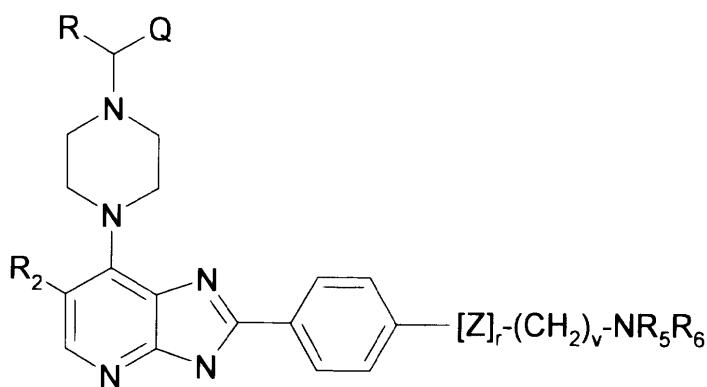
(ID)

【 0 0 4 6 】

(式中、Rは、水素又はメチルであり；R₂は、クロロ又はブロモであり；Qは、チアゾール-2-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、フェニル又は3-クロロフェニルであり；Zは、-O-であり；rは0又は1であり；vは1、2又は3であり；R₅及びR₆は独立して、水素、メチル又はエチルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリル又はピペラジニル環を形成し、後者は第2窒素上で任意に置換されていてもよい)を有し；本発明の化合物の別のクラスは、式(I-E)：

30

【化 1 4】



40

(IE)

【 0 0 4 7 】

(式中、Rは、水素又はメチルであり；R₂は、クロロ又はブロモであり；rは0又は1であり；vは1、2又は3であり；R₅及びR₆は独立して、水素、メチル又はエチルであるか、又はR₅及びR₆は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピラゾリ

ル又はピペラジニル環を形成し、後者は第2窒素上で任意に置換されていてもよく；Qは、フェニル、4-クロロフェニル、5-メチル-イソキサゾール-3-イル、ピリド-3-イル又はピリド-4-イル、ピリミジン-5-イル又は2-メチルチアゾール-4-イルである)を有する。

【0048】

本発明の具体的な化合物は、本明細書の実施例のものを含む。

【0049】

合成

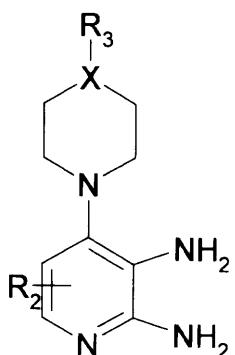
本発明が関係する化合物(I)の合成のための複数の合成ストラテジが存在するが、全ては合成有機化学者に知られた既知の化学による。つまり、式(I)による化合物は、標準的な文献に記載され、かつ当業者に公知の手順に従って合成できる。典型的な文献の出典は、「Advanced organic chemistry」，第4版(Wiley)，J March, 「Comprehensive Organic Transformation」，第2版(Wiley)，R.C. Larock, 「Handbook of Heterocyclic Chemistry」，第2版(Pergamon)，A.R. Katritzky, 「Synthesis」，「Acc. Chem. Res.」，「Chem. Rev.」に見出されるような総説の文献、又は標準的な文献検索により同定される1次的な出典、若しくは「Chemical Abstracts」若しくは「Beilstein」のような2次的な出典である。

【0050】

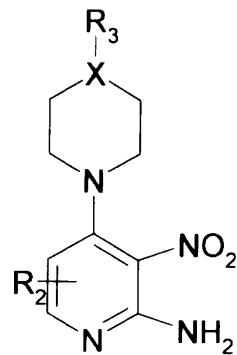
例えば、化合物の合成のある方法は、化合物(I)の縮合イミダゾ環の形成のための条件下での、化合物(IV)又は(V)の、アルデヒドR₁CHOとの反応を含む。このような条件の詳細は、例えば、本明細書の実施例から明らかになる。

【0051】

【化15】



(IV)



(V)

【0052】

利用

上記のように、本発明が関係する化合物は、オーロラキナーゼファミリー、すなわちオーロラキナーゼA及びB又はCの阻害剤であり、よって、癌のような細胞増殖性疾患の治療において、並びにヒト及び他の哺乳動物における炎症の治療において用いられる。

【0053】

いずれの具体的な患者のための特定の用量レベルは、用いる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食餌、投与時間、投与経路、排出速度、薬剤の組み合わせ、及び治療を受ける具体的な疾患の重篤度を含む種々の因子に依存する。最適用量レベル及び投与頻度は、当該技術において要求されるような臨床試験により決定される。

【0054】

本発明は、本発明の化合物を、医薬的に許容される担体とともに含む医薬組成物も含む。

【0055】

本発明が関係する化合物は、それらの薬理学的特性と矛盾しないいずれの経路による投

10

20

30

40

50

与用に調製され得る。経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ、液剤又はゲル製剤、例えば経口、局所若しくは滅菌の非経口の液剤又は懸濁剤の形であり得る。経口投与用の錠剤及びカプセル剤は、単位剤形(unit dose presentation form)であり得、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、又はポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール又はシリカ；崩壊剤、例えばバレイショデンプン、或いは許容される湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムのような従来の賦形剤を含み得る。錠剤は、通常の製薬のプラクティスにおいて公知の方法に従って被覆され得る。経口液体製剤は、例えば水性若しくは油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤若しくはエリキシル剤の形であり得るか、又は水若しくは他の適切なビヒクルで使用前に再構築される乾燥製品であり得る。このような液体製剤は、懸濁化剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン水素添加食用油脂；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート又はアカシア；非水性ビヒクル(これは食用油を含み得る)、例えばアーモンド油、ヤシ油、油性エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコール又はエチルアルコール；防腐剤、例えばメチル若しくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、又はソルビン酸、並びに所望により通常の香料又は着色剤を含み得る。

【0056】

皮膚への局所投与のために、薬剤は、クリーム、ローション剤又は軟膏剤に製造し得る。薬剤に用い得るクリーム又は軟膏の製剤は、例えば英國薬局方のような薬学の標準的な参考書に記載されるような当業者に公知の従来の製剤である。

【0057】

眼への局所投与のために、薬剤は、適切な滅菌の水性又は非水性のビヒクル中の液剤又は懸濁剤に製造し得る。添加物、例えば緩衝剤、例えば重亜硫酸ナトリウム又はエデト酸二ナトリウム；殺菌剤及び殺真菌剤を含む防腐剤、例えば酢酸フェニル水銀若しくは硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウム又はクロルヘキシジン；及び増粘剤(thickening agents)、例えばヒプロメロース(hypromellose)も含み得る。

【0058】

活性成分は、滅菌媒体中で非経口的に投与され得る。ビヒクル及び用いる濃度に応じて、薬剤は、ビヒクルに懸濁又は溶解できる。有利には、局所麻酔剤のようなアジュバント、防腐剤及び緩衝剤をビヒクル中に溶解できる。

【実施例】

【0059】

以下の例は、本発明の化合物の製造について説明し、本発明の具体的な化合物を入手可能とし、かつそれらのオーロラキナーゼ阻害活性を示す。

【0060】

一般的な実験のコメント

市販で入手可能な材料、試薬又は乾燥溶媒は、供給されたままで用いた。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60 (0.025~0.04 mm)を用いて行った。カラムクロマトグラフィーも、isolute Flashシリカカラムを用いるFlashMasterパーソナルユニット、又はBiotage Flashシリカカートリッジを用いるBiotage SP1精製システムで行った。イオン交換クロマトグラフィーは、酸性isolute Flash SCX-IIカートリッジを用いて行った。¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance dpx250、又はBruker Avance-500を用いて記録した。サンプルは、重水素化溶媒中で溶液として調製し、適切な内部非重水素化溶媒ピーク又はテトラメチルシランを参照にした。化学シフトは、テトラメチルシランのppm()ダウンフィールドで記録した。LC-MSスペクトルは、Phenomenex Gemini C₁₈カラム及び以下の条件のいずれかを用いて、Waters Alliance 2795分離モジュールを備えるWaters LCTで記録した：

方法A (10分) - 整数質量、10分間の勾配(MeOH及び0.1% ギ酸)、陽イオン化(posit 50

ive ionization)及び3 μ Lの注入容量でのLC注入。カラム：Phenomenex Gemini C₁₈カラム(5ミクロン、50 \times 4.6 mm)

方法B(6分) - 整数質量、6分間の勾配(MeOH及び0.1%ギ酸)、陽イオン化及び2 μ Lの注入容量でのLC注入。カラム：Phenomenex Gemini C₁₈カラム(3ミクロン、30 \times 4.6 mm)。

方法を記載していない場合、方法Aに従った。

【0061】

高解像度質量スペクトルは、上記の装置設定及び以下の条件を用いて得た。

精密質量(Accurate mass)、10分間の勾配(MeOH及び0.1%ギ酸)、+veイオン化及び4 μ Lの注入容量でのLC注入。カラム：Phenomenex Gemini C₁₈カラム(5ミクロン、50 \times 4.6 mm) 10

GC-MS：装置：Thermo Finnigan TraceGCとともにPolaris Q Mass spec。イオン化法：CI(メタン)；キャリアーガス：ヘリウム；カラム：Phenomenex Zebron(長さ：15m, i.d.：0.25mm, 厚み：0.25 μ m)；操作温度：80 ~ 300

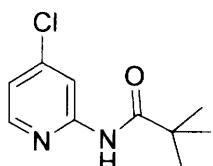
【0062】

実施例1

工程1

4-クロロ-2-トリメチルアセトアミドピリジン

【化16】



20

【0063】

この化合物は、K.S. Gudmundssonら、*Synthetic Communications* 1997, 27(5), 861 ~ 870により報告されるようにして調製した。2-アミノ-4-クロロピリジン(0.723 g, 5.62 mmol)の無水ピリジン(2.8 ml)溶液に、攪拌しながら、トリメチルアセチルクロリド(1.02 g, 8.46 mmol)を滴下した。反応混合物を室温にて4.5時間、アルゴンの下で攪拌し、酢酸エチル(70 ml)と水(50 ml)に分配した。水層を酢酸エチル(2 \times 30 ml)で抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液(40 ml)、塩水(50 ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性(free running)粉末を50 g isoluteシリカカラム上に置いた。ヘキサン中の20%酢酸エチル及びヘキサン中の25%酢酸エチルでの溶出により、表題の化合物を白色固体として得た(0.880 g, 74%)；¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.25 (dd, J = 1.91 Hz, 5.36 Hz, 1H, 5-H), 8.17 (d, J = 1.87 Hz, 1H, 3-H), 8.34 (d, J = 5.35 Hz, 1H, 6-H), 10.09 (s, 1H, CONH)；LC - MS (ESI, m/z) 6.91 min - 213, 215 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]。

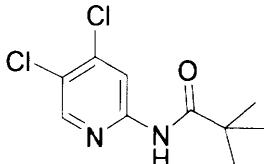
30

【0064】

工程2

4,5-ジクロロ-2-トリメチルアセトアミド-ピリジン

【化17】



40

【0065】

この化合物は、K.S. Gudmundssonら、*Synthetic Communications* 1997, 27(5), 861 ~ 8

50

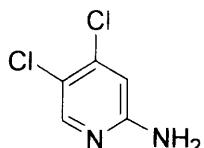
70に報告されるようにして調製した。4-クロロ-2-トリメチルアセトアミド-ピリジン(0.870 g, 4.07 mmol)の無水アセトニトリル(11 ml)溶液に、攪拌しながら、N-クロロスクシンイミド(2.72 g, 20.37 mmol)を加えた。反応混合物を100 °Cにて3時間攪拌し、次いで、さらにN-クロロスクシンイミド(0.600 g)を加え、この温度で攪拌を2時間継続した。混合物を、次いで、室温まで冷却し、溶媒を真空除去し、残渣を酢酸エチル(170 ml)及び10% NaOH水溶液(60 ml)に分配した。有機層を10% NaOH水溶液(60 ml)、水(60 ml)、飽和塩水(60 ml)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空濃縮した。残渣をシリカゲル(2.3 g)に吸着させ、易流動性粉末を50 gのisoluteシリカカラムに置いた。ヘキサン中の15%酢酸エチル、及びヘキサン中の20%酢酸エチルでの溶出により、表題の化合物を白色個体として得た(0.500 g, 50%); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 8.05 (br s, 1H, CONH), 8.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H) (3-H, 6-H).

【0066】

工程3

2-アミノ-4,5-ジクロロピリジン

【化18】



10

20

【0067】

4,5-ジクロロ-2-トリメチルアセトアミド-ピリジン(0.500 g, 2.02 mmol)及びHCl水溶液(6N; 9.5 ml)の混合物を、100 °Cにて17時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(約15 ml)で希釈し、混合物のpHを、10% NaOH水溶液を用いて約7.0に調節した。白色沈殿物をろ過により回収し、水(2×5 ml)で洗浄し、P₂O₅上で真空乾燥した。表題の化合物を、白色個体として得た(0.284 g, 86%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 6.44 (s, 2H, NH₂, D₂Oと交換可能), 6.64 (s, 1H), and 8.03 (s, 1H) (3-H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 4.37 min - 163, 165, 167 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン].

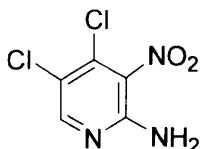
【0068】

工程4

30

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン

【化19】



【0069】

2-アミノ-4,5-ジクロロピリジン(0.275 g, 1.65 mmol)を含み、氷浴で冷却した50 mlの丸底フラスコに、濃H₂SO₄(2.79 g)を加えた。反応混合物を、3分間攪拌し、次いで、HNO₃(70%; 0.186 g)を滴下した。反応混合物を、0 °C(氷浴)にて7分間攪拌し、次いで、55 °Cに加熱して、この温度で1時間攪拌し、室温まで冷却させ、氷水(約15 ml)で希釈し、pHを10% NaOH水溶液で約7.5に調節した。黄色の沈殿物をろ過により回収し、水で洗浄して、P₂O₅上で真空乾燥し、次いで、シリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。ジクロロメタン中の2% 酢酸エチルでの溶出により、表題化合物を黄色の固体として得た(0.090 g, 26%); ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆) 7.39 (s, 2H, NH₂), 8.39 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 6.54 min - 208, 210, 212 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン].

40

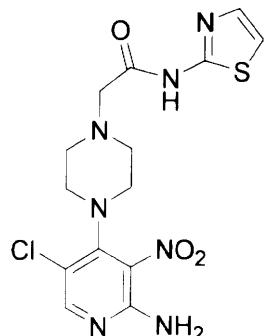
【0070】

工程5

50

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化20】



10

【0071】

2-(ピペラジン-イル)-酢酸 N-(2-チアゾリル)-アミド x 2 HCl (0.360 g)を、NaHCO₃飽和水溶液(40 ml)及び酢酸エチル(30 ml)に分配した。水層を酢酸エチル(2×30 ml)、ジクロロメタン(5×25 ml)で抽出し、合わせた有機物を乾燥し(Na₂SO₄)、次いで真空濃縮して、0.165 gの遊離塩基を得た。この遊離塩基(0.054 g, 0.24 mmol), イソプロパノール(4.3 ml)、及び2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.040 g, 0.19 mmol)の混合物を、45 にて22時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、シリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の5% メタノールで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.041 g, 55%); ¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) 2.68 (m, 4 H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.12 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.38 (s, 2H, NCH₂CO), 6.98 (s, 2H, NH₂, D₂Oと交換可能), 7.23 (d, J = 3.55 Hz, 1H) and 7.49 (d, J = 3.54 Hz, 1H) (チアゾール 4-H, 5-H), 8.08 (s, 1H, ピリジン 6-H); 11.98 (s, 1H, CONH); LC - MS (ESI, m/z) 4.35 min - 398, 400 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン].

20

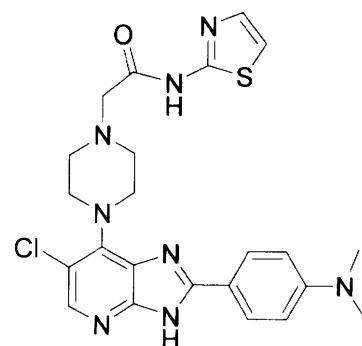
【0072】

工程6

2-[4-[6-クロロ-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

30

【化21】



40

【0073】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.040 g, 0.10 mmol)、エタノール(3 ml)及び4-ジメチルアミノ-ベンズアルデヒド(0.019 g, 0.13 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1 M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて3.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)、酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1.5%メタノール、そして最後に酢酸エチル/ジクロロメタ

50

ン (v/v; 1:1) 中の 2% メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に淡黄色の固体として得た (0.005 g, 10%); $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO-d_6) 2.78 (m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.01 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.40 (s, 2H, NCH_2CO), 3.72 (m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.83 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H, 3,5-ArH 又は 2,6-ArH), 7.25 (d, $J = 3.42$ Hz, 1H) 及び 7.51 (d, $J = 3.53$ Hz, 1H) (チアゾール 4-H, 5-H), 8.03 (d, 3H, $J = 9.88$ Hz, 3,5-ArH 又は 2,6-ArH, 及びイミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); 11.95 (s, 1H, CONH), 13.12 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC-MS (ESI, m/z) 6.17 min - 497, 499 [(M+H) $^+$, Cl 同位体パターン]; ESI-HRMS 実測: 497.1652, $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{ClO}_5$ について算出 (M+H) $^+$: 497.1633.

【0074】

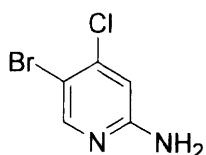
10

実施例2

工程1

5-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-2-イルアミン

【化22】



【0075】

20

2-アミノ-4-クロロピリジン (0.50 g, 3.9 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (0.730 g, 4.1 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 6:4) により精製して、表題化合物を白色固体として得た (0.65 g, 80%); $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) 6.63 (s, 1H) 及び 8.16 (s, 1H) (3-H, 6-H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 4.8 min - 206, 209 [(M+H) $^+$, BrCl 同位体パターン, 10%];

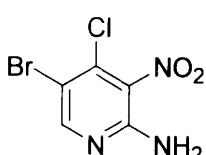
【0076】

工程2

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン

30

【化23】



【0077】

5-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-2-イルアミン (0.640 g, 3.0 mmol) を、温度を -10 に維持しながら濃 H_2SO_4 (6 ml) に少しづつ加えた。反応混合物を、次いで、-10 にて 15 分間攪拌した。得られた溶液を、次いで、55 に加熱し、 HNO_3 (208 μL , 3.2 mmol) を、温度を最大で 55 ~ 60 に維持しながら滴下した。反応混合物を、55 にて 30 分間攪拌し、次いで、室温まで冷却して、氷 (20 g) にゆっくりと注いだ。pH を、40% NaOH 水溶液を用いて 7 に調節した。沈殿生成物をろ過し、水 (20 ml) で洗浄し、 P_2O_5 上で 16 時間真空乾燥して、表題化合物を黄色固体 (0.580 g) として得た。0.48 g を、クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル; v/v 7:3) によりさらに精製して、表題化合物を黄色固体として得た (0.287 g); $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) 8.29 (s, 1H, 6-H).

40

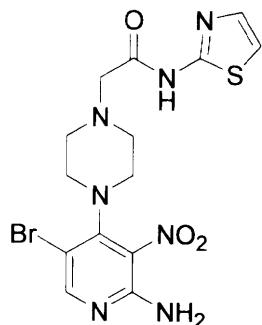
【0078】

工程3

2-[4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

50

【化 2 4】



10

〔 0 0 7 9 〕

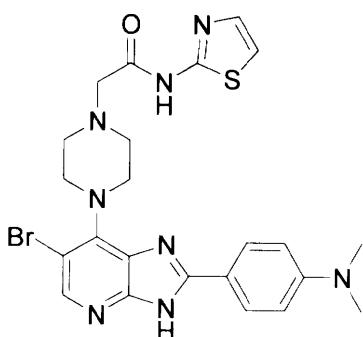
5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.100 g, 0.39 mmol)及びイソブロパノール(4 mL)の混合物に、2-(ピペラジン-1-イル)酢酸 N-2-チアゾリル)-アミド.2HCl (0.124 g, 0.41 mmol)、及び乾燥DIPEA (275 μ L, 1.58 mmol)を加えた。混合物を50にて16時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、真空濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン/酢酸エチルv/v 1:1から酢酸エチル中の5%メタノール)、表題化合物を黄色固体として得た(0.144 g, 82%)；¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) 2.68 (ブロード t, J = 4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.10 (ブロード t, J = 4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.36 (s, 2H, NCH₂CO), 6.95 (ブロード s, 2H, NH₂), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H)及び7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H) (チアゾール 4-H, 5-H), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H), 11.8 (ブロード s, 1H, CONH); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 4.69 min - 442/444 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

[0 0 8 0]

工程4

2-[4-[6-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化 2 5 】



30

【 0 0 8 1 】

2-[4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.100 g, 0.22 mmol)及びエタノール(3 mL)の混合物に、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.044 g, 0.29 mmol)及び1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(900 μL , 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を、還流にて16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(ジクロロメタン/酢酸エチル v/v 7:3、次いで酢酸エチル中の0.5%から2%メタノール)、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.034g, 27%)； $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO-d_6) 2.77 (ブロード m, 4H, ピペラジン N (CH_2)₂), 2.99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)$ ₂), 3.40 (s, 2H, NCH_2CO), 3.67 (ブロード m, 4H, ピペラジン N(CH_2)₂), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 及び 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 2,6-ArH 及び 3,5-ArH, 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 及び 7.49 (d, 1H, J = 3.5 Hz) (チアゾール 4-H, 5-H), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.80 (ブロード s, 1H, CONH), 40 50

13.12 (ブロード s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 6.0 min - 541/543 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS 実測: 541.1203, C₂₃H₂₆N₈ OSBrについて算出 (M+H⁺): 541.1134.

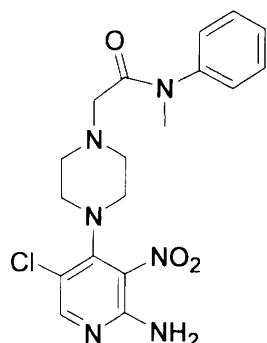
【0082】

実施例3

工程1

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-フェニル-アセトアミド

【化26】



10

【0083】

20

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(実施例6, 工程1~6)を調製するために用いた方法に従うが、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.036 g, 0.17 mmol)、イソプロパノール(4.0 ml)及びN-メチル-N-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド(0.056 g, 0.24 mmol)を用いた。2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミドについて記載される作業及び精製により、表題化合物を橙色の固体として得た(0.039 g, 57%), ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.50 (DMSOピークにより不明瞭, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.96 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.18 (s, 3H, NCH₃), 6.94 (s, 2H, NH₂), 7.35 (m, 3H)及び7.42 (m, 2H) (N-Ph), 8.05 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 3.30 min - 405, 407 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン].

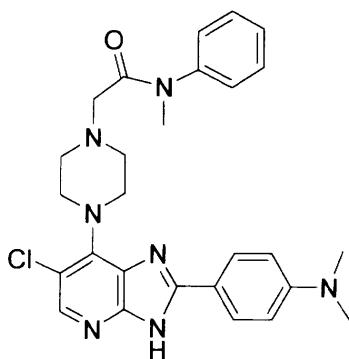
30

【0084】

工程2

2-[4-[6-クロロ-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-フェニル-アセトアミド

【化27】



40

【0085】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-フェニル-アセトアミド(0.037g, 0.09 mmol)、エタノール(3 ml)、及び4-ジメチルアミノ-ベンズアルデヒド(0.019 g, 0.13 mmol)の混合物に、新たに調製したNa₂S₂O₄水溶液(1

50

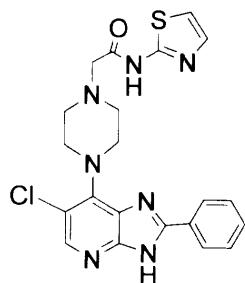
M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて6時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g i soluteシリカカラム上に置き、これをまず酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1~2%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に淡黄色固体として得た(0.008 g, 18%); ¹H-NMR (500M z, DMSO-d₆) 2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.21 (s, 3H, NCH₃), 3.61 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.87 Hz, 2H, 3,5-C₆H₄-NMe₂又は2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.30-7.50 (m, 5H, N-Ph), 8.00 (m, 3H, 3,5-C₆H₄-NMe₂又は2,6-C₆H₄-NMe₂及びイミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); 13.09 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC - MS (ESI, m/z) 5.10 min - 504, 506 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS 実測: 504.2278, C₂₇H₃₁N₇ClOについて算出 (M+H)⁺: 504.2279. 10

【0086】

実施例4

2-[4-(6-クロロ-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化28】



20

【0087】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.040 g, 0.10 mmol)、エタノール(3 ml)及びベンズアルデヒド(0.015 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製した亜ジチオン酸ナトリウム(Na₂S₂O₄)水溶液(1M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を70 にて6時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g i soluteシリカカラム上に置き、これを酢酸エチル中70 %のジクロロメタン、次いで、酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中2%のメタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルを用いる粉碎の後にオフホワイトの固体として得た(0.011 g, 24%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.73 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂CO), 3.75 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.23 (d, J = 3.46 Hz, 1H) 及び7.49 (d, J = 3.46 Hz, 1H) (チアゾール 4-H, 5-H), 8.12 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 7.60 (m, 3H) 及び8.19 (d, J = 7.00 Hz, 2H) (ArH), 11.92 (s, 1H, CONH), 13.49 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC - MS (ESI, m/z) Rt = 6.16 min - 454, 456 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 454.1230, C₂₁H₂₁N₇OSClについて算出 (M+H)⁺: 454.1217. 30

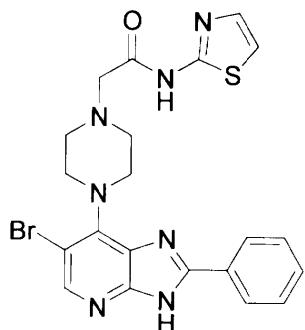
【0088】

実施例5

2-[4-(6-ブロモ-2-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

40

【化29】



10

【0089】

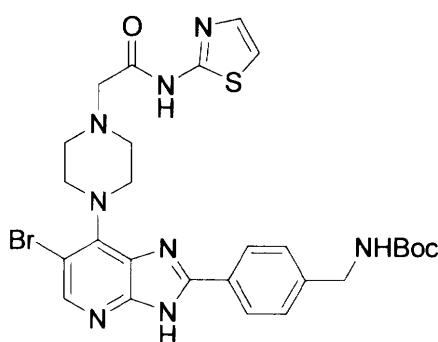
2-[4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.05 g, 0.11 mmol)及びエタノール(3 ml)の混合物に、ベンズアルデヒド(15 μ L, 0.29 mmol)、及び新しく調製したNa₂S₂O₄の水溶液(1M; 450 μ L, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を80 にて16時間攪拌し、さらなるベンズアルデヒド(15 μ L, 0.29 mmol)、及び1M Na₂S₂O₄水溶液(450 μ L, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を80

にてさらに16時間攪拌し、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(100% ジクロロメタンからジクロロメタン/酢酸エチル 6:4からジクロロメタン/酢酸エチル 1:1 + 0.5%メタノール)、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.033 g, 58%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.80 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.42 (s, 2H, CH₂), 3.72 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.24 (d, 1H, J = 3.4 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.49 (d, 1H, J = 3.4 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.54 (m, 3H, Ar-H), 8.20 (dd, 2H, J = 1.5, 8.0 Hz, 2,6-Ar-H), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン 5-H), 11.92 (ブロード s, 1H, NHCO), 13.54 (ブロード s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン NH); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 5.89 min - 498/500 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 498.0716, C₂₁H₂₁BrN₇OSについて算出 (M+H⁺): 498.0712.

【0090】

実施例6
(4-[6-プロモ-7-[4-(チアゾール-2-イルカルバモイルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化30】



40

2-[4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.1 g, 0.22 mmol)及びエタノール(5 ml)の混合物に、tert-ブチルN-(4 ホルミルベンジル)カルバメート(69 mg, 0.29 mmol)、及び新しく調製したNa₂S₂O₄の水溶液(1M; 900 μ L, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を80 にて16時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(ジクロロメタン/酢酸エチル 7:3 + 0.5% メタノールから酢酸エチル中2%のメタノール)。単離した生成物を、エーテル/メタノール 9:1中でさらに粉碎し、ろ過し、真空乾燥して、表

50

題化合物を淡黄色の固体として得た(0.049 g, 34%);

【0091】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃C Boc), 2.89 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.36 (s, 2H, CH₂), 3.86 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.31 (s, 2H, CH₂), 6.95 (d, 1H, J = 3.6 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.35 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 3,5-ArH), 7.41 (1H, d, J = 3.6 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 8.02 (d, 2H, J = 8.0 Hz, 2,6-ArH), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン 5-H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 6.83 min - 627/629 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS 実測: 627.1515, C₂₇H₃₂BrN₈O₃Sについて算出 (M+H⁺): 627.1501.

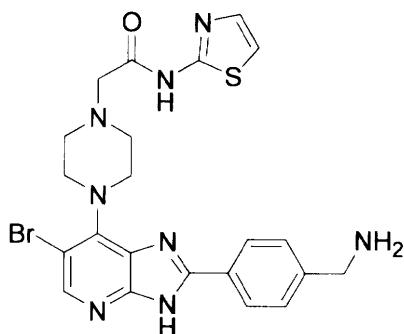
【0092】

10

実施例7

2-[4-[2-(4-アミノメチル-フェニル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化31】



20

【0093】

ジクロロメタン(4 ml)中の(4-[6-ブロモ-7-[4-(チアゾール-2-イルカルバモイルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-ベンジル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(0.053 g, 0.08 mmol)に、トリフルオロ酢酸(0.5 ml)を0 にてゆっくりと加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌し、真空濃縮した。粗生成物を2g SCXカラムトリッジに通し、メタノール中の0.1M NH₃で溶出して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.046 g, 100%)。

30

【0094】

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.78 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.70 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.81 (s, 2H, CH₂), 7.23 (d, 1H, J = 3.4 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.49 (d, 1H, J = 3.4 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.50 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2,6-ArH), 8.14 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 2,6-ArH), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン 5-H); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.29min - 527/529 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 527.0977, C₂₂H₂₄BrN₈OSについて算出 (M+H⁺): 527.0977.

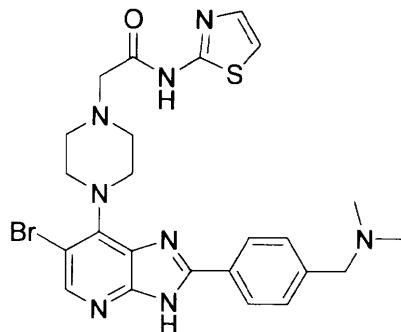
40

【0095】

実施例8

2-[4-[6-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化32】



10

【0096】

2-[4-[2-(4-アミノメチル-フェニル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.042 g, 0.07 mmol)のTHF (2 ml)及びメタノール(2 ml)溶液に、38%ホルムアルデヒド水溶液(13 μ L, 0.17 mmol)及びNa BH₃CN (11 mg, 0.17 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(100%クロロホルムからクロロホルム/メタノール 10:1)。単離されたフラクションを、2g SCXカートリッジに通し、化合物をメタノール中の0.1 M NH₃で溶出して、表題化合物を得た(0.30 g, 68%);

20

【0097】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.78 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.46 (s, 2H, CH₂), 3.70 (ブロード t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.23 (d, 1H, J = 3.6 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.45 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 3,5-ArH), 7.49 (d, 1H, J = 3.6 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 8.14 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-ArH), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン 5-H), 11.91 (ブロード s, 1H, CONH), 13.49 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピラジン NH); LC-MS (ESI, m/z) Rt = 3.36min - 555/557 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 555.1308, C₂₄H₂₈BrN₈OSについて算出 (M+H⁺): 555.1290.

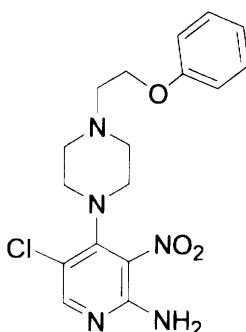
【0098】

30

実施例9

5-クロロ-3-ニトロ-4-[4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミン

【化33】



40

【0099】

1-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン(0.047 g, 0.23 mmol)、イソプロパノール(4.0 ml)及び2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.034 g, 0.16 mmol)の混合物を、45にて18時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、シリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラム上に置き、これをジクロロメタン中10%の酢酸エチル、ジクロロメタン中20%の酢酸エチル、最後に酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:4)中1%の

50

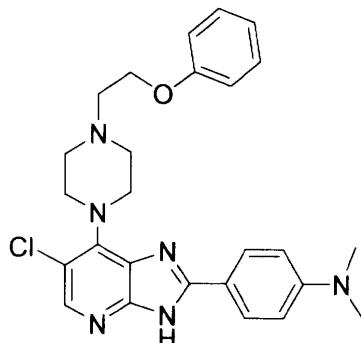
メタノールで溶出した。表題化合物を、黄色の固体として得た(0.053 g, 88%); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) 2.62 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.76 (t, J = 5.62 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 3.06 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.09 (t, J = 5.37 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 6.95 (m, 5H, 2-NH₂及びo-ArH及びp-ArH), 7.27 (t, J = 11.20 Hz, 2H, m-ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 3.79 min - 378, 380 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

【0100】

(4-[6-クロロ-7-[4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-フェニル)-ジメチル-アミン

【化34】

10



20

【0101】

5-クロロ-3-ニトロ-4-[4-(2-フェノキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イ
ルアミン(0.037g, 0.10 mmol)、エタノール(3 ml)及び4-ジメチルアミノ-ベンズアルデヒ
ド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄の水溶液(1M; 0.4 ml, 0.4
mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて5.5時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒
を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラ
ム上に置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中1~2.5%のメタノール勾配で
溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0
.011 g, 23%); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) 2.72 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2
.79 (t, J = 5.46 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.15 (t
, J = 5.70 Hz, 2H, NCH₂CH₂O), 6.82 (d, J = 10.17 Hz, 2H)及び8.00 (d, J = 8.93 Hz
, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂及び3,5-C₆H₄-NMe₂) 6.93 (t, J = 6.7 Hz, 1H, p-ArH), 6.99 (d,
J = 8.92 Hz, 2H, o-ArH), 7.30 (t, J = 8.16 Hz, 2H, m-ArH), 8.03 (s, 1H, イミダ
ゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.10 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC - MS (ESI
, m/z) 5.57 min - 477, 479 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 477.2162
, C₂₆H₃₀N₆OClについて算出 (M+H)⁺: 477.2170.

30

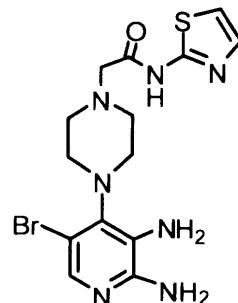
【0102】

実施例10

2-(4-(2,3-ジアミノ-5-プロモピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イ
ル)アセトアミド

40

【化35】



50

【0103】

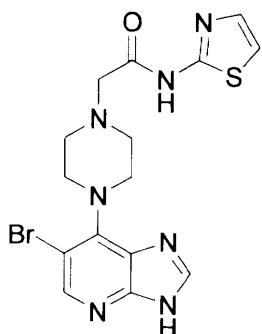
2-[4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.200 g, 0.47 mmol)、エタノール(6 mL)及び1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1.8 mL)の混合物を、80 °Cにて16時間攪拌した。反応混合物を、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させた。易流動性粉末を10 g isolateシリカカラム上に置き、カラムを酢酸エチル中のメタノールの勾配(0~3%)で溶出して、表題化合物を得た(0.104 g, 54%); $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) 2.53, 2.70, 2.81, 3.50 (4 x br s, 8H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.35 (s, 2H, NCH_2CO), 4.75 (s, 2H, NH_2), 5.60 (s, 2H, NH_2) 7.23 (d, $J = 3.46$ Hz, 1H, チアゾール 4-H又は5-H), 7.30 (s, 1H, 6-H), 7.48 (d, $J = 3.48$ Hz, 1H, チアゾール 4-H又は5-H);

LC-MS (ESI, m/z): Rt = 1.75 min - 412, 414 [(M+H $^+$), Br 同位体パターン, 100%];

【0104】

2-[4-(6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化36】



オルトギ酸トリメチル(3mL)中の2-[4-(2,3-ジアミノ-5-プロモ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.1 g, 0.24 mmol)に、濃HCl (20 μ L)を加えた。反応混合物を、室温にて8時間攪拌した。濃HCl (20 μ L)を加え、反応混合物を室温にてさらに16時間攪拌し、次いで真空濃縮した。

粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(100%酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール9:1~クロロホルム/メタノール9:1)。単離した画分を、2g SCXカートリッジに通し、化合物をメタノール中の0.1M NH_3 で溶出して、表題化合物をガラス質の固体として得た(0.020g, 20%);

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) 2.78 (ブロード s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.42 (s, 2H, NCH_2CO), 3.66 (ブロード s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.23 (d, 1H, $J = 3.32$ Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.49 (1H, d, $J = 3.97$ Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H);

LC-MS (ESI, m/z): Rt = 3.92 min - 422, 424 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン];

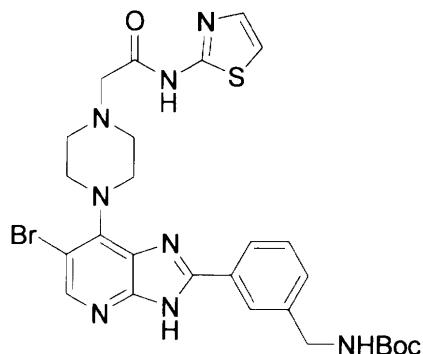
ESI-HRMS 実測: 422.0392, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_7\text{OS}$ について算出 (M+H) $^+$: 422.0398.

【0105】

実施例11

(3-[6-プロモ-7-[4-(チアゾール-2-イルカルバモイルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-ベンジル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化 3 7】



10

〔 0 1 0 6 〕

エタノール(5 mL)中の2-[4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.1 g, 0.22 mmol)に、tert-ブチルN-(3ホルミルベンジル)カルバメート(69 mg, 0.29 mmol)及び1M Na₂S₂O₄水溶液(900 μL, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて16時間攪拌した。tert-ブチルN-(3ホルミルベンジル)カルバメート(20 mg, 0.08 mmol)及び1M Na₂S₂O₄水溶液(200 μL, 0.2 mmol)を加え、反応混合物をさらに5時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(100%ジクロロメタン～ジクロロメタン/酢酸エチル 1:1 + 1% メタノール～酢酸エチル中の2%メタノール)。単離された生成物を、さらにエーテル中で粉碎し、ろ過し、真空乾燥して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.038 g, 27%)；¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, CH₃ Boc), 2.78 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, CH₂CO), 3.70 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.22 (d, J = 6.23 Hz, 2H, CH₂NHBOC), 7.24 (d, 1H, J = 3.60 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.37 (d, J = 7.21 Hz, 1H) 及び 8.02 (d, J = 7.21 Hz, 1H) (4-ArH, 及び 6-ArH), 7.47 (m, 1H, 5-ArH), 7.49 (d, J = 4.12 Hz, 1H, チアゾール 4-H又は5-H), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.89 (s, 1H, CONH), 13.54 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH)；

LC-MS (ESI, m/z) Rt = 6.92 min - 627, 629 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%];

ESI-HRMS 実測: 627.1513, $C_{27}H_{32}BrN_8O_3S$ について算出 $(M+H)^+$: 627.1501.

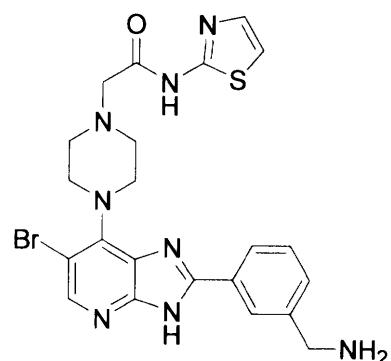
30

〔 0 1 0 7 〕

实施例12

2-[4-[2-(3-アミノメチル-フェニル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化 3 8】



40

〔 0 1 0 8 〕

ジクロロメタン(5 mL)中の(3-[6-ブロモ-7-[4-(チアゾール-2-イルカルバモイルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-ベンジル)-カルバミン酸 *t*-*tert*-ブチルエステル(0.027 g, 0.04 mmol)に、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を0 ℃にてゆっくりと加えた。トリフルオロ酢酸(0.25 mL)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混

合物を室温にて1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗生成物を2g SCXカートリッジに通し、メタノール中の0.1M NH₃で溶出して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.023 g, 100%);

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) 2.78 (ブロード t, 4H, J = 4.5 Hz, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.41 (s, 2H, NCH₂CO), 3.70 (ブロード t, 4H, J = 4.5 Hz, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.83 (s, 2H, CH₂), 7.23 (d, 1H, J = 3.6 Hz, チアゾール 4-H又は5-H), 7.48 (m, 3H, チアゾール 4-H又は5-H及び2 ArH), 8.03 (m, 1H, ArH), 8.18 (ブロード s, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H);

LC-MS (ESI, m/z): Rt = 3.39 min - 527, 529 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%];

ESI-HRMS 実測: 527.0964; C₂₂H₂₄BrN₈OSについて算出 (M+H)⁺: 527.0977.

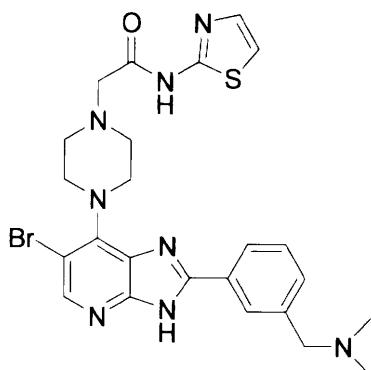
10

【0109】

実施例13

2-[4-[6-ブロモ-2-(3-ジメチルアミノメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化39】



20

【0110】

THF (1.5 mL)及びメタノール(1 mL)中の2-[4-[2-(3-アミノメチル-フェニル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.018g, 0.03 mmol)に、38% ホルムアルデヒド水溶液(10 μL, 0.07 mmol)及びメタノール(1 mL)中のNaBH₃CN (5 mg, 0.07 mmol)を加えた。反応混合物を、室温にて2時間攪拌した。38% ホルムアルデヒド水溶液(10 μL, 0.07 mmol)、及びメタノール(1 mL)中のNaBH₃CN (5 mg, 0.07 mmol)を加え、反応混合物を2時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(100%クロロホルム～クロロホルム/メタノール 95:5)、表題化合物を白色固体として得た(0.017g, 93%);

¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.78 (ブロード s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.41 (s, 2H, CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H, チアゾール, 4-H又は5-H), 7.42 (ブロード d, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.49 (m, 2H, チアゾール 4-H又は5-H及びAr-H), 8.08 (ブロード d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 8.13 (ブロード s, Ar-H), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.90 (ブロード s, 1H, CONH), 13.52 (ブロード s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC-MS (ESI, m/z): Rt = 3.43 min - 555, 557 [(M+H⁺), Br 同位体パターン];

ESI-HRMS 実測: 555.1300; C₂₄H₂₈BrN₈OSについて算出 (M+H)⁺: 555.1290.

30

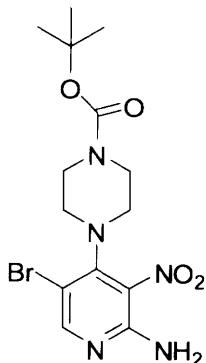
【0111】

実施例14

tert-ブチル4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

【化40】



10

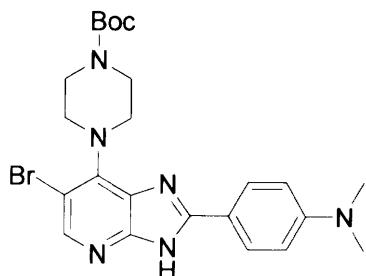
【0112】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブロパノール(9 ml)の混合物に、1-BOC-ピペラジン(0.102 g, 0.55 mmol)、続いてジイソブロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて20時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、イソブロパノール(3 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソブロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.112 g, 56%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 1.42 (s, 9H, C $(\text{CH}_3)_3$), 2.99 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.45 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.02 (s, 2H, NH₂), 8.20 (s, 1H, 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.00 min - 402, 404 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

【0113】

4-[6-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

【化41】



30

【0114】

EtOH (20 mL)中の*tert*-ブチル 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.5g, 1.2 mmol)に、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.241g, 1.6 mmol)及び1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4.7 mL, 4.7 mmol)を加えた。反応混合物を80 にて16時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにより精製した(100%ジクロロメタン～ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1, ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1中の2%MeOH, 及びCHCl₃中の2% MeOH)。化合物を、さらにジクロロメタン/メタノール 9/1中で粉碎し、ろ過し、真空乾燥して、表題化合物を固体として得た(0.394g, 収率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl₃/CD₃OD) 1.45 (s, 9H, C $(\text{CH}_3)_3$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.62 (ブロード t, J = 4.8 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.72 (ブロード t, J = 4.8 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 8.07 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H);

LC-MS (ESI, m/z): Rt = 9.24 min; 501, 503 - [(M+H)⁺, Br 同位体パターン];

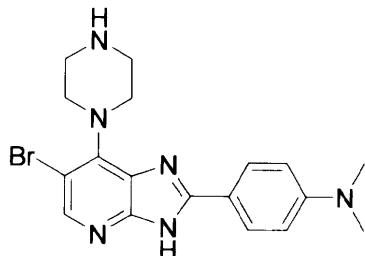
ESI-HRMS 実測: 501.1614, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 (M+H⁺): 501.1613.

【0115】

50

実施例15

[4-(6-ブロモ-7-ピペラジン-1-イル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-フェニル]-ジメチル-アミン
【化42】



10

【0116】

ジクロロメタン(20 mL)中の4-[6-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(0.380g, 0.75 mmol)に、0 にて、TFA (2 mL)をゆっくりと加え、反応混合物をrtにて30分間攪拌した。TFA (1 mL)を加え、反応混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、TFAをCH₃CNと共に蒸発(coevaporation)させた。粗生成物を5g SCXカートリッジに通し、メタノール中の0.1M NH₃で溶出した。化合物を、さらにエーテル/メタノール 9/1中で粉碎して、表題化合物を固体として得た(0.228 g, 75%);

20

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.95 (ブロード t, 4H, J = 4.8 Hz, N(CH₂)₂), 3.56 (ブロード t, 4H, J = 4.8 Hz, N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H).

LC-MS (ESI, m/z): Rt = 4.08 min - 401, 403 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS 実測: 401.1085, C₁₈H₂₂BrN₆について算出 (M+H⁺): 401.1089.

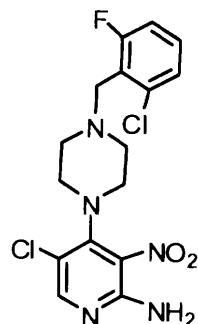
【0117】

実施例16

5-クロロ-4-(4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化43】

30



【0118】

40

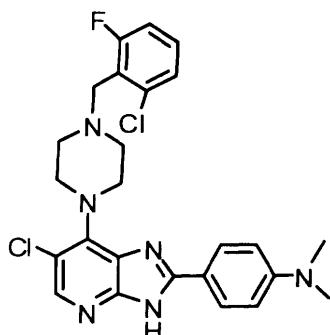
1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピペラジン(0.063 g, 0.28 mmol)、イソプロパノール(4.3 mL)及び2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.042 g, 0.20 mmol)の混合物を、45 にて22時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これをまず30%石油エーテル60~80、次いで酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.050 g, 62%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.56 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.01 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (s, 2H, 2-NH₂), 7.23 (t, J = 8.91 Hz, 1H)及び7.38 (m, 2H) (ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z) 4.85 min - 400, 402, 404 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン].

【0119】

50

4-(6-クロロ-7-(4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化44】



10

【0120】

5-クロロ-4-(4-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.045g, 0.11 mmol)、エタノール(3.2 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.022 g, 0.15 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄の水溶液(1M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて6時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジエチルエーテル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.09 g, 16%); %; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 2.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.70 (s, 2H, NCH₂), 6.80 (d, J = 8.56 Hz, 2H) 及び8.00 (d, J = 8.55 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂) 7.26 (t, J = 9.78 Hz, 1H) 及び7.40 (m, 2H) (ArH), 8.03 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 1.31 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC - MS (ESI, m/z): 6.54 min - 499, 501, 503 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン]; ESI-H RMS: 実測: 499.1587, C₂₅H₂₆N₆Cl₂Fについて算出 (M+H)⁺: 499.1580.

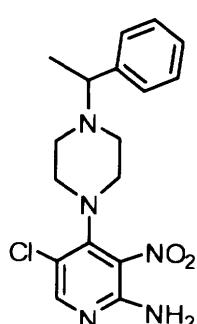
【0121】

実施例17

30

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(1-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化45】



40

【0122】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミドを調製するために用いた方法(実施例1, 工程5)に従うが、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.034 g, 0.16 mmol)、イソプロパノール(3.5 ml)及び1-(1-フェニルエチル)ピペラジン(0.048 g, 0.25 mmol)を用いた。溶離液としてジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(10~20%)を用いるシリカisoluteカラムでの粗生成物の精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.047 g, 81%)。 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.40 (br s), 及び2.53 (br s, DMSOピーカーにより不明瞭) (4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.03 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.45 (m, 1H

50

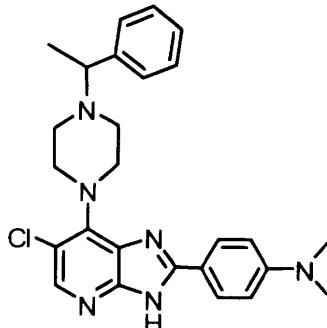
, NCHCH₃), 6.98 (s, 2H, 2-NH₂), 7.25 (m, 1H) 及び 7.32 (m, 2H) (ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H);

LC - MS (ESI, m/z): 3.37 min - 362, 364 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

【0123】

4-(6-クロロ-7-(4-(1-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化46】



10

【0124】

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(1-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (0.038g, 0.10 mmol)、エタノール (3 mL)、及び 4-ジメチルアミノ-ベンズアルデヒド (0.023 g, 0.15 mmol) の混合物に、新しく調製した Na₂S₂O₄ の水溶液を加えた (1M; 0.44 mL, 0.44 mmol)。反応混合物を、70 °C にて 6 時間加熱し、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を 10 g isolute シリカカラムに置き、これを酢酸エチル / ジクロロメタン (v/v; 1:1) 中の 2.5% メタノールで溶出した。得られた黄色の固体をジクロロメタン (2 mL) 中に懸濁し、次いで、HCl のメタノール溶液 (1.25 M; 0.8 mL) を加えた。混合物を約 1 分間攪拌し、次いでジエチルエーテルを加えた。黄色の沈殿物をろ過により回収し、エーテルで洗浄して、表題化合物を塩酸塩として得た (0.013 g)。

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) 1.90 (d, J = 5.43 Hz, 3H, CHCH₃), 3.43 (m), 3.96 (m), 4.12 (m) (8H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.21 (s, 6H, N(CH₃)₂), 4.65 (m, 1H, NCHCH₃), 7.14 (d, J = 7.30 Hz, 2H) 及び 8.14 (d, J = 7.32 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂ 及び 2,6-C₆H₄-NMe₂) 7.55 (m, 3H) 及び 7.66 (m, 2H) (ArH), 8.41 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-H);

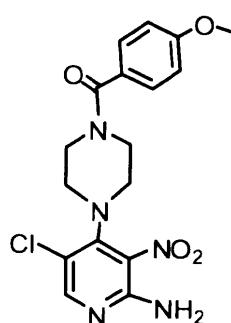
LC - MS (ESI, m/z): 5.32 min - 461, 463 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 461.2214, C₂₆H₂₉CIN₆ について算出 (M+H)⁺: 461.2220.

【0125】

実施例 18

(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(4-メトキシフェニル)メタノン

【化47】



40

【0126】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾ

50

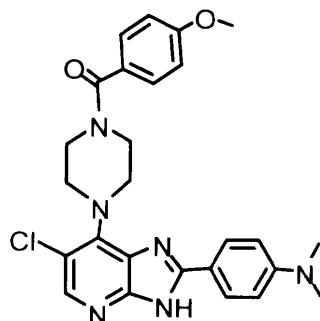
ール-2-イル-アセトアミドを調製するための方法(実施例1, 工程5)に従うが、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.034 g, 0.16 mmol)、イソプロパノール(3.0 ml)及び(4-メトキシフェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノン(0.055 g, 0.25 mmol)を用いた。溶離液としてジクロロメタン中の酢酸エチルの勾配(10~30%)を用いるisoluteシリカカラムでの粗生成物の精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.038 g, 61%)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 3.13 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.06 (d, J = 8.27 Hz, 2H) 及び7.47 (d, J = 8.21 Hz, 2H) (2,6-C₆H₄-OMe 及び3,5-C₆H₄-OMe), 7.14 (s, 2H, 2-NH₂), 8.19 (s, 1H, 6-H); LC - MS (ESI, m/z): 6.97 min - 392, 394 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

【0127】

10

(4-(6-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)(4-メトキシフェニル)メタノン

【化48】



20

【0128】

(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(4-メトキシフェニル)メタノン(0.034g, 0.09 mmol)、エタノール(3 ml)及び4-ジメチルアミノ-ベンズアルデヒド(0.018 g, 0.12 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄の水溶液(1M; 0.35 ml, 0.35 mmol)を加えた。反応混合物を70 °C にて5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル / ジクロロメタン(v/v; 6:4)、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.008 g, 20%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.68 (br s), 及び3.72 (br s) (8H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.82 (d, J = 8.93 Hz, 2H), 及び8.01 (d, J = 8.85 Hz, 2H) (2,6-C₆H₄-NMe₂ 及び3,5-C₆H₄-NMe₂), 7.02 (d, J = 8.64 Hz, 2H) 及び7.45 (d, J = 8.62 Hz, 2H) (2,6-C₆H₄-OMe 及び3,5-C₆H₄-OMe), 8.06 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC - MS (ESI, m/z): 8.51 min - 491, 493 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 491.1955, C₂₆H₂₈CIN₆O₂について算出 (M+H)⁺: 491.1962.

【0129】

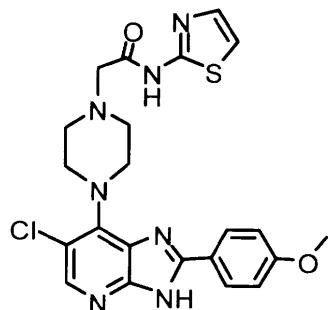
30

実施例19

40

2-(4-(6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化49】



10

【0130】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.040 g, 0.10 mmol)、エタノール(3 ml)及びp-メトキシベンズアルデヒド(0.019 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄の水溶液(1M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を70 にて5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の50%ジクロロメタン、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.012 g, 25%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CO), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.79 Hz, 2H, 3,5-ArH又は2,6-ArH), 7.24 (d, J = 3.51 Hz, 1H)及び7.50 (d, J = 3.55 Hz, 1H) (チアゾール 4-H, 5-H), 8.09 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.13 (d, 2H, J = 8.76 Hz, 3,5-ArH又は2,6-ArH); 11.95 (s, 1H, CONH), 13.72 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC-MS (ESI, m/z): Rt = 6.05 min - 484, 486 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン]. ESI-HRM S: 実測: 484.1324, C₂₂H₂₃CIN₇O₂Sについて算出(M+H)⁺: 484.1322.

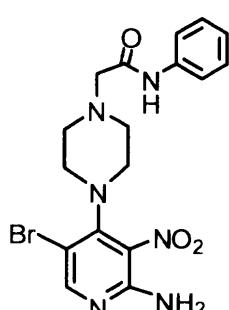
20

【0131】

実施例20
2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド

30

【化50】



40

【0132】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブロパノール(10 ml)の混合物に、N-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド x 2HCl 塩(0.160 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.32 ml, 1.76 mmol)を加えた。反応混合物を45 にて18時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30 %酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、淡黄色の固体として得た(0.134 g, 62%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.12 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.19 (s, 2H, NCH₂CO), 7.06 (m, 3H, 2-NH₂, p-ArH), 7.31 (t, J = 7.44 Hz, 2H, m-ArH), 7.62 (d, J = 8.29 Hz, 2H, o-ArH),

50

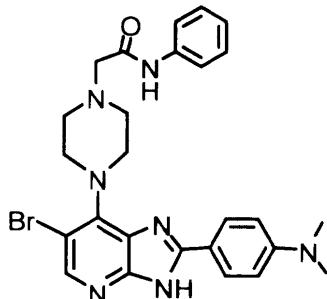
8.16 (s, 1H, 6-H), 9.76 (s, 1H, CONH);

LC- MS (ESI, m/z): Rt = 4.64 min - 435, 437 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン].

【0133】

2-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド

【化51】



10

【0134】

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド(0.052 g, 0.12 mmol)、エタノール(3.5 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.025 g, 0.17 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.48 ml, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて5時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の50%ジクロロメタン、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.011 g, 17%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.23 (s, 2H, NCH₂CO), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 9.15 Hz, 2H, 3,5-C₆H₄NMe₂又は2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.06 (t, J = 7.52 Hz, 1H, p-ArH), 7.32 (t, J = 7.52 Hz, 2H, m-ArH), 7.68 (d, J = 7.52 Hz, 2H, o-ArH), 8.02 (d, J = 8.90 Hz, 2H, 3,5-C₆H₄NMe₂又は2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.82 (s, 1H, CONH), 13.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

20

LC- MS (ESI, m/z): Rt = 6.21 min - 534, 536 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRM S: 実測: 534.1623, C₂₆H₂₉BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 534.1617.

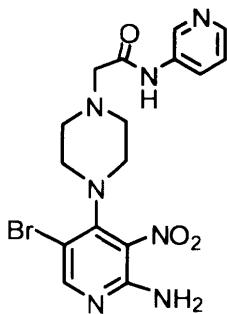
30

【0135】

実施例21

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド

【化52】



40

【0136】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(10 ml)の混合物に、2-(ピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド x 3HCl塩(0.180 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.41 ml, 2.36

50

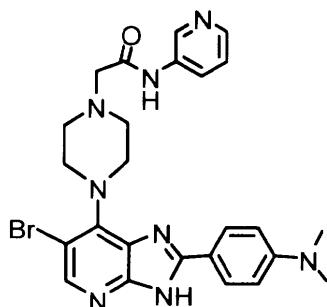
mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて18時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *i*soluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の2.5%メタノールで溶出させた。表題化合物を、黄色固体として得た(0.180 g, 82%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.14 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.24 (s, 2H, NCH₂CO), 6.98 (br s, 2H, NH₂), 7.34 (dd, J = 8.10, 4.75 Hz, 1H, ピリジル 5-H), 8.06 (d, J = 7.50 Hz, 1H, ピリジル 4-H), 8.16 (s, 1H, 6-H), 8.27 (dd, J = 4.80, 1.96 Hz, 1H, ピリジル 6-H), 8.78 (d, J = 2.30 Hz, 1H, ピリジル 2-H), 9.95 (s, 1H, CONH); LC- MS (ESI, m/z): Rt = 2.73 min - 436, 438 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン].

【0137】

10

2-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド

【化53】



20

【0138】

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(ピリジン-3-イル)アセトアミド(0.052 g, 0.12 mmol)、エタノール(3.5 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.025 g, 0.17 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.48 ml, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて5.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *i*soluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の50%ジクロロメタン、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 8:2)中の3%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルで粉碎した後に、淡黄色の固体として得た(0.022 g, 34%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.27 (s, 2H, NCH₂CO), 6.82 (d, J = 9.07 Hz, 2H), 及び8.01 (d, J = 9.41 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.34 (dd, J = 9.41, 4.70 Hz, 1H, ピリジル 5-H), 8.12 (d, J = 8.46 Hz, 1H, ピリド-3-イル), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.27 (d, J = 4.70, 1H, ピリド-3-イル), 8.85 (s, 1H, ピリジル 2-H), 10.04 (s, 1H, CONH), 13.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC- MS (ESI, m/z): Rt = 5.30 min - 535, 537 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRM S: 実測: 535.1596, C₂₅H₂₈BrN₈Oについて算出 (M+H)⁺: 535.1569.

30

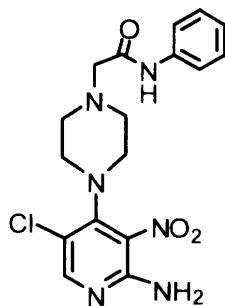
【0139】

40

実施例22

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド

【化54】



10

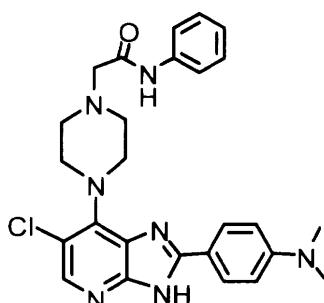
【0140】

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン (0.031 g, 0.15 mmol)、及びイソプロパノール(3.5 ml)の混合物に、N-フェニル-2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド x 2HCl塩(0.048 g, 0.16 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.54 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の10%~30%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.041g, 71%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.64 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.13 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.19 (s, 2H, NCH₂CO), 7.00 (br s, 2H, 2-NH₂), 7.06 (t, J = 7.34 Hz, 1H, p-ArH), 7.31 (t, J = 8.26 Hz, 2H, m-ArH), 7.63 (d, J = 7.34 Hz, 2H, o-ArH), 8.07 (s, 1H, 6-H), 9.76 (s, 1H, CONH); LC- MS (ESI, m/z): Rt = 4.50 min - 391, 393 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン].

【0141】

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド

【化55】



30

【0142】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド(0.040 g, 0.10 mmol)、エタノール(3 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.019 g, 0.13 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて3時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の20%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎後に、黄色固体として得た(0.006 g, 12%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.23 (s, 2H, NCH₂CO), 3.75 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 7.90 Hz, 2H) 及び 8.01 (d, J = 8.49 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ 及び 2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.07 (t, J = 7.27 Hz, 1H, p-ArH), 7.32 (t, J = 8.48 Hz, 2H, m-ArH), 7.67 (d, J = 8.48 Hz, 2H, o-ArH), 8.06 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.77 (s, 1H, CONH), 13.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

50

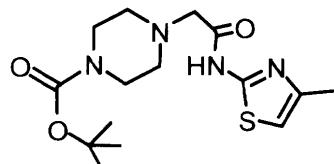
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.00 min - 490, 492 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 490.2128, C₂₆H₂₉CIN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 490.2122.

【0143】

実施例23

tert-ブチル 4-(2-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化56】



10

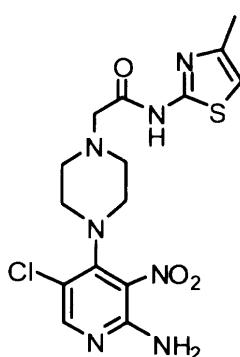
【0144】

2-(1-tert-ブトキカルボニル-ピペラジン-4-イル)-酢酸 x 2HCl (0.100g, 0.36 mmol)を含む丸底フラスコに、2-アミノ-4-メチルチアゾール(0.045 g, 0.39 mmol)及び無水ジクロロメタン(4 ml)を加えた。反応混合物を、アルゴン下にて氷浴中で冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.139 g, 1.08 mmol)、続いてPyBOP (0.187g, 0.36 mmol)を加えた。氷浴を除去し、反応混合物を、アルゴン下にて20時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を20 g *isolute*シリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30%酢酸エチル、次いでジクロロメタン中の60%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、ガム状の物質として得た(0.076 g, 62%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.45 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.27 (s, 2H, NCH₂CO), 6.76 (s, 1H, チアゾール 5-H), 11.78 (s, 1H, CONH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.40 min - 341 [(M+H)⁺, 100%].

【0145】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アセトアミド

【化57】



30

【0146】

tert-ブチル 4-(2-(4-メチルチアゾール-2-イルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.072 g, 0.21 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.5 ml)を加えた。反応混合物を室温にて1.5時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去して、N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド(半固体物質)を得て、これを真空乾燥した。この物質(おそらく0.20 mmol)及びイソプロパノール(3.5 ml)の混合物に、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.031 g, 0.15 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.14 ml, 0.80 mmol)を加えた。反応混合物を、45 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の20%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、橙色の固体として得た(0.044 g, 54%)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

40

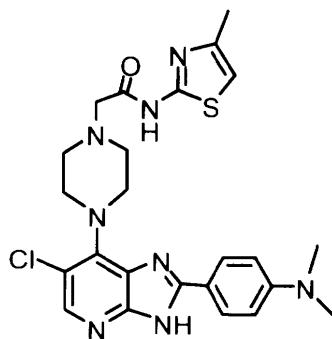
50

0 MHz, DMSO-d₆) 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.10 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.33 (s, 2H, NCH₂CO), 6.76 (s, 1H, チアゾール 5-H), 6.96 (br s, 2H, NH₂), 8.07 (s, 1H, 6-H), 11.75 (s, 1H, CONH);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.29 min - 412, 414 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

【0147】

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アセトアミド

【化58】



10

【0148】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)アセトアミド(0.034 g, 0.08 mmol)、エタノール(3 ml)及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.015 g, 0.10 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.35 ml, 0.35 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cにて3.5時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の40%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に淡黄色の固体として得た(0.010 g, 25%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.37 (s, 2H, NCH₂CO), 6.77 (s, 1H, チアゾール 5-H), 6.81 (d, J = 8.91 Hz, 2H)及び8.01 (d, J = 8.88 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.03 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.78 (s, 1H, CONH), 13.09 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H) ;

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.30 min - 511, 513 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

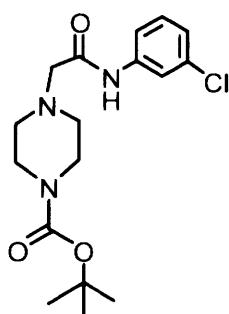
. ESI-HRMS: 実測: 511.1794, C₂₄H₂₈CIN₈OSについて算出(M+H)⁺: 511.1795.

【0149】

実施例24

tert-ブチル 4-(2-(3-クロロフェニルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化59】



40

【0150】

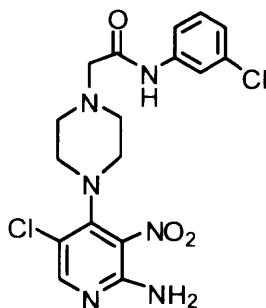
50

2-(1-tert-ブトキカルボニル-ピペラジン-4-イル)-酢酸 x 2HCl (0.100g, 0.36 mmol)を含む丸底フラスコに、無水ジクロロメタン(4.5 ml)を用いて3-クロロアニリン(0.050 g, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、アルゴン下にて氷浴中で冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.139 g, 1.08 mmol)、次いでPyBOP (0.187g, 0.36 mmol)を加えた。氷浴を除去し、反応混合物を、アルゴン下にて20時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の25%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、白色固体として得た(0.079 g, 62%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.46 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.39 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.16 (s, 2H, NCH₂CO), 7.11 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 及び7.55 (d, J = 8.19 Hz, 1H) (4-ArH及び6-ArH), 7.34 (t, J = 8.19 Hz, 1H, 5-ArH), 7.84 (t, J = 1.9 Hz, 1H, 2-ArH), 9.89 (s, 1H, CONH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.79 min - 354, 356 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン] 10

【0151】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-クロロフェニル)アセトアミド

【化60】



20

【0152】

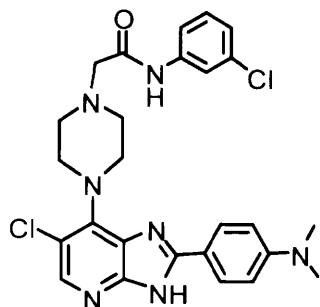
tert-ブチル 4-(2-(3-クロロフェニルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.061 g, 0.17 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.5 ml)を加えた。反応混合物を、室温にて1.5時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去して、N-(3-クロロフェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩(油状物質)を得て、これを真空乾燥した。この物質(おそらく<0.17 mmol)及びイソプロパノール(3.5 ml)の混合物に、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.031 g, 0.15 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.14 ml, 0.80 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて18時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の15%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、橙色の固体として得た(0.040 g, 56%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.14 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.21 (s, 2H, NCH₂CO), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.11 (dd, J = 7.94, 1.23 Hz, 1H) 及び7.54 (dd, J = 8.29, 0.98 Hz, 1H) (4-ArH及び6-ArH), 7.34 (t, J = 8.07 Hz, 1H, 5-ArH), 7.84 (t, J = 1.80 Hz, 1H, 2-ArH), 8.07 (s, 1H, 6-H), 9.91 (s, 1H, CONH); 40

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.89 min - 425, 427, 429 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン].

【0153】

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-クロロフェニル)アセトアミド

【化61】



10

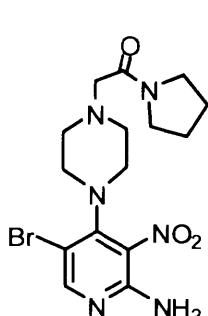
【0154】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-クロロフェニル)アセトアミド(0.036 g, 0.08 mmol)、エタノール(3.5 ml)及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.017 g, 0.11 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.35 ml, 0.35 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて3時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に淡黄色の固体として得た(0.004 g, 7%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.78 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.24 (s, 2H, NCH₂CO), 3.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 8.96 Hz, 2H)及び8.01 (d, J = 8.91 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.12 (d, J = 7.62 Hz, 1H)及び7.60 (d, J = 9.25 Hz, 1H) (4-ArH及び6-ArH), 7.34 (t, J = 6.85 Hz, 1H, 5-ArH), 7.90 (s, 1H, 2-ArH), 8.03 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.96 (s, 1H, CONH), 13.09 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.53 min - 524, 526, 528 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 524.1729, C₂₆H₂₈Cl₂N₇Oについて算出 (M+H)⁺: 524.1732.

【0155】

実施例25
2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン

【化62】



40

【0156】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブロパノール(9 ml)の混合物に、2-(ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン(0.108 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を45 にて22時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の70%酢酸エチル、次いでジクロロメタン中の90%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.162 g, 78%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.74 (m, 2H)及び1.85 (m, 2H) (ピロリジン 3-CH₂及び4-CH₂), 2.60 (br s, 4H, ピペラジ

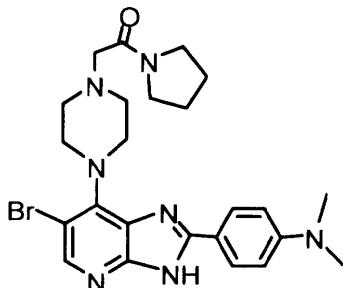
50

ン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.04 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.16 (s, 2H, NCH_2CO), 3.27 (t, $J = 6.90$ Hz, 2H) 及び 3.45 (t, $J = 6.70$ Hz, 2H) (ピロリジン 2- CH_2 及び 5- CH_2), 7.02 (s, 2H, NH_2), 8.16 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 1.89 min - 413, 415 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン].
【0157】

2-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン

【化63】



10

【0158】

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン(0.045 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °C にて3.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の90%酢酸エチル、次いで酢酸エチル中の2.5%~7%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に黄色固体として得た(0.007 g, 12%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.78 (m, 2H) 及び 1.90 (m, 2H) (ピロリジン 3- CH_2 及び 4- CH_2), 2.65 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.18 (s, 2H, NCH_2CO), 3.32 (t, $J = 7.29$ Hz, 2H) 及び 3.53 (t, $J = 6.48$ Hz, 2H) (ピロリジン 2- CH_2 及び 5- CH_2), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.82 (d, $J = 9.58$ Hz, 2H) 及び 8.01 (d, $J = 9.58$ Hz, 2H) (3,5- $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ 及び 2,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

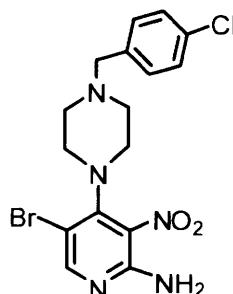
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.10 min - 512, 514 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 512.1763, $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出(M+H)⁺: 512.1773.

【0159】

実施例26

5-ブロモ-4-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化64】



40

【0160】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブロパノール(15 ml)の混合物に、1-(4-クロロベンジル)-ピペラジン(0.115 g, 0.55 mmol)

50

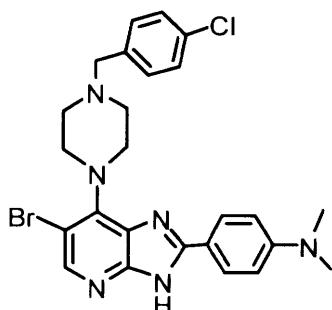
、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 mL, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を、45にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって、黄色固体として得た(0.148 g, 70%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.05 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.52(s, 2H, NCH₂), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.34 (d, J = 8.52 Hz, 2H)及び7.38 (d, 2H) (3,5-ArH及び2,6-ArH), 8.16 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.92 min - 426, 428, 430 [(M+H)⁺, BrCl 同位体パターン].

【0161】

4-(6-ブロモ-7-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化65】



10

20

【0162】

5-ブロモ-4-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.047 g, 0.11 mmol)、エタノール(8 mL)及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 mL, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて3.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の20%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1%及び2.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.004 g, 7%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 9.00 Hz, 2H)及び8.01 (d, J = 8.82 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.41 (m, 4H) (3,5-ArH及び2,6-ArH), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.12 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.90 min - 525, 527, 529 [(M+H)⁺, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 525.1167, C₂₅H₂₇BrCIN₆ (M+H)⁺: 525.1169.

30

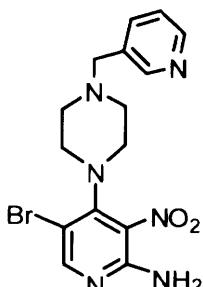
【0163】

実施例27

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

40

【化66】



50

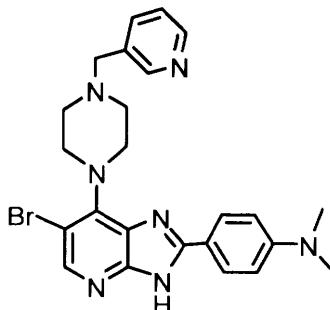
【0164】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(9 ml)の混合物に、1-[(3-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.097 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を45にて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.160 g, 82%)；¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.05 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.36 (dd, J = 7.80, 4.75 Hz, 1H, ピリジル 5-H), 7.74 (dt, J = 7.80, 1.70 Hz, 1H, ピリジル 4-H), 8.16 (s, 1H, 6-H), 8.47 (dd, J = 4.75, 1.60 Hz, 1H, ピリジル 6-H), 8.50 (d, J = 1.65 Hz, 1H, ピリジル 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) : Rt = 1.79 min - 393, 395 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

【0165】

4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化67】



10

20

【0166】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.043 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70にて3.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の90%酢酸エチル、次いで酢酸エチル中の3%及び5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.012 g, 22%)；¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61(br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂CO), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 9.00 Hz, 2H)及び8.01 (d, J = 8.80 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.40 (dd, J = 7.06, 3.92 Hz, 1H, ピリジル 5-H), 7.78 (d, J = 8.64 Hz, 1H, ピリジル 4-H), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.50 (dd, J = 4.75, 1.50 Hz, 1H, ピリジル 6-H), 8.56 (d, J = 1.50 Hz, 1H, ピリジル 2-H), 13.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) : Rt = 3.12 min - 492, 494 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン].

30

ESI-HRMS: 実測: 492.1513, C₂₄H₂₇BrN₇について算出 (M+H)⁺: 492.1511.

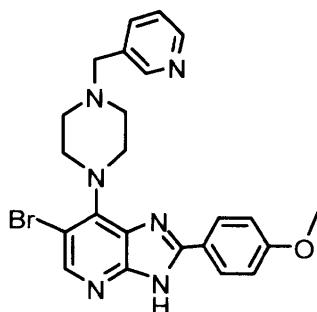
40

【0167】

実施例28

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化68】



10

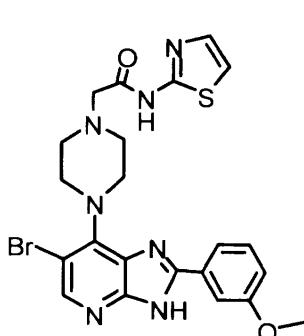
【0168】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.043 g, 0.11 mmol)及びエタノール(2.4 ml)の混合物に、エタノール(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.024 g, 0.18 mmol)、続いて新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の50%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の3%~6%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.015 g, 28%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂CO), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.89 Hz, 2H)及び8.14 (d, J = 8.57 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe及び2,6-C₆H₄-OMe), 7.39 (dd, J = 7.91, 5.08 Hz, 1H, ピリジル 5-H), 7.76 (d, J = 7.80 Hz, 1H, ピリジル 4-H), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.50 (dd, J = 4.76, 1.58 Hz, 1H, ピリジル 6-H), 8.56 (d, J = 1.62 Hz, 1H, ピリジル 2-H), 13.37 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.04 min - 479, 481 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 479.1190, C₂₃H₂₄BrN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 479.1195.

【0169】

実施例29
2-(4-(6-ブロモ-2-(3-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化69】



40

【0170】

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.050 g, 0.11 mmol)及びエタノール(4 ml)の混合物に、3-メトキシベンズアルデヒド(0.021 g, 0.15 mmol)、続いて新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の25%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.010 g, 17%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

50

2.79 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.41 (s, 2H, CH₂CO), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (d, J = 8.05 Hz, 1H) 及び 7.80 (d, J = 7.60 Hz, 1H) (4-ArH 及び 6-ArH), 7.23 (d, J = 3.50 Hz, 1H) 及び 7.49 (d, J = 3.55 Hz, 1H) (チアゾール 4-H, 5-H), 7.45 (t, J = 7.90 Hz, 1H, 5-ArH), 7.76 (s, 1H, 2-ArH), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.89 (s, 1H, CONH), 13.52 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.11 min - 528, 530 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 528.0816, C₂₂H₂₃BrN₇O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 528.0817.

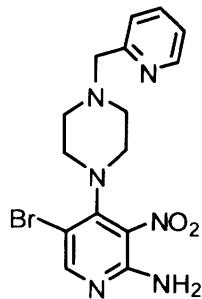
【0171】

実施例30

10

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化70】



20

【0172】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブロパノール(9 ml)の混合物に、1-[(2-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.097 g, 0.55 mmol)、続いてジイソブロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を、45にて20時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソブロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.163 g, 83%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.57 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.65 (s, 2H, NCH₂), 6.97 (s, 2H, NH₂), 7.26 (ddd, J = 7.45, 4.80, 1.00 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.66, 1.80 Hz, 1H) 及び 8.48 (dm, J = 4.09 Hz, 1H) (ピリド-2-イル プロトン), 8.16 (s, 1H, 6-H);

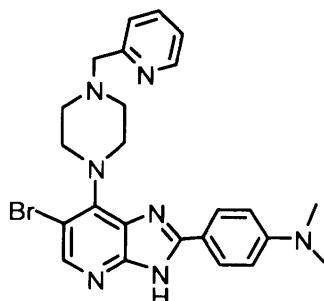
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 393, 395 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

30

【0173】

4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化71】



40

【0174】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-ア

50

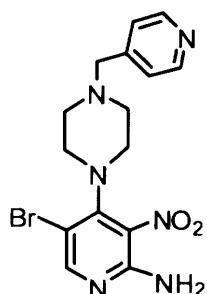
ミン(0.043 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70 にて4時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル中の1%~5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に黄色固体として得た(0.006 g, 11%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.70 (s, 2H, NCH₂), 6.82 (d, J= 9.00 Hz, 2H) 及び8.01 (d, J = 8.76 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ 及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.28 (dd, J = 4.00, 5.86 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 1.70, 9.09 Hz, 1H), 及び8.52 (d, J = 4.96 Hz, 1H) (ピリド-2-イル プロトン), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.13 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.27 min - 492, 494 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 492.1508, C₂₄H₂₇BrN₇について算出 (M+H)⁺: 492.1511.

【0175】

実施例31

5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化72】



10

20

【0176】

5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブロパノール(9 ml)の混合物に、1-[(4-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.097 g, 0.55 mmol)、続いてジイソブロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて20時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソブロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって橙色固体として得た(0.080 g)。ろ液を真空濃縮し、酢酸エチル中の1~5%メタノールを溶離液として用いるisolute シリカカラムでの残渣の精製により、さらに0.055 gの生成物を得た(合計収率:68%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.53 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂), 6.97 (s, 2H, NH₂), 7.34 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 及び8.51 (d, J = 4.48 Hz, 2H) (ピリド-4-イル プロトン), 8.16 (s, 1H, 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 393, 395 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

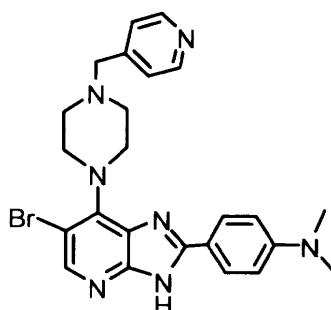
30

40

【0177】

4-(6-プロモ-7-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化 7 3】



10

〔 0 1 7 8 〕

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.043 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 mL)及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.44 mL, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1~4%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に黄色固体として得た(0.013 g, 24%); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.62 (s, 2H, NCH_2), 6.81 (d, $J = 9.04$ Hz, 2H) 及び8.01 (d, $J = 8.81$ Hz, 2H) ($3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ 及び $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NMe}_2$), 7.40 (d, $J = 5.86$ Hz, 2H), 及び8.54 (d, $J = 4.42$ Hz, 2H) (ピリド-4-イル プロトン), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) $R_t = 3.35$ min - 492, 494 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 492.1508, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_7$ について算出 $(\text{M}+\text{H})^+$: 492.1511.

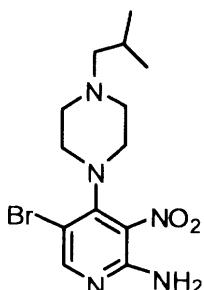
20

[0 1 7 9]

実施例32

5- ブロモ-

80



[0 1 8 0]

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(9 mL)の混合物に、イソプロパノール(5 mL)により1-イソブチルピペラジン(0.078 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 mL, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を45 ℃にて20時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.112 g, 63%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (d, J = 6.56 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.08 (d, J = 7.35 Hz, 2H, N-CH₂), 2.47 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.04 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.96 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.80 min - 358, 360 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

40

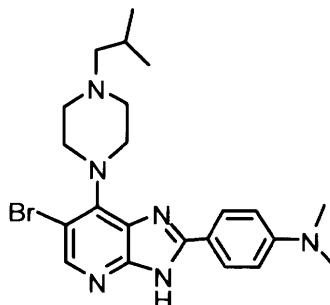
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.80 min - 358, 360 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

50

【0181】

4-(6-ブロモ-7-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化75】



10

【0182】

5-ブロモ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.039 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の1~2.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.013 g, 26%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.91 (d, J = 6.55 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.12 (d, J = 7.35 Hz, 2H, N-CH₂), 2.56 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(C₂H₅)₂), 3.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.01 Hz, 2H)及び8.02 (d, J = 8.87 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ 及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.19 min - 457, 459 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 457.1713, C₂₂H₃₀BrN₆について算出 (M+H)⁺: 457.1715.

20

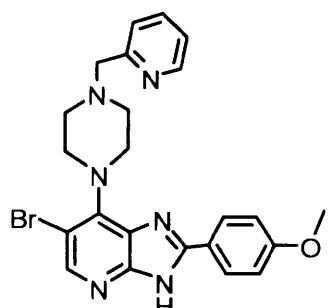
【0183】

実施例33

30

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化76】



40

【0184】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.043 g, 0.11 mmol)及びエタノール(2.5 ml)の混合物に、エタノール(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.024 g, 0.18 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて4時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の4%メタノールで溶出した。表題化合物を、酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の4%メタノールで溶出した。

50

ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.010 g, 19%); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 2.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH_2)₂), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH_2)₂), 3.70 (s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, $J = 8.86$ Hz, 2H)及び8.13 (d, $J = 8.75$ Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe及び2,6-C₆H₄-OMe), 7.28 (dd, $J = 5.00, 6.45$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 1.75, 7.65$ Hz, 1H)及び8.52 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H) (ピリド-2-イル プロトン), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.35 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z); Rt = 3.20 min - 479, 481 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 479.1191, C₂₃H₂₄BrN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 479.1195.

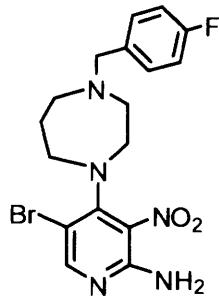
【0185】

10

実施例34

5-プロモ-4-(4-(フルオロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化77】



20

【0186】

5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(9 ml)の混合物に、1-(4-フルオロベンジル)-1,4-ジアゼパン x 2HCl (0.155 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.30ml, 1.70 mmol)を加えた。反応混合物を、45 °C にて24時間加熱し、次いで室温まで冷却させた。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって、黄色固体として得た(0.110 g, 52%); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) 1.82 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.17 (m, 2H)及び3.24 (t, $J = 5.85$ Hz, 2H) (ホモピペラジン プロトン), 3.61 (s, 2H, N-CH₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.15 (t, $J = 9.10$ Hz, 2H)及び7.35 (dd, $J = 10.20, 3.60$ Hz, 2H) (3,5-ArH及び2,6-ArH), 8.17 (s, 1H, 6-H);

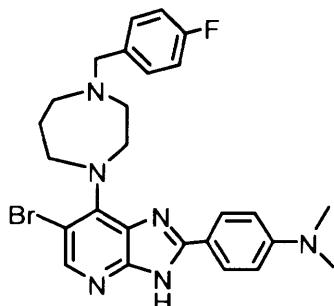
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.50 min - 424, 426 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

30

【0187】

4-(6-プロモ-7-(4-(4-フルオロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化78】



40

【0188】

5-プロモ-4-(4-(フルオロベンジル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-

50

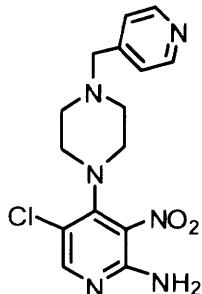
アミン(0.047 g, 0.11 mmol)、エタノール(4 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の0~5%メタノールで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.020 g, 35%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.00 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H) 及び3.86 (m, 4H) (ホモピペラジン プロトン), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.66 (s, 2H, N-CH₂), 6.82 (d, J = 9.00 Hz, 2H) 及び8.00 (d, J = 8.84 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ 及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.14 (t, J = 8.93 Hz, 2H) 及び7.39 (dd, J = 8.13, 5.42 Hz, 2H) (3,5-ArH 及び2,6-ArH), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.54 min - 523, 525 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 523.1621; C₂₆H₂₉BrFN₆について算出 (M+H)⁺: 523.1621.

【0189】

実施例35

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化79】



10

20

【0190】

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.052 g, 0.25 mmol)及びイソプロパノール(4.5 ml)の混合物に、1-[(4-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.049 g, 0.28 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.05 ml, 0.28 mmol)を加えた。反応混合物を、45 °Cにて24時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(3 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.035 g)。ろ液を真空濃縮し、酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の0~5%メタノールを溶離液として用いる isolute シリカカラムでの残渣の精製により、さらに0.036 gの生成物を得た(合計収率: 81%).; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.09 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.34 (d, J = 5.81 Hz, 2H), 及び8.51 (d, J = 5.88 Hz, 2H) (ピリド-4-イル プロトン), 8.06 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.95 min - 349, 351 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン]

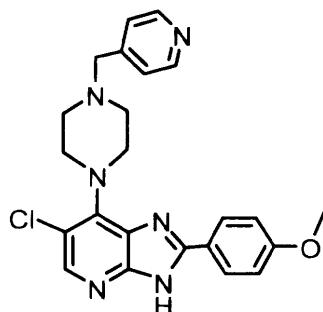
30

40

【0191】

6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3-H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化 8 0】



10

【0192】

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.031 g, 0.09 mmol)及びエタノール(3.0 ml)の混合物に、エタノール(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.020 g, 0.14 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣を水で粉碎し、沈殿物をろ過により回収し、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄した。この物質を、10 g *isolute*シリカカラム上で、酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~5%)を溶離液として用いてさらに精製した。表題化合物を、淡黄色の固体として得た(0.007 g, 18%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 7.09 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 及び 8.12 (d, J = 8.80 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe 及び 2,6-C₆H₄-OMe), 7.40 (d, J = 5.86 Hz, 2H), 及び 8.54 (d, J = 4.48 Hz, 2H) (ピリド-4-イル プロトン), 8.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.37 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.20 min - 435, 437 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 435.1695, C₂₃H₂₄CIN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 435.1700.

20

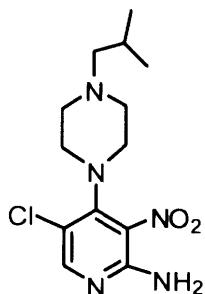
【0193】

実施例36

5-クロロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化 8 1】

30



【0194】

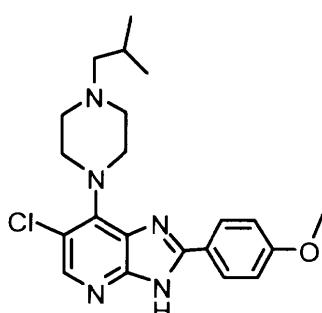
40

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.060 g, 0.29 mmol)及びイソプロパノール(4.5 ml)の混合物に、イソプロパノール(0.5 ml)により1-イソブチル-ピペラジン(0.045 g, 0.32 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.06 ml, 0.32 mmol)を加えた。反応混合物を45 °Cにて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これを酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)で溶出した。表題化合物を、橙色固体として得た(0.054 g, 60%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.87 (d, J = 6.57 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.08 (d, J = 7.39 Hz, 2H, N-CH₂), 2.45 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.05 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.94 (s, 2H, NH₂), 8.06 (s, 1H, 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.70 min - 314, 316 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

50

【0195】

6-クロロ-7-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化82】



10

【0196】

5-クロロ-4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.032g, 0.10 mmol)、及びエタノール(3.0 ml)の混合物に、エタノール(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.023 g, 0.17 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.4 ml, 0.4 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cにて4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の40%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2.5%メタノールで溶出した。表題化合物を、白色固体として得た(0.013 g, 32%)；¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.90 (d, J = 6.55 Hz, 6H, CH(CH₃)₂)，1.83 (m, 1H, CH(CH₃)₂)，2.12 (d, J = 7.39 Hz, 2H, N-CH₂)，2.55 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂)，3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂)，3.84 (s, 3H, OCH₃)，7.10 (d, J = 8.83 Hz, 2H)及び8.13 (d, J = 8.78 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe₂及び2,6-C₆H₄-OMe)，8.07 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H)，13.30 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H)；

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.02 min - 400, 402 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 400.1900, C₂₁H₂₇CIN₅Oについて算出 (M+H)⁺: 400.1904.

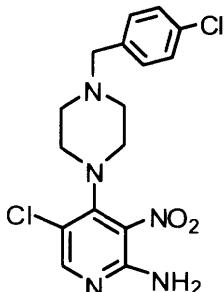
20

30

【0197】

実施例37

5-クロロ-4-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン
【化83】



40

【0198】

2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.038 g, 0.18 mmol)及びイソプロパノール(3 ml)の混合物に、イソプロパノール(0.5 ml)により1-(4-クロロベンジル)ピペラジン(0.042 g, 0.20 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.035 ml, 0.20 mmol)を加えた。反応混合物を45 °Cにて18時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(4 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.034 g, 50%)；¹H-NMR (500 MHz,

50

DMSO-d₆) 2.48 (br s, DMSOピーカにより不明瞭, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.06 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.52(s, 2H, NCH₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.35 (d, J = 8.50 Hz, 2H) 及び7.38 (d, J = 8.55 Hz, 2H) (3,5-ArH及び2,6-ArH), 8.06 (s, 1H, 6-H);

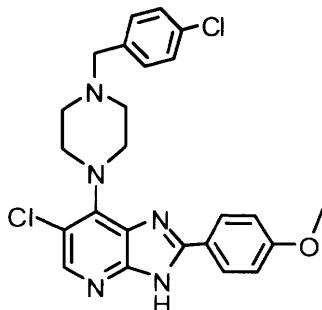
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.89 min - 382, 384, 386 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン].

【0199】

6-クロロ-7-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化84】

10



【0200】

20

5-クロロ-4-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.027g, 0.07 mmol)及びエタノール(3.0 ml)の混合物に、エタノール(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.014 g, 0.10 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.3 ml, 0.3 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cにて4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30%酢酸エチル、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2%メタノールで溶出した。表題化合物を、白色固体として得た(0.009 g, 28%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.59 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.86 Hz, 2H) 及び8.12 (d, J = 8.82 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe及び2,6-C₆H₄-Ome), 7.41 (s, 4H) (3,5-ArH及び2,6-ArH), 8.07 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.35 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.79 min - 468, 470, 472 [(M+H)⁺, Cl₂ 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 468.1363, C₂₄H₂₄Cl₂N₅Oについて算出 (M+H)⁺: 468.1358.

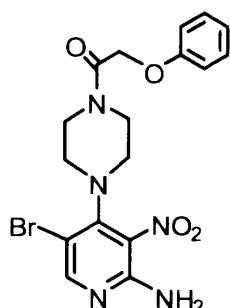
【0201】

実施例38

1-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-フェノキシエタノン

【化85】

30



【0202】

5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソブ

40

50

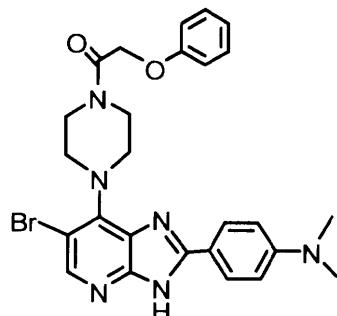
ロパノール(9 ml)の混合物に、2-フェノキシ-1-(ピペラジン-1-イル)エタノン x HCl (0.141 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.20 ml, 1.10 mmol)を加えた。反応混合物を45 にて22時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(4 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を、よって黄色固体として得た(0.163 g, 75%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.08 (br s) 及び3.59 (br s) (8H, 2 x ピペラジン N(CH₂)₂), 4.87 (s, 2H, COCH₂O), 6.93 (m, 3H) 及び7.28 (m, 2H) (ArH), 7.08 (s, 2H, NH₂), 8.21 (s, 1H, 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.52 min - 436, 438 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

【0203】

10

1-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-2-フェノキシエタノン

【化86】



20

【0204】

1-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-フェノキシエタノン (0.048g, 0.11 mmol) 及びエタノール(4.0 ml)の混合物に、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.021 g, 0.14 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を70 にて4時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣を水で粉碎し、沈殿物をろ過により回収し、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.027 g, 46%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.58 (br s) 及び3.70 (br s) (8H, 2 x ピペラジン N(CH₂)₂), 4.92 (s, 2H, COCH₂O), 6.95 (m, 3H) 及び7.30 (m, 2H) (ArH), 6.82 (d, J = 9.02 Hz, 2H) 及び8.02 (d, J = 8.92 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂ 及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

30

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.55 min - 535, 537 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 535.1465, C₂₆H₂₈BrN₆O₂について算出 (M+H)⁺: 535.1457.

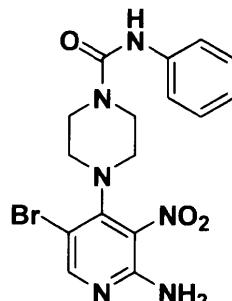
【0205】

実施例39

4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化87】



50

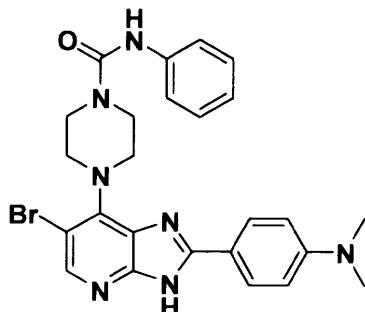
【0206】

tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250 mg, 0.62 mmol)のCH₂Cl₂ (2.5 mL)溶液を、0 にて、TFA (2.5 mL)で処理し、0 にて1.5時間攪拌した。この時間の後に、溶媒を真空蒸発させ、過剰のTFAを、トルエン(3×10 mL)との共沸により除去した。残渣をCHCl₃ (2.5 mL)に懸濁し、DIPEA (5 eq, 3.11 mmol, 0.54 mL)及びフェニルイソシアネート(1.05 eq, 0.65 mmol, 0.07 mL)で処理した。反応物を室温まで温め、12時間攪拌した。形成された沈殿物をろ過し、乾燥して、生成物を黄色固体として得た(221 mg, 2工程について84%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.07 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.94 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H, フェニル H-4), 7.03 (br s, 2H, NH₂), 7.24 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.21 (s, 1H, ピリジン H-6), 8.59 (br s, 1H, NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.47 min - (C₁₆H₁₇BrN₆O₃) (実測: [⁷⁹M+H]⁺, 421.0624. C₁₆H₁₇BrN₆O₃ は421.0611を必要とする).

【0207】

4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド

【化88】



10

20

【0208】

4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド(100 mg, 0.25 mmol)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.05 eq, 0.26 mmol, 39 mg)のDMF (1.25 mL)溶液を、新しく調製した1M Na₂S₂O₄水溶液(3 eq, 0.75 mol, 0.75 mL)で処理し、80 にて4時間攪拌した。この時間の後に、形成された沈殿物をろ過し、ヘキサンで洗浄して、生成物をオフホワイトの固体として得た(64 mg, 53%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.64-3.68 (m, 8H, 2 x ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H, フェニル H-4), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.61 (s, br, 1H, PhNH), 13.19 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 8.34 min - 520, 522 [(M+H)⁺, 臭素 同位体パタン]. ESI-HRMS: 実測: 520.1450, C₂₅H₂₆BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 520.1460.

30

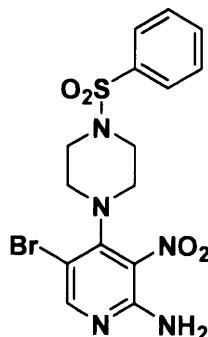
40

【0209】

実施例40

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化 8 9】



10

[0 2 1 0]

tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250 mg, 0.62 mmol)のCH₂Cl₂ (2.5 mL)溶液を、0 °C にてTFA (2.5 mL)で処理し、0 °C にて1.5時間攪拌した。この時間の後に、溶媒を真空蒸発させ、過剰のTFAを、トルエン(3 × 10 mL)との共沸により除去した。残渣をCHCl₃ (3 mL)及びピリジン(3 mL)中に懸濁し、塩化ベンゼンスルホニル(1.1 eq, 0.68 mmol, 0.09 mL)で処理し、室温まで温め、12時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣を水(5 mL)とEtOAc (5 mL)で分配した。水層をEtOAc (2 × 5 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥して(MgSO₄)、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc, 1:1)により、生成物(107 mg, 2工程について39%)を、黄色固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.09 (br s, 8H, 2 × ピペラジン N(CH₂)₂), 7.08 (br s, 2H, NH₂), 7.67-7.70 (m, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.74-7.78 (m, 3H, フェニル H-2, H-4 & H-6), 8.16 (s, 1H, ピリジン H-6); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 7.04 min - 442, 444 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン)

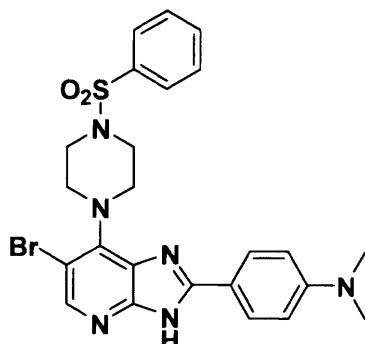
20

[0 2 1 1]

4-(6-プロモ-7-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化 9 0 】

30



[0 2 1 2]

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(フェニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(40 mg, 0.090 mmol)、DMF (1 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.27 mmol, 0.27 mL) 及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド (1.1 eq, 0.099 mmol, 15 mg)を用いて調製した。18時間後に、反応物をNH₄OHでクエンチし、EtOAc (5 × 5 mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空濃縮して、生成物(11 mg, 23%)を、淡黄色の固体として得た;¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.17-3.27 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.65 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.68-7.70 (m, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.73-7.76 (m,

40

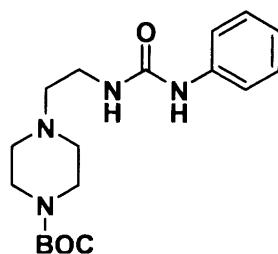
1H, フェニル H-4), 7.81 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.99 (d, $J = 9.0$, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.21 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 8.62 min; 541, 543 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン); ESI-HRMS: 実測: 541.1013, $C_{24}H_{25}BrN_6O_2S$ について算出 (M+H)⁺: 541.1021.

【0213】

実施例41

tert-ブチル 4-(2-(3-フェニルウレイド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化91】



10

【0214】

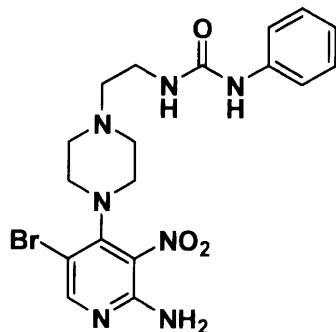
アミン tert-ブチル 4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (Org. Proc. Res. Dev. 2005, 9, 102~104) (300 mg, 1.31 mmol) の $CHCl_3$ (5 mL) 溶液を、0 にて、フェニルイソシアネート (1.05 eq, 1.37 mmol, 0.15 mL) で処理し、室温まで温め、4時間攪拌した。真空濃縮により、さらなる反応に用いるのに充分に純度が高い固体を得た。カラムクロマトグラフィー (EtOAc-MeOH, 9:1) によるさらなる精製により、純粋な生成物 (38.1 mg, 84%) を、無色の固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.35 (t, br, $J = 4.9$ Hz, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 2.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, NCH_2), 3.20 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H, $NHCH_2$), 3.32 (t, br, $J = 4.8$ Hz, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 6.04 (t, br, $J = 5.3$ Hz, 1H, $NHCH_2$), 6.87 (tt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, フェニル H-4), 7.20 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.37 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.56 (s, br, 1H, $PhNH$).

20

【0215】

1-(2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-フェニルウレア

【化92】



30

【0216】

これは、5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同様の手順であるが、ここでは tert-ブチル 4-(2-(3-フェニルウレイド)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.1 eq, 0.43 mmol, 150 mg)、TFA (1 mL) 及び CH_2Cl_2 (2 mL)、次いで ¹PrOH (2 mL) 及び DIPEA (0.5 mL) 中の 5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (103 mg, 0.29 mmol) を用いて調製した。上記のようなら過及び洗浄により、生成物 (190 mg, 2 工程について 95%) を、明黄色固体として得た; ¹H-N

40

50

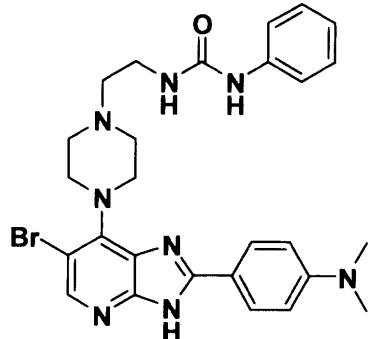
MR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.45-2.65 (2m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.08-3.17 (2m, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂ & CH₂), 3.60-3.63 (m, 2H, CH₂), 6.10 (br s, 1H, NH), 6.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H, フェニル H-4), 7.02 (br s, 2H, NH₂), 7.21 (t, br, J = 7.4 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.17 (s, 1H, ピリジン H-6), 8.66 (s, br, 1H, NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.54 min - 464, 466 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン); ESI-HRMS: 実測: 464.1039, C₁₈H₂₂BrN₇O₃について算出 (M+H)⁺: 464.1046.

【0217】

1-(2-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-フェニルウレア

【化93】



10

20

【0218】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同様の手順であるが、ここでは1-(2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-フェニルウレア(100 mg, 0.22 mmol)、DMF (1.25 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.66 mmol, 0.66 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.05 eq, 0.23 mmol, 34 mg)を用いて調製した。ろ過の後に、固体生成物の少量のサンプルを、半分取hplcでさらに精製して、純粋な生成物をオフホワイトの固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.50 (2H, DMSOピークにより不明瞭, NCH₂), 2.53-2.57 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.27 (q, J = 5.7 Hz, 2H, NHCH₂), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.13 (t, br, J = 5.0 Hz, 1H, NHCH₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 6.88 (tt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H, フェニル H-4), 7.22 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.64 (br s, 1H, PhNH), 13.13 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.39 min - 563, 565 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン); ESI-HRMS: 実測: 563.1874, C₂₇H₃₁BrN₈Oについて算出 (M+H)⁺: 563.1882.

【0219】

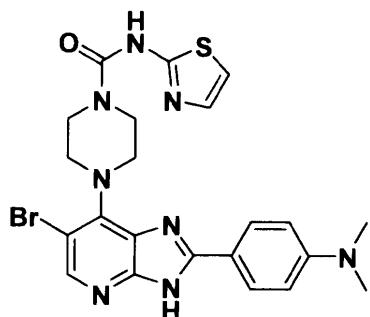
30

実施例42

4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

40

【化94】



10

【0220】

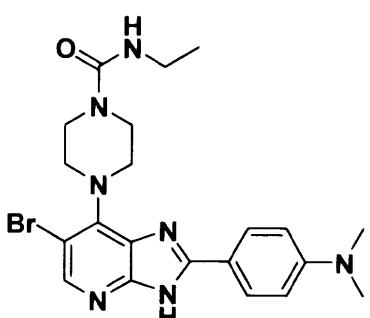
プロブ-1-エン-2-イル チアゾール-2-イルカルバメート (J. Org. Chem. 2005, 70, 696 0 ~ 6963に記載される手順に従って調製) (40 mg, 0.054 mmol) 及び4-(6-ブロモ-7-(ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン(1.0 eq, 0.054 mmol, 22 mg)のTHF (0.5 mL)溶液を、55 に加熱した。次いで、N-メチルピロリジン(0.1 eq, 0.005 mmol, 5 μ L)を加え、混合物を55 にて2時間攪拌した。真空濃縮により、固体の粗生成物を得た。少量のサンプルを、半分取hplcにより精製して、純粋な生成物を無色の固体として得た; 1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.58-3.62 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.74-3.78 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.35 (br s, 1H, NH), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5). 20

【0221】

実施例43

4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-エチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化95】



30

【0222】

これは、[4-(6-ブロモ-7-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-フェニル]-ジメチル-アミン(20 mg, 0.050 mmol)から、CHCl₃ (1.5 mL)及びエチルイソシアネート(1.1 eq, 0.055 mmol, 43 μ L)を用いて調製した。16時間後に沈殿物をろ過することにより、生成物(13 mg, 56%)を淡黄色の固体として得た; 1 H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.09 (qd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H, NHCH₂), 3.50-3.52 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.55-3.57 (4H, m, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NHCH₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.18 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); 40

LC (方法B) -MS (ESI, m/z): Rt = 4.92 min - 472, 474 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン];

50

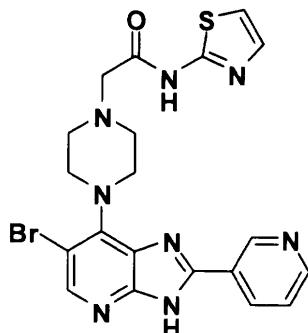
ESI - HRMS: 実測: 472.1464, $C_{21}H_{26}BrN_7O$ について算出 $(M+H)^+$: 472.1460.

【0223】

実施例44

2-(4-(6-ブロモ-2-(ピリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化96】



10

【0224】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここで2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(50 mg, 0.11 mmol)、DMF (1 mL)、1M $Na_2S_2O_4$ (3 eq, 0.33 mmol, 0.33 mL)、及び3-ピリジンカルボキサリデヒド(1.05 eq, 0.12 mmol, 0.011 mL)を用いて調製した。16時間後に、DMFを真空除去し、残渣を水(2 mL)中に採取し、EtOAc (2 × 3 mL)及び CH_2Cl_2 (2 × 3 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、真空濃縮して、生成物(21 mg, 38%)を、淡茶色の固体として得た; 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 3.30 (DMSO中の水のピークにより隠されていた, 6H, NCH_2CO 及びピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.89 (br s, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 7.28 (br s, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.60 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 8.32 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.52 (d, br, $J = 8.0$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.71 (d, br, $J = 4.7$ Hz, 1H, ピリジン H-6), 9.38 (s, 1H, ピリジン H-2), 13.80 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

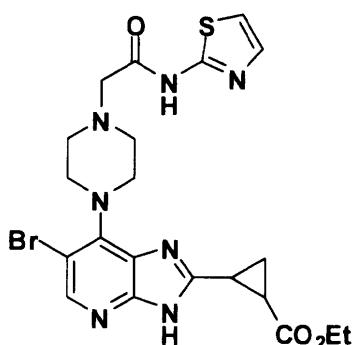
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 3.45$ min - 499, 501 [$(M+H)^+$, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 499.0667, $C_{20}H_{19}BrN_8OS$ について算出 $(M+H)^+$: 499.0664.

【0225】

実施例45

エチル 2-(6-ブロモ-7-(4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキシレート

【化97】



40

【0226】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(50 mg, 0.11 mmol)、DMF (1 mL)、1M $Na_2S_2O_4$ (3 eq, 0.33 mmol, 0.33 mL)、及び3-ピリジンカルボキサリデヒド(1.05 eq, 0.12 mmol, 0.011 mL)を用いて調製した。16時間後に、DMFを真空除去し、残渣を水(2 mL)中に採取し、EtOAc (2 × 3 mL)及び CH_2Cl_2 (2 × 3 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、真空濃縮して、生成物(21 mg, 38%)を、淡茶色の固体として得た; 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 3.30 (DMSO中の水のピークにより隠されていた, 6H, NCH_2CO 及びピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.89 (br s, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 7.28 (br s, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.60 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 8.32 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.52 (d, br, $J = 8.0$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.71 (d, br, $J = 4.7$ Hz, 1H, ピリジン H-6), 9.38 (s, 1H, ピリジン H-2), 13.80 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 3.45$ min - 499, 501 [$(M+H)^+$, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 499.0667, $C_{20}H_{19}BrN_8OS$ について算出 $(M+H)^+$: 499.0664.

50

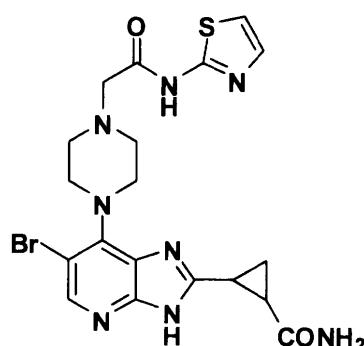
7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは2-(4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(63 mg, 0.14 mmol)、DMF(1.3 mL)、エタノール(0.2 mL)、1M Na₂S₂O₄(3 eq, 0.43 mmol, 0.43 mL)、及びエチル2-ホルミル-1-シクロプロパンカルボキシレート(1.1 eq, 0.16 mmol, 0.021 mL)を用いて調製した。16時間後に、真空濃縮及び分取tlc(EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH, 50:50:2)による精製により、生成物(19 mg, 25%)を無色の固体として得た; ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 1.21(t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.56(app. クインテット, J = 4.6 Hz, 1H, シクロプロパン CH_AH_B), 1.64-1.67(m, 1H, シクロプロパン CH_AH_B), 2.26(app. クインテット, J = 5.0 Hz, シクロプロパン CH), 2.73(br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.38(s, 2H, NCH₂CO), 3.57(br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.13(q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.23(d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.48(d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 8.17(s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 11.86(br s, 1H, CONH又はイミダゾ[4,5-b]ピリジン N H), 12.94(br s, 1H, CONH又はイミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC(方法B)-MS(ESI, m/z): Rt = 3.84 min - 534, 536 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 534.0933, C₂₁H₂₄BrN₇O₃Sについて算出 (M+H)⁺: 534.0923.

【0227】

実施例46

2-(6-プロモ-7-(4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化98】



【0228】

エチル 2-(6-プロモ-7-(4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキシレート(15 mg, 0.028 mmol)の水酸化アンモニウム(2.5 mL)溶液を、密閉チューブ中で100 °Cにて16時間加熱した。この時間の後に、LC-MS分析は、所望の生成物のみが存在していたことを示した。溶媒を真空除去して、生成物(9 mg, 64%)を無色の固体として得た; ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 1.40(app. クインテット, J = 4.4 Hz, 1H, シクロプロパン CH_AH_B), 1.46-1.51(m, 1H, シクロプロパン CH_AH_B), 2.20-2.24(m, 1H, シクロプロパン CH), 2.40(br s, 1H, シクロプロパン CH), 2.74(t, J = 4.9 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.38(s, 2H, NCH₂CO), 3.54(br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.53(d, J = 3.7 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 6.83(br s, 2H, NH₂), 6.92(d, J = 3.7 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.02(br s, 1H, CONH), 7.74(br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5);

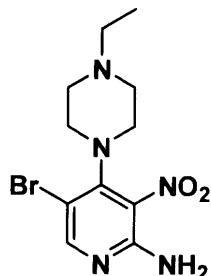
LC(方法A)-MS(ESI, m/z): Rt = 4.39 min - 505, 507 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] ; ESI-HRMS: 実測: 505.0778, C₁₉H₂₁BrN₈O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 505.0770.

【0229】

実施例47

5-プロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化99】



【0230】

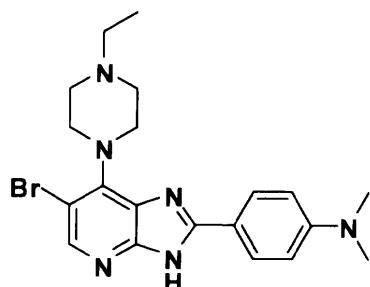
これは、2-(4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(300 mg, 1.19 mmol)、DIPEA (1.1 eq, 1.31 mmol, 0.23 mL)、イソプロパノール(7 mL)及び1-エチルピペラジン(1.1 eq, 1.31 mmol, 0.17 mL)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(2×3 mL)で洗浄して、生成物(212 mg, 54%)を黄色固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.46-2.58 (2m, 6H, CH_2CH_3 及びピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.98 (br s, 2H, NH_2), 8.16 (s, 1H, ピリジン H-6); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.20 min - 330, 332 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 330.0565, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$: 330.0566.

10

【0231】

4-(6-プロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化100】



30

【0232】

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(100 mg, 0.30 mmol)、DMF (1.5 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.90 mmol, 0.90 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.05 eq, 0.32 mmol, 47 mg)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物のろ過により、生成物(47 mg, 49%)をオフホワイトの固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (br s, 3H, CH_2CH_3), 2.55 (s, 2H, CH_2CH_3), 2.73 (s, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.89 (s, 2H, ピペラジン NCH_2), 3.01 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.80 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 6.83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.23 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.20 min - 429, 431 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 429.1396, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_6$ について算出 (M+H) $^+$: 429.1402.

40

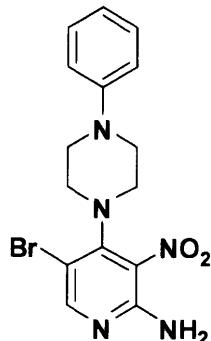
【0233】

実施例48

5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

50

【化101】



10

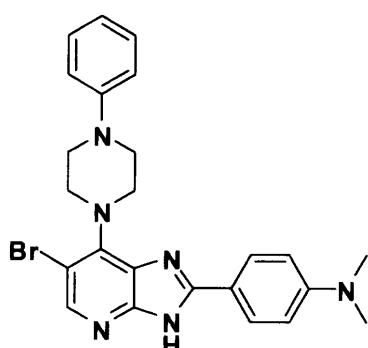
【0234】

これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(300 mg, 1.19 mmol)、DIPEA (3.5 eq, 4.16 mmol, 0.72 mL)、イソプロパノール(7 mL)及び1-フェニルピペラジン塩酸塩(1.1 eq, 1.31 mmol, 260 mg)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(2×3 mL)で洗浄して、生成物(407 mg, 91%)を橙色の固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) 3.20 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.30 (DMSOピークにより隠されていた, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H, フェニル H-4), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.04 (br s, 2H, NH₂), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.21 (s, 1H, ピリジン H-6); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.30 min - 378, 380 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 378.0551, C₁₅H₁₆BrN₅O₂について算出(M+H)⁺: 378.0566.

【0235】

4-(6-ブロモ-7-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化102】



30

【0236】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.20 mmol)、DMF (1.5 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.60 mmol, 0.60 mL)、及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.05 eq, 0.21 mmol, 31 mg)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物をろ過し、Et₂Oで粉碎して、生成物(34 mg, 36%)を淡黄色の固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.36-3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.78-3.80 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.80-6.83 (m, 1H, フェニル H-4), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.25 (t, br, J = 8.0 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.50

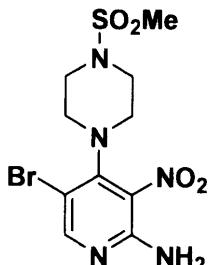
14 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC-MS (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 6.01 min - 477, 479 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 477.1392, C₂₄H₂₅BrN₆について算出 (M+H)⁺: 477.1402.

【0237】

実施例49

5-プロモ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン
【化103】



10

【0238】

これは、2-(4-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(200 mg, 0.79 mmol)、イソプロパノール(12 mL)、及び1-メタンスルホニルホニルピペラジン(1.1 eq, 0.87 mmol, 143 mg)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(2×3 mL)で洗浄して、生成物(101 mg, 34%)を橙色の固体として得た;
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.94 (s, 3H, CH₃), 3.12 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.25 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.06 (s, br, 2H, NH₂), 8.22 (s, 1H, ピリジン H-6);

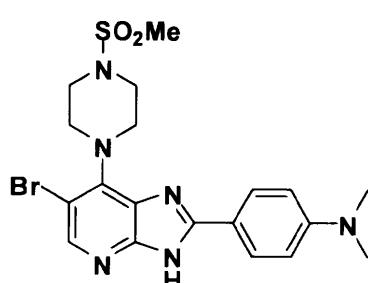
20

LC (方法B) -MS (ESI, m/z): Rt = 3.57 min - 380, 382 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-MS: 実測: 380.0024, C₁₀H₁₄BrN₅O₄Sについて算出 (M+H)⁺: 380.0028.

【0239】

4-(6-プロモ-7-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン
【化104】

30



【0240】

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(100 mg, 0.26 mmol)、DMF (1.6 mL)、エタノール(0.2 mL)、1M Na₂S₂O₄ (4 eq, 1.05 mmol, 1.05 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.29 mmol, 43 mg)を用いて調製した。6時間後に、沈殿物をろ過し、冷エタノール(1 mL)及び冷水(1 mL)で洗浄して、生成物(49 mg, 39%)を淡黄色の固体として得た;
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.97 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.34-3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.70-3.73 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル) 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.21 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

40

50

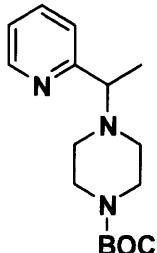
LC (方法B) -MS (ESI, m/z): Rt = 4.89 min - 479, 481 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 479.0864, C₁₉H₂₃BrN₆O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 479.0865.

【0241】

実施例50

tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化105】



10

【0242】

アルコール1-(ピリジン-2-イル)エタノール(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4439 ~ 4444に記載される手順に従って調製) (100 mg, 0.81 mmol)のCH₂Cl₂ (4 mL)溶液を、0 にて、トリエチルアミン(5.0 eq, 4.05 mmol, 0.56 mL)及びMsCl (2.0 eq, 1.62 mmol, 0.13 mL)で処理し、0 にて30分間攪拌した。これを、次いで、水、塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮して、粗メシレートを得た。これを、DMSO (3 mL)に室温にて直ちに溶解し、N-BOC ピペラジン(4.0 eq, 3.24 mmol, 605 mg)で処理し、60 にて18時間攪拌した。この時間の後に、混合物を水に注ぎ、EtOAc (2 × 10 mL)及びCHCl₃ (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、生成物(161 mg, 2 工程について68%)を無色の油として得た; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65 (br s, 3H, CHCH₃), 2.34-2.58 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.48-3.62 (m, 5H, CHCH₃ & ピペラジン N(CH₂)₂), 7.18 (br s, 1H, ピリジン H-3又はH-5), 7.40 (br s, 1H, ピリジン H-3又は H-5), 7.68 (br s, 1H, ピリジン H-4), 8.58 (br s, 1H, ピリジン H-6); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.07 min - 292 [(M+H)⁺, 100%].

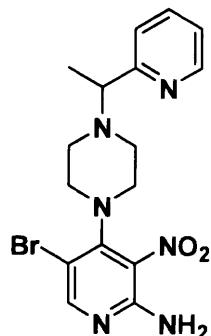
20

【0243】

30

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化106】



40

【0244】

tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 1.10 mmol, 321 mg)のTFA (4 mL)及びCH₂Cl₂ (4 mL)溶液を、0 にて30分間攪拌し、真空濃縮した。残りのTFAをトルエン(3 × 10 mL)との共沸により除去し、高真空で2時間乾燥した。次いで、残渣を、ⁱPrOH (5 mL)及びDIPEA (2 mL)中の5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(253 mg, 1.00 mmol)と、2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについて記載したのと

50

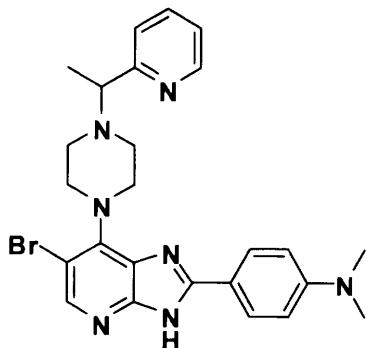
同様の手順を用いて反応させた。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(2×3 mL)及びヘキサン(3 mL)で洗浄して、生成物(313 mg, 2工程について70%)を黄色固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3), 2.48-2.62 (2m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.04-3.13 (m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.63-3.69 (m, 1H, CH), 6.95 (br s, 2H, NH_2), 7.25 (dd, br, $J = 6.8, 5.2$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ピリジン H-3), 7.77 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.13 (s, 1H, プロモピリジン H-6), 8.50 (d, br, $J = 4.2$ Hz, 1H, ピリジン H-6); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 2.09$ min; 407, 409 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 407.0811, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$: 407.0831.

【0245】

10

4-(6-プロモ-7-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化107】



20

【0246】

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(100 mg, 0.24 mmol)、DMF (1.5 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.74 mmol, 0.74 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.05 eq, 0.26 mmol, 38 mg)を用いて調製した。16時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(1 mL)で洗浄し、 Et_2O で粉碎して、生成物(61 mg, 49%)を淡黄色の固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.58 (br s, 3H, CH_3), 2.44-2.58 (2m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.01 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.72-3.90 (br s, 5H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ & CHCH_3), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.43 (br, 1H, ピリジン H-5 又は H-3), 7.52 (s, br, 1H, ピリジン H-3 又は H-5), 7.91-7.98 (m, 1H, ピリジン H-4), 8.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.70 (br, 1H, ピリジン H-6), 13.20 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): $R_t = 5.04$ min - 506, 508 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 506.1674, $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_7$ について算出 (M+H) $^+$: 506.1668.

30

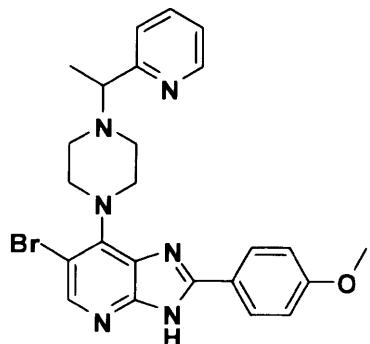
【0247】

40

実施例51

6-プロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化108】



10

【0248】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(50 mg, 0.12 mmol)、DMF(0.85 mL)、エタノール(0.15 mL)、1M Na₂S₂O₄(3 eq, 0.42 mmol, 0.42 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.14 mmol, 18 mg)を用いて調製した。16時間後に、真空濃縮し、分取tlc(EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH, 50:5 0:2)により調製して、生成物(29 mg, 48%)を無色の固体として得た;

¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH₃), 2.60 (s, br, 2H, ピペラジン NCH₂), 2.70 (br s, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OC₂H₃), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル), 7.25-7.28 (m, 1H, ピリジン H-5), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ピリジン H-3), 7.79 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル), 8.18 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H, ピリジン H-6), 13.37 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.29 min - 493, 495 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 493.1336, C₂₄H₂₅BrN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 493.1351.

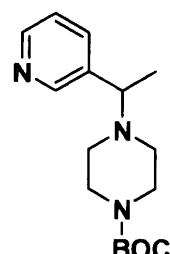
【0249】

実施例52

30

tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化109】



40

【0250】

これは、tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートについてと同じ手順であるが、ここでは1-(ピリジン-3-イル)エタノール(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4439 ~ 4444) (200 mg, 1.62 mmol)、トリエチルアミン(5.0 eq, 8.12 mmol, 1.13 mL)、MsCl(2.0 eq, 3.25 mmol, 0.26 mL)、CH₂Cl₂(8 mL)を0 にて30分間用いて調製した。エーテル-ペンタンの溶液(1:1, 20 mL)を加え、固体をろ過により回収し、溶媒を真空除去した。残渣を、次いで、DMSO(6 mL)中のN-BOC ピペラジン(4.0 eq, 6.50 mmol, 1.21 g)で、60 にて18時間処理した。tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートについて記載したようにして、続いてカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH, 95:5)で処理して、生成物(186 mg, 2工程について39

50

%)を無色の油として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.29-2.45 (m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.38 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 7.23 (dd, br, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.64 (dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.47 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.52 (d, br, $J = 1.9$ Hz, 1H, ピリジン H-2);

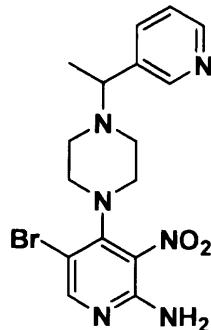
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $\text{Rt} = 1.89$ min - 292 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 78%].

【0251】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

10

【化110】



20

【0252】

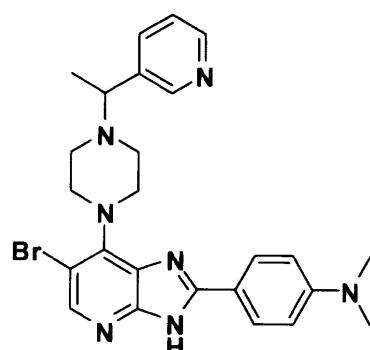
これは、5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.64 mmol, 186 mg)、TFA (2 mL)及び CH_2Cl_2 (2 mL)、次いで、 $^1\text{PrOH}$ (3 mL)及びDIPEA (1.5 mL)中の5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(147 mg, 0.58 mmol)を用いて調製した。上記のようにしてろ過及び洗浄して、生成物(106 mg, 2工程について41%)を黄色固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH_3), 3.04 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.20 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.59 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 6.95 (s, br, 2H, NH_2), 7.36 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.73 (d, br, $J = 7.8$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.14 (s, 1H, ブロモピリジン H-6), 8.46 (d, br, $J = 4.7$ Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.52 (s, br, 1H, ピリジン H-2);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 1.94 min - 407, 409 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Br 同位体パターン]; ES I-HRMS: 実測: 407.0823, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 $(\text{M}+\text{H})^+$: 407.0831.

【0253】

4-(6-ブロモ-7-(4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化111】



40

【0254】

50

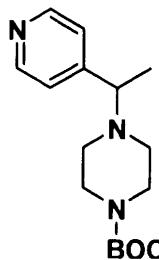
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(300 mg, 0.73 mmol)、DMF(4.4 mL)、エタノール(0.6 mL)、1M Na₂S₂O₄(3 eq, 2.19 mmol, 2.19 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.81 mmol, 121 mg)を用いて調製した。16時間後に、真空濃縮及びカラムクロマトグラフィー(EtOAc-DCM-MeOH, 50:50:2)により、生成物(49 mg, 13%)を淡黄色の固体として得た; ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 1.39(d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 2.51-2.67(2m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00(s, 6H, N(CH₃)₂), 3.58-3.66(m, 5H, ピペラジン N(CH₂)₂ & CHCH₃), 6.81(d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.39(dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.78(d, br, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.00(d, J = 8.9 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.13(s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.48(d, br, J = 4.4 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.58(br s, 1H, ピリジン H-2), 13.11(br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC(方法B)-MS(ESI, m/z): Rt = 4.20 min - 506, 508 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 506.1667, C₂₅H₂₈BrN₇について算出 (M+H)⁺: 506.1668.

【0255】

実施例53

tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート
【化112】

20



【0256】

これは、tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートについてと同じ手順であるが、ここでは1-(ピリジン-4-イル)エタノール(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4439 ~ 4444) (100 mg, 0.81 mmol)、トリエチルアミン(5.0 eq, 4.05 mmol, 0.56 mL)、MsCl(2.0 eq, 1.62 mmol, 0.13 mL)、CH₂Cl₂(4 mL)を0にて30分間、次いで、N-BOC ピペラジン(4.0 eq, 3.24 mmol, 605 mg)、DMSO(3 mL)を60にて18時間用いた。tert-ブチル 4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートについて記載したようにして、続いてカラムクロマトグラフィー(EtOAc-MeOH, 95:5)により処理して、生成物(163 mg, 2工程について69%)を無色の油として得た; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) 1.50(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72(s, br, 3H, CH₃), 2.42-2.60(m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.49(s, br, 5H, CH & ピペラジン N(CH₂)₂), 7.32(d, J = 5.7 Hz, 2H, ピリジン H-3 & H-5), 8.59(d, J = 5.7 Hz, 2H, ピリジン H-2 & H-6); LC(方法B)-MS(ESI, m/z): Rt = 1.95 min - 292 [(M+H)⁺, 52%].

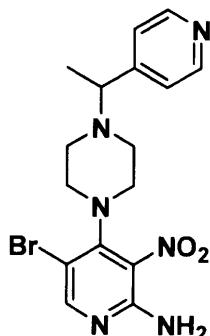
【0257】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

30

40

【化113】



10

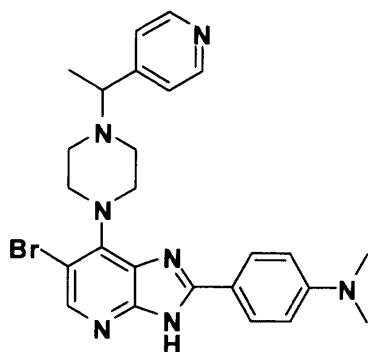
【0258】

これは、5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 1.12 mmol, 327 mg)、TFA (5 mL)及び CH_2Cl_2 (5 mL)、次いで、 $^1\text{PrOH}$ (5 mL)及びDIPEA (2 mL)中の5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(257 mg, 1.02 mmol)を用いて調製した。上記のようにろ過及び洗浄して、生成物(265 mg, 2工程について58%)を黄色固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 2.46-2.56 (2m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.05 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.53 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 6.96 (s, br, 2H, NH_2), 7.34 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 2H, ピリジン H-3 \& H-5), 8.14 (s, 1H, プロモピリジン H-6), 8.52 (dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz, 2H, ピリジン H-2 \& H-6); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 2.09$ min - 407, 409 [$(\text{M}+\text{H})^+$, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 407.0825, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 $(\text{M}+\text{H})^+$: 407.0831.

【0259】

4-(6-プロモ-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化114】



30

【0260】

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(100 mg, 0.24 mmol)、DMF (1.5 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.74 mmol, 0.74 mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(1.05 eq, 0.26 mmol, 38 mg)を用いて調製した。16時間後に、沈殿物をろ過し、 Et_2O で粉碎して、生成物(50 mg, 40%)を淡黄色の固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.43-1.51 (br s, 3H, CHCH_3), 2.49-2.57 (2m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.01 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.69 (br, 5H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ & CHCH_3), 6.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.48 (s, br, 2H, ピリジン H-3 \& H-5), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.61 (s, br, 2H, ピリジン H-2 \& H-6);

50

6), 13.18 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

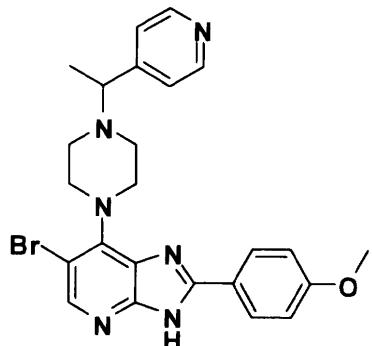
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): 5.19 min - 506, 508 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 506.1673, C₂₅H₂₈BrN₇について算出 (M+H)⁺: 506.1668.

【0261】

実施例54

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化115】



10

【0262】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (30 mg, 0.074 mmol)、DMF (1 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.22 mmol, 0.22 mL) 及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド (1.05 eq, 0.077 mmol, 0.0096 mL) を用いて調製した。16時間後に、沈殿物をろ過し、エタノール (1 mL) 及び冷水 (1 mL) で洗浄して、生成物 (15 mg, 42%) を淡黄色の固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.56-2.65 (2m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHCH₃), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, メトキシフェニル), 7.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H, ピリジン H-3 & H-5), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, メトキシフェニル), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.55 (d, J = 5.4 Hz, 2H, ピリジン H-2 & H-6), 13.40 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

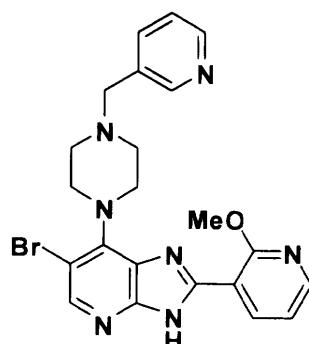
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 3.29 min - 493, 495 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 493.1351, C₂₄H₂₅BrN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 493.1351.

【0263】

実施例55

6-ブロモ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化116】



40

【0264】

50

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.19 mmol)、DMF (0.85 mL)、エタノール(0.15 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.57 mmol, 0.57 mL)及び2-メトキシ-3-ピリジンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.21 mmol, 0.024 mL)を用いて調製した。16時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(41 mg, 50%)を淡黄色の固体として得た；¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (br s, 2H, ピペラジン NCH₂), 2.72 (s, br, 2H, ピペラジン NCH₂), 2.89 (s, 2H, CH₂), 3.59-3.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 7.19 (d d, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.38-7.41 (m, 1H, メトキシピリジン H-5), 7.77 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, ピリジン H-4), 8.28 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.33 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.48 (d, br, J = 3.4 Hz, 1H, メトキシピリジン H-6), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H, メトキシピリジン H-4), 8.56 (s, br, 1H, ピリジン H-2);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 2.90 min - 480, 482 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 480.1147, C₂₂H₂₂BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 480.1147.

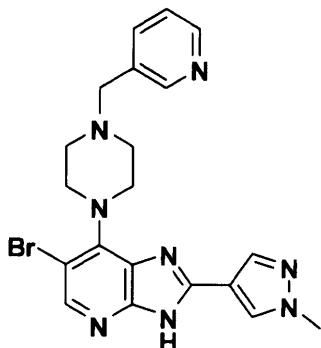
【0265】

実施例56

6-ブロモ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

20

【化117】



30

【0266】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.19 mmol)、DMF (0.85 mL)、エタノール(0.15 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.57 mmol, 0.57 mL)及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.21 mmol, 23 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による製造により、生成物(23 mg, 24%)を無色の固体として得た；¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 7.40 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.78 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.06 (s, 1H, ピラゾール H-2又はH-4), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.35 (s, 1H, ピラゾール H-2又はH-4), 8.50 (d, br, J = 4.7 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.57 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.21 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 2.35 min - 453, 455 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン];

ESI-HRMS: 実測: 453.1144, C₂₀H₂₁BrN₈について算出 (M+H)⁺: 453.1151.

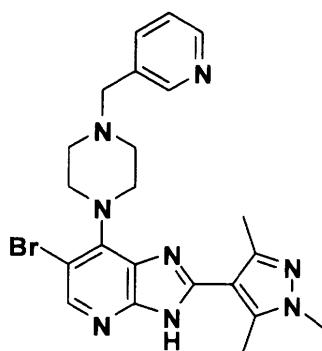
【0267】

実施例57

6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(1,3,5-トリメチル-1H-

50

ピラゾール-4-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化118】



10

【0268】

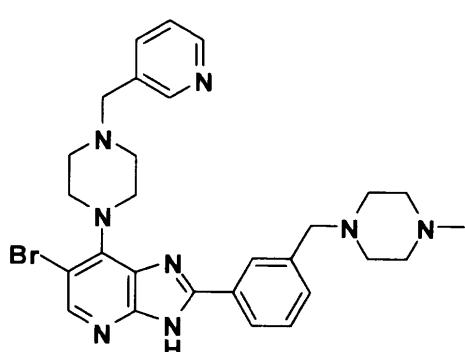
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.19 mmol)、DMF (0.85 mL)、エタノール(0.15 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.57 mmol, 0.57 mL)及び1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.21 mmol, 29 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(31 mg, 34%)を無色の固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 4.2 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピリジン H-2), 12.67 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 2.45 min - 481, 483 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI -HRMS: 実測: 481.1461, C₂₂H₂₅BrN₈について算出 (M+H)⁺: 481.1464.

【0269】

実施例58
6-ブロモ-2-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化119】

30



40

【0270】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.19 mmol)、DMF (0.85 mL)、エタノール(0.15 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.57 mmol, 0.57 mL)及び3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド (1.1 eq, 0.21 mmol, 46 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-M

50

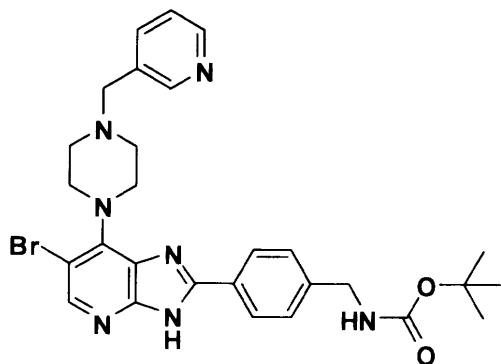
eOH, 9:1)による調製により、生成物(19 mg, 18%)を無色の固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (s, 3H, NCH₃), 2.50 (DMSOピークにより隠されていた, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.64 (br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.30 (DMSO中の水のピークにより隠されていた, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 3.63 (s, 2H, CH₂), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.40 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H, フェニル H-4又はH-6), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H, フェニル H-5), 7.79 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.07 (d, br, J = 8.5 Hz, 1H, フェニル H-4又はH-6), 8.14 (s, br, 1H, フェニル H-2), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.52 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) -MS (ESI, m/z): 1.99 min - 561, 563 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 561.2100, C₂₈H₃₃BrN₈について算出 (M+H)⁺: 561.2090.

【0271】

実施例59

tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート

【化120】



10

20

【0272】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(200 mg, 0.51 mmol)、DMF (2.55 mL)、エタノール(0.45 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 1.53 mmol, 1.53 mL)及びtert-ブチル N-(4-ホルミルベンジル)カルバメート(1.1 eq, 0.21 mmol, 46 mg)を用いて調製した。18時間後に、沈殿物をろ過し、冷水(1 mL)で洗浄して、生成物(79 mg, 27%)を無色の固体として得た; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.63-2.76 (m, 2H, ピペラジン NCH₂), 2.89 (s, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.71-3.77 (m, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂ & NCH₂Ar), 4.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂NH-BOC), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.40-7.44 (m, 1H, ピリジン H-5), 7.82 (s, br, 1H, ピリジン H-4), 7.95 (s, br, 1H, NH-BOC), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.53 (br s, 1H, ピリジン H-6), 8.60 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.49 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) -MS (ESI, m/z): 5.27 min; - 578, 580 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 578.1878, C₂₈H₃₂BrN₇O₂について算出 (M+H)⁺: 578.1879.

30

40

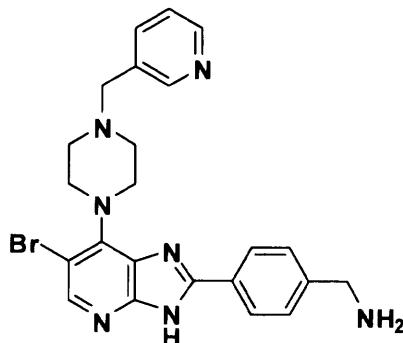
【0273】

実施例60

(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミン

50

【化121】



10

【0274】

tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート(50 mg, 0.086 mmol)のCH₂Cl₂ (2 mL)溶液を、0 °C にて、TFA (0.6 mL)の滴下により処理し、室温まで温め、3時間攪拌した。

真空濃縮及び2g SCXカートリッジ(まずMeOHで、次いでMeOH中の0.5M NH₃で溶出)での精製により、生成物(30 mg, 73%)を無色の固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.55 (s, 2H, ピペラジン NCH₂), 2.64 (s, br, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.63 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.65-3.68 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.09 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.39-7.46 (m, 1 H, ピリジン H-5), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1 H, ピリジン H-4), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.27 (s, 1 H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.58 (s, br, 1H, ピリジン H-2);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): 2.45 min - 478, 480 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン];

ESI-HRMS: 実測: 478.1364, C₂₃H₂₄BrN₇について算出 (M+H)⁺: 478.1355.

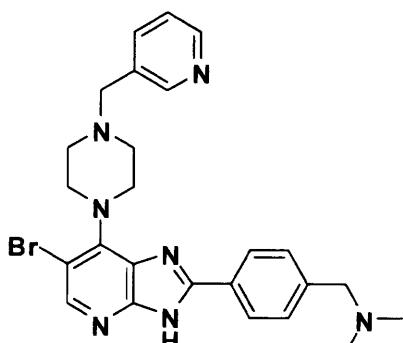
【0275】

実施例61

1-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【化122】

30



40

【0276】

(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミン(10 mg, 0.021 mmol)の乾燥THF (1 mL)及び乾燥MeOH (1 mL)溶液を、38%ホルムアルデヒド(2.5 eq, 0.052 mmol, 4 μL)及びNaBH₃CN (2.5 eq, 0.052 mmol, 3.5 mg)で処理し、室温にて3時間攪拌した。真空濃縮及び分取tlc (DC M-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(10 mg, 94%)を無色の固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.62-2.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.66-3.69 (m, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂ & CH₂NMe₂), 7.40 (dd, J = 7.5, 4.6 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, フェニル H-3 & H-5)

50

-5), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (d, br, J = 4.5 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.58 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.51 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 1.75 min - 506, 508 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 506.1660, C₂₅H₂₈BrN₇について算出 (M+H)⁺: 506.1668.

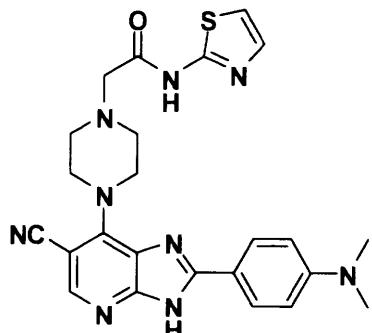
【0277】

実施例62

2-(4-(6-シアノ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化123】

10



20

【0278】

Pd₂dba₃ (0.05 eq, 0.0069 mmol, 6 mg)、dppf (0.1 eq, 0.014 mmol, 8 mg)及びZn(CN)₂ (1.5 eq, 0.21 mmol, 24 mg)を含む脱気DMF (1 mL)中の2-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド (75 mg, 0.14 mmol)の溶液を、マイクロ波加熱を用いて、180 にて30分間攪拌した。この時間の後に、さらにPd₂(dba)₃ (6 mg), dppf (8 mg)及びZn(CN)₂ (24 mg)を加え、混合物を同じ条件下でさらに30分間攪拌した。次いで、hplcは、所望の化合物への部分的な変換を示した。真空濃縮及び少量のサンプルの半分取hplcによる精製により、純粋な生成物を無色の固体として得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.80 (t, br, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.42 (s, 2H, NCH₂CO), 4.11 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H-4又はH-5), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H, N,N-ジメチルアミノフェニル), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 11.91 (br s, 1H, CONH), 13.46 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): 6.87 min - 488 [(M+H)⁺, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 488.1993, C₂₄H₂₅N₉OSについて算出 (M+H)⁺: 488.1981.

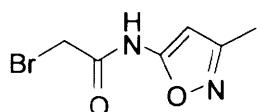
【0279】

実施例63

2-ブロモ-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド

【化124】

40



【0280】

M. OhkuboらによりChem Pharm Bull. 1995, 43(9), 1497~1504に報告されている方法に従って調製した。

5-アミノ-3-メチルイソキサゾール (0.165 g, 1.67 mmol) の無水トルエン (6.5 mL) 及び無水ピリジン (0.18 mL, 2.0 mmol) 溶液に、氷/水浴 (T = 約10 °C) で冷却しながら、ブロモ

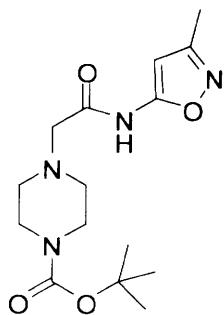
50

アセチルプロミド(0.402 g, 2.0 mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を、アルゴン下にて1.5時間攪拌し、次いで水(20 ml)に注ぎ、酢酸エチル(2 × 40 ml)で抽出した。合わせた有機層を、水(30 ml)、塩水(30 ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。残渣をジエチルエーテルで粉碎し、沈殿物をろ過により除去し、ろ液を真空濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(0.200 g, 55%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂Br), 6.15 (s, 1H, イソキサゾール C-H), 11.94 (s, 1H, CONH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.92 min - 219, 221 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

【0281】

tert-ブチル 4-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化125】



10

20

【0282】

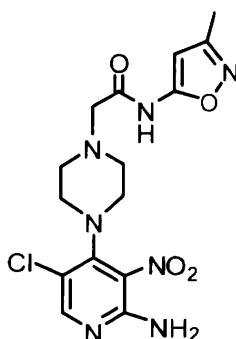
2-ブロモ-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド(0.122 g, 0.58 mmol)の無水ジクロロメタン(4.5 ml)溶液に、攪拌しながら、アルゴン下にて、1-BOC-ピペラジン(0.241 g, 1.30 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて2時間、アルゴン下にて攪拌し、次いで、酢酸エチル(100 ml)及び6% Na₂CO₃水溶液(50 ml)で分配した。有機層を、さらなる6% Na₂CO₃水溶液(50 ml)で洗浄し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を、10 g isolateカラムに置いた。カラムを、ジクロロメタン中の30%酢酸エチルで溶出して、表題化合物を白色固体として得た(0.096 g, 51%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.23 (s, 2H, NCH₂CO), 3.34 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.13 (s, 1H, イソキサゾール C-H), 11.28 (s, 1H, CONH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.09 min - 325 (M+H)⁺.

30

【0283】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド

【化126】



40

【0284】

tert-ブチル 4-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.087 g, 0.27 mmol)の無水ジクロロメタン(3 ml)溶液に、TFA (

50

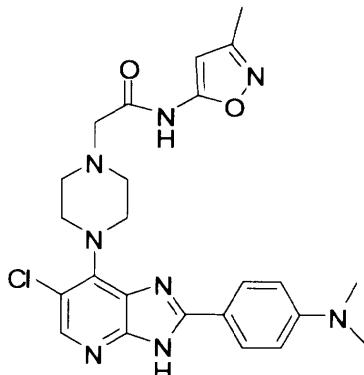
3.7 ml)を加えた。反応混合物を室温にて1時間45分攪拌し、次いで、溶媒を真空除去し、残渣をP₂O₅で真空乾燥した。この物質(おそらく0.27 mmol)のイソプロパノール(5 ml)溶液に、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン(0.050 g, 0.24 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.22 ml, 1.25 mmol)を加えた。反応混合物を45 にて18時間攪拌し、次いで、室温まで冷却させ、イソプロパノール(6 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール(2×6 ml)及びジエチルエーテル(2×6 ml)で洗浄し、乾燥した。表題化合物を、橙色固体として得た(0.042 g)。ろ液を真空濃縮し、残渣を、ジクロロメタン / 酢酸エチル(v/v; 1:1)及びジクロロメタン / 酢酸エチル (v/v; 1:1)中の2%メタノールでの溶出によるクロマトグラフィー(10 g *isolute*カラム)により精製して、さらに0.025 gの生成物を得た(全体の収率: 63%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (s, 3 H, CH₃), 2.63 (s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.28 (s, 2H, NCH₂CO), 3.10 (s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.15 (s, 1H, イソキサゾール C-H), 7.00 (s, 2H, NH₂), 8.07 (s, 1H, 6-H), 11.37 (s, 1H, CONH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.99 min - 396, 398 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

【0285】

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド

【化127】



20

【0286】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド(0.036 g, 0.09 mmol)及びエタノール(4 ml)の混合物に、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.018 g, 0.11 mmol)、続いて新しく調整した1MのNa₂S₂O₄水溶液(0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を70 にて4.5時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣を水(4 ml)で粉碎し、茶色の沈殿物をろ過により回収し、水(3×2 ml)、エタノール(3×2 ml)及びジエチルエーテル(2×5 ml)で洗浄した。この固体をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これを酢酸エチル / ジクロロメタン(v/v; 1:1)、及び酢酸エチル / ジクロロメタン (v/v; 1:1)中の4% メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.007 g, 16%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.19 (s, 3 H, イソキサゾール CH₃), 2.73 (s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.31 (s, 2H, NCH₂CO), 3.71 (s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.18 (s, 1H, イソキサゾール C-H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 及び8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂及び2,6-C₆H₄NMe₂), 8.03 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.45 (br s, 1H, CONH), 13.15 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.12 min - 495, 497 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

. ESI-HRMS: 実測: 495.2021, C₂₄H₂₈CIN₈O₂について算出 (M+H)⁺: 495.2024.

【0287】

実施例64

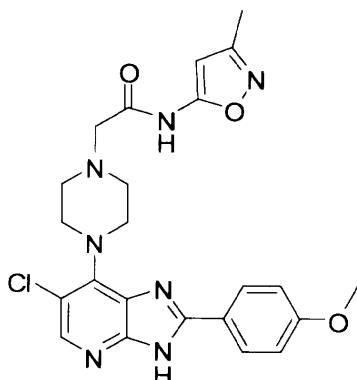
30

40

50

2-(4-(6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド

【化128】



10

【0288】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド(0.036 g, 0.09 mmol)及びエタノール(3 ml)の混合物に、エタノール(1 ml)によりp-アニスアルデヒド(0.024 g, 0.18 mmol)、続いて、新しく調製した1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて6.5時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 gシリカisoluteカラムに置き、これを酢酸エチル / ジクロロメタン(v/v; 1:1)、及び酢酸エチル / ジクロロメタン(v/v; 1:1)中の2% メタノールで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.008 g, 18%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 2.19 (s, 3H, イソキサゾール CH_3), 2.73 (s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.32 (s, 2H, NCH_2CO), 3.73 (s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 6.18 (s, 1H, イソキサゾール C-H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)及び8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) ($3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ 及び $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 8.09 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.43 (br s, 1H, CONH), 13.38 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $\text{Rt} = 4.00$ min - 482, 484 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 482.1703, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_3$ について算出 (M+H)⁺: 482.1707.

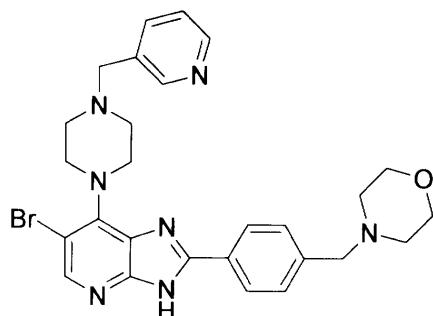
20

【0289】

実施例65

6-プロモ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7-(4-ピリジン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化129】



40

【0290】

5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.047 g, 0.12 mmol)及びEtOH (3.5 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.032 g, 0.16 mmol)、続いて新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.48 ml, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を80 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却

50

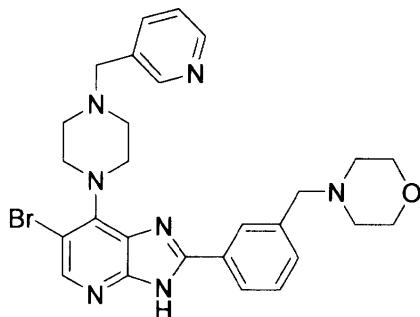
させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、カラムを、酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 4:1)中のメタノールの勾配(2~12%)で溶出して、黄色の固体を得て、これをジエチルエーテルで粉碎した。沈殿物をろ過により回収し、ジエチルエーテル、水及びジエチルで連続的に洗浄し、次いで真空乾燥した(0.009 g, 14%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br t, 4H) 及び3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂及びモルホリン O(CH₂)₂), 2.62 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H) 及び3.62 (s, 2H) (NCH₂-ピリジル及びC₆H₄CH₂), 7.39 (dd, J = 5.3, 7.1 Hz, ピリジン 5-H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H) 及び8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄及び2,6-C₆H₄), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H, ピリジン 4-H), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.50 (d d, J = 1.6, 4.7 Hz, 1H, ピリジン 6-H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピリジン 6-H), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.94 min - 548, 550 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
ESI-HRMS: 実測: 548.1776, C₂₇H₃₁BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 548.1773.

【0291】

実施例66

6-ブロモ-2-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7-(4-ピリジン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化130】



10

20

【0292】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.060 g, 0.15 mmol)及びEtOH (4.5 ml)の混合物に、3-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.035 g, 0.17 mmol)、続いて新しく調製した1M Na₂S₂O₄水溶液(0.55 ml, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて9時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。カラムを、酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 4:1)中のメタノールの勾配(2~10%)により溶出して、黄色の固体を得て、これをジエチルエーテルで粉碎した。淡黄色の沈殿物をろ過により回収し、ジエチルエーテル、水及びジエチルで連続的に洗浄し、次いで真空乾燥した(0.003 g, 4%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.40(br s, 4H) 及び3.59 (t, J = 4.50 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂及びモルホリン O(CH₂)₂), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H) 及び3.62 (s, 2H) (NCH₂-ピリジル及びC₆H₄CH₂), 7.40 (dd, J = 4.5, 7.7 Hz, 1H, ピリジン 5-H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H, PhH), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H, PhH), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ピリジン 4-H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H, PhH), 8.14 (s, 1H, PhH), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.50 (dd, J = 1.5, 4.8 Hz, 1H, ピリジン 6-H), 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H, ピリジン 2-H), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.87 min - 548, 550 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

ESI-HRMS: 実測: 548.1783, C₂₇H₃₁BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 548.1773.

30

40

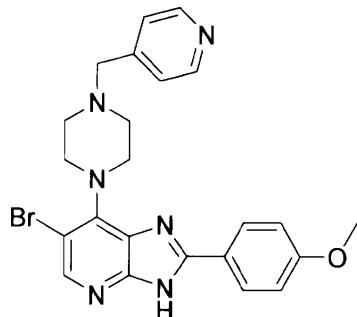
【0293】

実施例67

50

6-ブロモ-2-(4-メトキシ-フェニル)-7-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化131】



10

【0294】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イ
ルアミン(0.047 g, 0.12 mmol)及びエタノール(3.0 ml)の混合物に、エタノール(1.0 ml)
により4-メトキシベンズアルデヒド(0.026 g, 0.18 mmol)、続いて新しく調製したNa₂S₂O₄
水溶液(1M; 0.50 ml, 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて8.5時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、これを、酢酸エチル / ジクロロメタン (v/v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~4%)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.018 g, 31%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂-ピリジル), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 及び 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe 及び 2,6-C₆H₄OMe), 7.40 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 3-H 及び 5-H), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 2-H 及び 6-H), 13.38 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.29 min - 479, 481 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
ESI-HRMS: 実測: 479.1197, C₂₃H₂₄BrN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 479.1195.

20

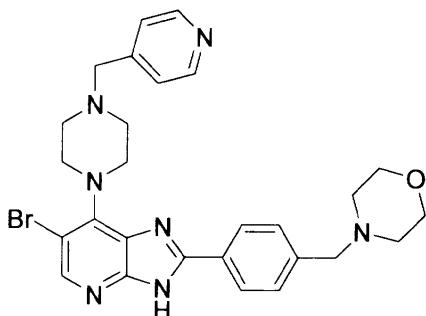
【0295】

30

実施例 68

6-ブロモ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化132】



40

【0296】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イ
ルアミン(0.050 g, 0.13 mmol)及びEtOH (4.5 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.032 g, 0.16 mmol)、続いて新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.50 ml, 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて9時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、酢酸エチル / ジクロロメタン (v/v; 4:1)中のメタノールの勾配(0~15%)

50

で溶出して、黄色の固体を得た。この物質をジエチルエーテルで粉碎し、淡黄色の沈殿物をろ過により回収し、ジエチルエーテル、水及びジエチルで連続的に洗浄し、次いで真空乾燥した(0.002 g, 3%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br s, 4H) 及び3.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H) (モルホリン プロトン), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H) 及び3.62 (s, 2H) (NCH₂-ピリジル及びC₆H₄CH₂), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 2H ピリジン 3-H及び5-H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 及び8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-及び2,6-C₆H₄-), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H, ピリジン 2-H及び6-H), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

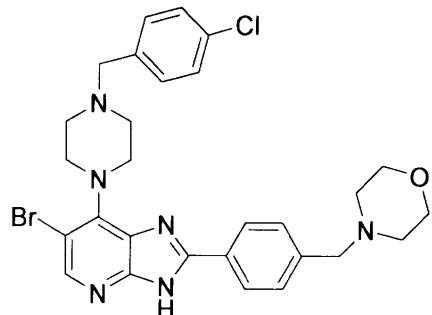
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.88 min - 548, 550 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] 10
. ESI-HRMS: 実測: 548.1785, C₂₇H₃₁BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 548.1773.

【0297】

実施例69

6-プロモ-7-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化133】



20

【0298】

5-プロモ-4-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.064 g, 0.15 mmol)及びEtOH (6.5 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.038 g, 0.18 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.60 ml, 0.60 mmol)を加えた。反応混合物を70 °Cにて9時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 1:1) 中のメタノールの勾配(0~9%)により溶出して、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.003 g, 3%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br s, 4H) 及び3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂及びモルホリン O(CH₂)₂), 2.61 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H) 及び3.57 (s, 2H) (NCH₂-C₆H₄Cl 及びC₆H₄CH₂), 7.41 (m, 4 H, C₆H₄Cl), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 及び8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄及び2,6-C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

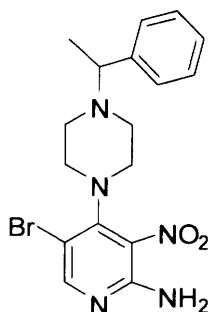
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.41 min - 581, 583, 585 [(M+H)⁺, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 581.1442, C₂₈H₃₁BrClN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 581.1431. 40

【0299】

実施例70

5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化134】



10

【0300】

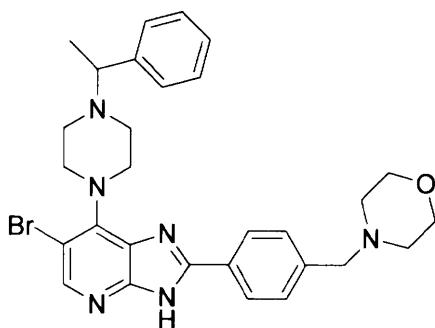
2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン(0.252 g, 1.00 mmol)及びイソプロパノール(18 ml)の混合物に、1-(1-フェニルエチル)ピペラジン(0.209 g, 1.10 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.20 ml, 1.15 mmol)を加えた。反応混合物を、45にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(10 ml)で希釈した。得られた沈殿物を、ろ過により回収し、イソプロパノール(3×5 ml)、ジエチルエーテル(3×5 ml)で洗浄し、乾燥した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.300 g, 74%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 2.42 (m, 2H)及び2.54 (m, 2H) (ピペラジン N(CH₂)₂), 3.03 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.45 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH₃), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.23 (m, 1H)及び7.32 (m, 4H) (PhH), 8.13 (s, 1H, ピリジン 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.51 min - 406, 408 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

【0301】

6-ブロモ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化135】



30

【0302】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミン(0.060 g, 0.15 mmol)及びEtOH (6.0 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.039 g, 0.19 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.60 ml, 0.60 mmol)を加えた。反応混合物を、70にて5時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~9%)で溶出して、黄色固体を得て、これをジエチルエーテルで粉碎した。沈殿物をろ過により回収し、ジエチルエーテル、水、ジエチルエーテルで連続的に洗浄して、乾燥した(0.02 g, 3%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 2.38 (br s, 4H)及び3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂及びモルホリン O(CH₂)₂), 2.54 (br s, 2H), 2.63 (br s, 2H)及び3.65 (br s, 4H) ピペラジン N(CH₂)₂), 3.50 (q, 1H, CHCH₃), 3.57 (s, 2H, C₆H₄CH₂), 7.26 (m, 1H)及び7.37 (m, 4H) (PhH), 7.47 (d, 50

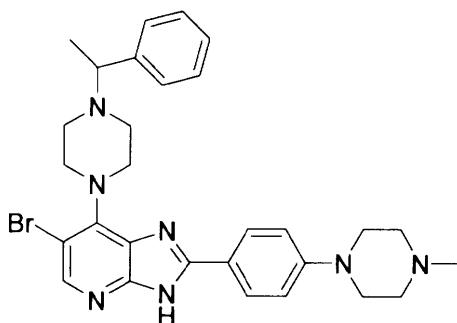
$J = 8.9$ Hz, 2H) 及び 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) ($3,5\text{-C}_6\text{H}_4$ - 及び $2,6\text{-C}_6\text{H}_4$ -), 8.22 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.45 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.14 min - 561, 563 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 561.1971, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BrN}_6\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 561.1977.

【0303】

実施例71

6-ブロモ-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-7-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化136】



10

【0304】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミン (0.065 g, 0.16 mmol) 及び EtOH (7.5 ml) の混合物に、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド (0.042 g, 0.20 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液 (1M; 0.65 ml, 0.65 mmol) を加えた。反応混合物を、80 °C にて 20 時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を 10 g isolute シリカカラムに置き、これをまず、酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 1:1) 中の 2% メタノール、次いでクロロホルム中のメタノールの勾配 (2~8%) で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、茶色固体として得た (0.007 g, 8%)。¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD) 1.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CHCH_3), 2.50 (s, 3H, N-CH_3), 2.80 (br s, 6H), 2.90 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H) 及び 3.80 (br s, 4H) (8 x ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.70 (m, 1H, CHCH_3), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H) 及び 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) ($3,5\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N}$ 及び $2,6\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, PhH), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, PhH), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H) (PhH), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.62 min - 560, 562 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 560.2141, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{BrN}_7$ について算出 (M+H)⁺: 560.2137.

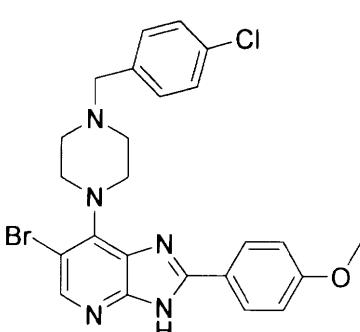
20

【0305】

実施例72

6-ブロモ-7-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-メトキシ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化137】



30

【0306】

40

50

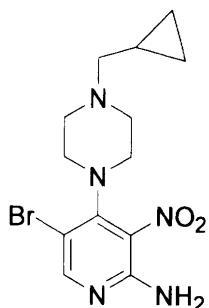
5-プロモ-4-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.051 g, 0.12 mmol)及びEtOH(3 ml)の混合物に、EtOH(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.026 g, 0.18 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.50 ml, 0.50 mmol)を加えた。反応混合物を、70 にて18時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 2:3)中のメタノールの勾配(0~3%)で溶出して、淡黄色の固体を得た。表題化合物は、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.026 g, 42%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.57 (s, 2H, NCH₂-C₆H₄Cl), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H)及び8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe及び2,6-C₆H₄OMe), 7.41 (m, 4 H, C₆H₄Cl), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.37 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.79 min - 512, 514, 516 [(M+H)⁺, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 512.0853, C₂₄H₂₄BrCIN₅Oについて算出 (M+H)⁺: 512.0853.

【0307】

実施例73

5-プロモ-4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン

【化138】



【0308】

2-アミノ-5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン(0.126 g, 0.50 mmol)及びイソプロパノール(6 ml)の混合物に、イソプロパノール(3 ml)により1-シクロプロピルメチルピペラジン(0.078 g, 0.55 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(4 ml)で希釈した。得られた黄色の沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール(2 × 4 ml)、ジエチルエーテル(3 × 4 ml)で洗浄し、乾燥した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.096 g)。ろ液を真空濃縮し、得られた残渣を、ジクロロメタン/酢酸エチル(v/v; 1:1)中のメタノールの勾配(2~4%)で溶出してクロマトグラフィー(10 g *isolute*カラム)により精製して、さらに0.038 gの生成物を得た(全体の収率: 76%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.08 (m, 2H)及び0.46 (m, 2H), (シクロプロピル CH₂), 0.86 (m, 1H, シクロプロピル CH), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H, N-CH₂シクロプロピル), 2.57 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.06 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.96 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.62 min - 356, 358 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

【0309】

6-プロモ-7-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

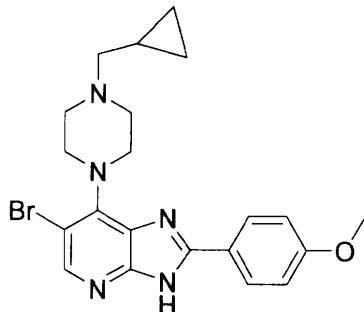
10

20

30

40

【化139】



10

【0310】

5-ブロモ-4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.043 g, 0.12 mmol)及びEtOH(3 ml)の混合物に、EtOH(1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.027 g, 0.18 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.48 ml, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~4%)で溶出して、黄色固体を得た。表題化合物は、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.012 g, 23%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 0.12 (m, 2H)及び0.50 (m, 2H) (シクロプロピル CH₂), 0.90 (m, 1H, シクロプロピル CH), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H, N-CH₂シクロプロピル), 2.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H)及び8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe及び2,6-C₆H₄OMe), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.34 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC(方法B) - MS(ESI, m/z): Rt = 3.20 min - 442, 444 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 442.1240, C₂₁H₂₅BrN₅Oについて算出 (M+H)⁺: 442.1242.

20

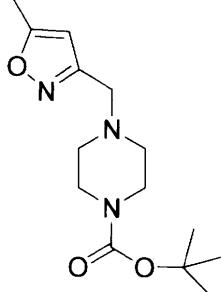
【0311】

実施例74
4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエス

30

テル

【化140】



40

【0312】

3-ブロモメチル-5-メチルイソキサゾール(0.102 g, 0.58 mmol)のジクロロメタン(6 ml)溶液に、1-BOC-ピペラジン(0.240 g, 1.30 mmol)を加えた。反応混合物を、室温にて18時間、アルゴンの下で攪拌し、次いで真空濃縮した。得られた残渣を、シリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。石油エーテル(60~80 °C)中の酢酸エチルの勾配(30~70%)での溶出により、表題化合物を白色固体として得た(0.124 g, 76%)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.32 (t, J = 5.1 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.38 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 3.35 (br t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.50 (s, 2H, NCH₂イソキサゾール), 6.17 (s, 1H, イソキサゾール 4-H); LC(方法B) - MS(ESI, m/z): Rt = 2.60 min - 282 [(M+H)⁺, 5%], 226 [(M-^tBu)⁺, 100%]

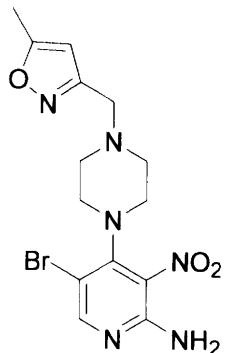
50

%].

【0313】

5-ブロモ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン

【化141】



10

【0314】

4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(0.200 g, 0.71 mmol)のジクロロメタン(6 ml)及びTFA (8 ml)溶液を、室温にて2時間攪拌し、次いで真空濃縮し、得られた残渣を真空乾燥した。この物質(おそらく0.70 mmol)をイソプロパノール(13 ml)に溶解し、この溶液に、2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン(0.157 g, 0.63 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.65 ml, 3.70 mmol)を加えた。反応混合物を45 ℃にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(5 ml)で希釈した。得られた橙色の固体をろ過により回収し、イソプロパノール(2×5 ml)、ジエチルエーテル(3×5 ml)で洗浄し、乾燥した(0.170 g, 60%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.53 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.05 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, NCH₂イソキサゾール), 6.21 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 6.97 (s, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H);

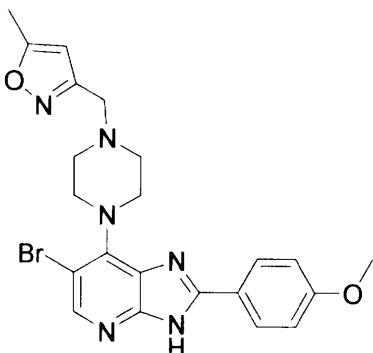
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.67 min - 397, 399 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

20

【0315】

6-ブロモ-2-(4-メトキシ-フェニル)-7-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化142】



30

【0316】

5-ブロモ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.044 g, 0.11 mmol)及びEtOH (3 ml)の混合物に、EtOH (1 ml)により4-メトキシベンズアルデヒド(0.023 g, 0.17 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、70 ℃にて18時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性

40

50

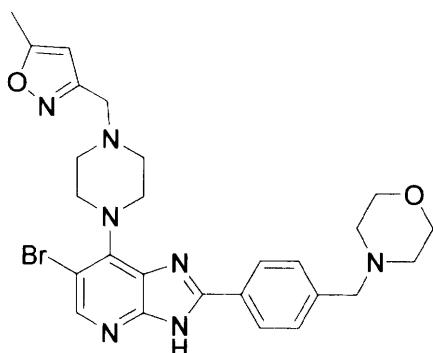
粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 3:7)、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 1:1)中の2.5%メタノールでの溶出により、黄色固体を得た。表題化合物は、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.023 g, 43%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.64 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.25 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 及び8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄OMe及び2,6-C₆H₄OMe), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.35 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.80 min - 483, 485 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 483.1150, C₂₂H₂₄BrN₆O₂について算出 (M+H)⁺: 483.1144. 10

【0317】

実施例75

6-ブロモ-7-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化143】



10

20

【0318】

5-ブロモ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.044 g, 0.11 mmol)及びEtOH (3.5 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.029 g, 0.14 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて19時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 2:3)、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(2~8%)での溶出により、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.012 g, 20%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br s, 4H) 及び3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂及びモルホリン O(CH₂)₂), 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.64 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H) 及び3.60 (s, 2H) (C₆H₄CH₂N及びNCH₂イソキサゾール), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.25 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 及び8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-及び2,6-C₆H₄-), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); 30

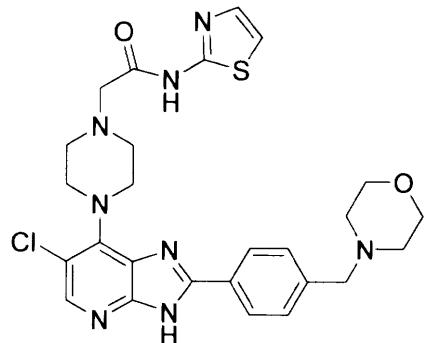
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.32 min - 552, 554 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 552.1713, C₂₆H₃₁BrN₇O₂について算出 (M+H)⁺: 552.1722. 40

【0319】

実施例76

2-[4-[6-クロロ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化144】



10

【0320】

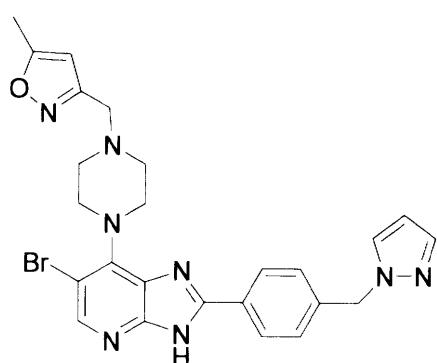
2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.044 g, 0.11 mmol)及びEtOH (4.0 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.029 g, 0.14 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.44 ml, 0.44 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~6%)での溶出により、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.020 g, 33%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br s, 4H) 及び 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂ 及び モルホリン O(CH₂)₂) , 2.78 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂) , 3.40 (s, 2H) 及び 3.53 (s, 2H) (C₆H₄CH₂N 及び NCH₂CO) , 3.75 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂) , 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール-H) , 7.48 (m, 3H, 3,5-C₆H₄- 及び チアゾール-H) , 8.12 (d, J = 9.7 Hz, 2H, 2,6-C₆H₄-) , 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H) , 11.89 (s, 1H, CONH) , 13.46 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.50 min - 553, 555 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 553.1903, C₂₆H₃₀CIN₈O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 553.1901.

【0321】

実施例77
6-ブロモ-7-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-ピラゾール-1-イルメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

30

【化145】



40

【0322】

5-ブロモ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.040 g, 0.10 mmol)及びEtOH (3.5 ml)の混合物に、4-ピラゾール-1-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.024 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動

50

性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1) 中のメタノールの勾配(0~3%)での溶出により、固体を得た。表題化合物は、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.020 g, 38%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂イソキサゾール), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.42 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.24 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール 4-H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 及び 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄ 及び 2,6-C₆H₄), 7.49 (d, J = 1.4 Hz, ピラゾール-H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール-H), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.50 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

10

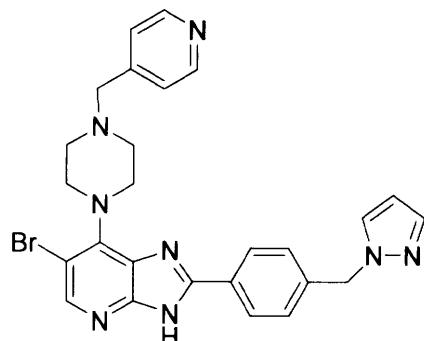
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.64 min - 533, 535 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 533.1418, C₂₅H₂₆BrN₈Oについて算出 (M+H)⁺: 533.1413.

【0323】

実施例78

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-プロモ-7-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化146】



20

【0324】

5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イ 30 ルアミン(0.039 g, 0.10 mmol)及びEtOH (3.5 ml)の混合物に、4-ピラゾール-1-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.024 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °C にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1) 中のメタノールの勾配(2~5%)での溶出により、固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.025 g, 48%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂ピリジル), 3.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.42 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール 4-H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 及び 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- 及び 2,6-C₆H₄), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 3-H, 5-H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ピラゾール-H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ピラゾール-H), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 2-H, 6-H), 13.50 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

30

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.35 min - 529, 531 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 529.1458, C₂₆H₂₆BrN₈について算出 (M+H)⁺: 529.1464.

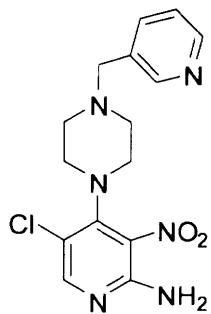
40

【0325】

実施例79

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化147】



10

【0326】

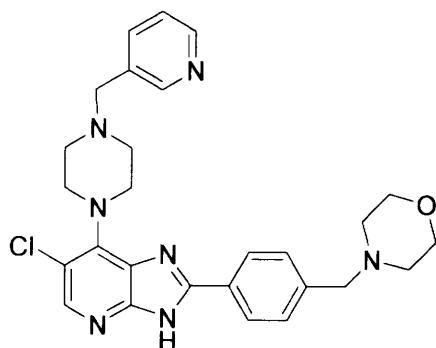
2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.030 g, 0.14 mmol)及びイソプロパノール(3.0 ml)の混合物に、1-[(3-ピリジル)-メチル]-ピペラジン(0.028 g, 0.16 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.03 ml, 0.18 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて20時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(2.5 ml)で希釈した。沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物は、よって黄色固体として得た(0.036g, 75%); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 3.06 (br t, 4 H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.57 (s, 2H, NCH_2 ピリジル), 6.95 (s, 2H, NH_2), 7.36 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H, ピリジン 5-H), 7.73 (dt, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, ピリジン 4-H), 8.07 (s, 1H, 6-H), 8.47 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, ピリジン 6-H), 8.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ピリジン 2-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) $R_t = 1.77$ min - 349, 351 [(M+H) $^+$, CI 同位体パターン].

【0327】

6-クロロ-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-7-(4-ピリジン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化148】



30

【0328】

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.031 g, 0.09 mmol)及びEtOH(3.0 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製した $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1M; 0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を、80 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 4:1)中のメタノールの勾配(2~13%)での溶出により、黄色の固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.014 g, 30%); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 2.38 (br s, 4H) 及び 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H) (モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 及びモルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 2.62 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.53 (s, 2H) 及び 3.61 (s, 2H) (NCH_2 -ピリジル 及び $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$), 3.71 (br s, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.39 (dd, $J = 5.30, 8.2$ Hz, ピリジン 5-H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H) 及び 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) (3,5- C_6H_4 -及び 2,6- C_6H_4), 7.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, ピリジン 4-H), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-

40

50

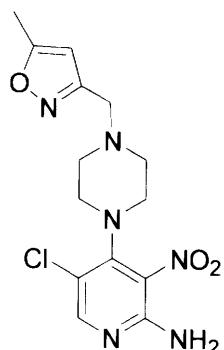
b] ピリジン 5-H), 8.50 (dd, J = 1.50, 4.6 Hz, 1H, ピリジン 6-H), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピリジン 2-H), 13.42 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.87 min - 504, 506 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 504.2272, $C_{27}H_{31}ClN_7O$ について算出 (M+H)⁺: 504.2278.

【0329】

実施例80

5-クロロ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン

【化149】



10

【0330】

4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(0.126 g, 0.45 mmol)のジクロロメタン(3.7 ml)及びTFA (5 ml)溶液を、室温にて1.5時間攪拌し、真空濃縮し、得られた残渣を真空乾燥した。この物質の一部分(推定0.15 mmol)を、イソプロパノール(3 ml)に溶解し、この溶液に、2-アミノ-4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン(0.031 g, 0.15 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.15 ml, 0.80 mmol)を加えた。反応混合物を、45 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、イソプロパノール(3 ml)で希釈した。得られた黄色の沈殿物をろ過により回収し、イソプロパノール(2×3 ml)、ジエチルエーテル(2×3 ml)で洗浄し、乾燥した(0.038 g, 73%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.52 (br s 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.06 (br t, J = 4.1 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂イソキサゾール), 6.21 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 6.96 (s, 2H, NH₂), 8.06 (s, 1H, ピリジン 6-H);

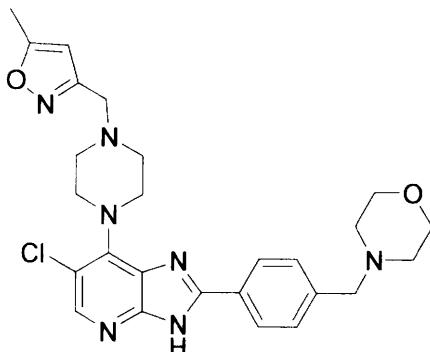
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.49 min - 353, 355 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

20

【0331】

6-クロロ-7-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-2-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化150】



30

【0332】

5-クロロ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン

50

ロ-ピリジン-2-イルアミン(0.031 g, 0.09 mmol)及びEtOH (3.0 ml)の混合物に、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.36 ml, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を、80 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~7%)での溶出により、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.018 g, 39%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (br s, 4H) 及び3.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (モルホリン N(CH₂)₂ 及びモルホリン O(CH₂)₂), 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H) 及び3.60 (s, 2H) (C₆H₄CH₂N 及びNCH₂イソキサゾール), 3.70 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.25 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 及び8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄- 及び2,6-C₆H₄-), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.38 min - 508, 510 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 508.2229, C₂₆H₃₁CIN₇O₂について算出 (M+H)⁺: 508.2228.

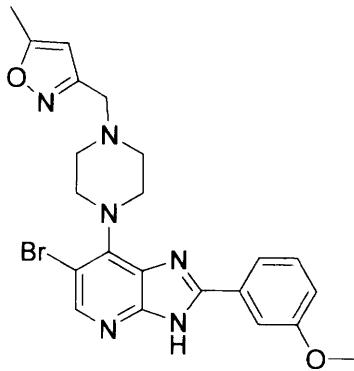
【0333】

実施例81

6-ブロモ-2-(3-メトキシ-フェニル)-7-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化151】

20



30

【0334】

5-ブロモ-4-[4-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.040 g, 0.10 mmol)及びEtOH (3 ml)の混合物に、EtOH (1 ml)により3-メトキシベンズアルデヒド(0.022 g, 0.16 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 3:7)、次いで酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~2%)での溶出により、黄色っぽい固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.010 g, 21%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H, イソキサゾール 5-CH₃), 2.64 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂イソキサゾール), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.25 (s, 1H, イソキサゾール 4-H), 7.09 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H, PhH), 7.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H, Ph 5-H), 7.76 (s, 1H, Ph 2-H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, PhH), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.50 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

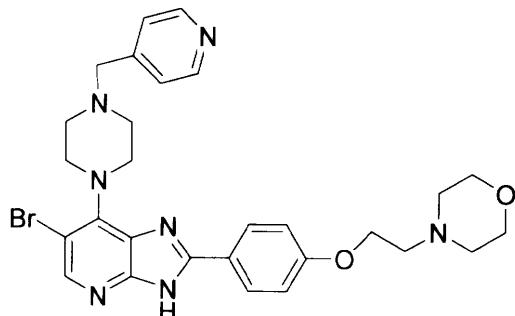
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.81 min - 483, 485 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 483.1146, C₂₂H₂₄BrN₆O₂について算出 (M+H)⁺: 483.1144.

【0335】

実施例82

50

6-ブロモ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-7-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化152】



10

【0336】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.040 g, 0.10 mmol)及びEtOH (3.0 ml)の混合物に、エタノール(1ml)により4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド(0.031 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~10%)での溶出により、淡黄色の固体を得た。この物質をジエチルエーテルで粉碎し、得られた白色の沈殿物をろ過により回収し、ジエチルエーテル、水及びジエチルエーテルで連続的に洗浄し、次いで真空乾燥した(0.014 g, 24%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン O(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂-ピリジル), 3.68 (br t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.18 (t, J = 5.8 Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H)及び8.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-及び2,6-C₆H₄-), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 3-H, 5-H), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 2-H, 6-H), 13.34 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.12 min - 578, 580 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 578.1885, C₂₈H₃₃BrN₇O₂について算出 (M+H)⁺: 578.1879.

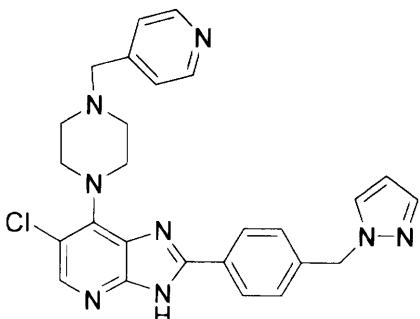
30

【0337】

実施例83

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-クロロ-7-(4-(ピリジン-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化153】



40

【0338】

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(0.022 g, 0.06 mmol)及びEtOH (2.5 ml)の混合物に、4-ピラゾール-1-イルメチ

50

ル-ベンズアルデヒド(0.015 g, 0.08 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.24 ml, 0.24 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~8%)での溶出により、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.008 g, 27%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂ピリジル), 3.72 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.42 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール 4-H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H)及び8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-及び2,6-C₆H₄-), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H, ピリジン 3-H, 5-H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピラゾール-H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ピラゾール-H), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン 2-H, 6-H), 13.45 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.22 min - 485, 487 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 485.1966, C₂₆H₂₆CIN₈について算出 (M+H)⁺: 485.1969.

【0339】

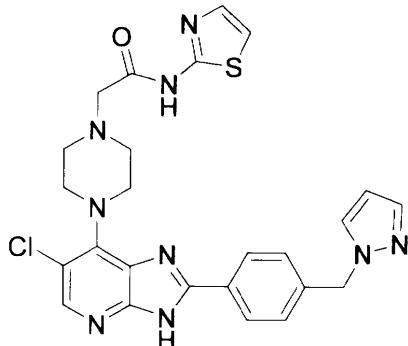
実施例84

2-(4-(2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化154】

10

20



30

【0340】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.028 g, 0.07 mmol)及びEtOH (3.0 ml)の混合物に、4-ピラゾール-1-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.017 g, 0.09 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.30 ml, 0.30 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~5%)での溶出により、淡黄色の固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.006 g, 16%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.77 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CON), 3.73 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.41 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H, ピラゾール 4-H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H)及び8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-及び2,6-C₆H₄-), 7.49 (d, 2H, チアゾール-H, 及びピラゾール-H), 7.86 (d, J = 1.84 Hz, 1H, ピラゾール-H), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.89 (s, 1H, CONH), 13.48 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.89 min - 534, 536 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 534.1595, C₂₅H₂₅CIN₉OSについて算出 (M+H)⁺: 534.1591.

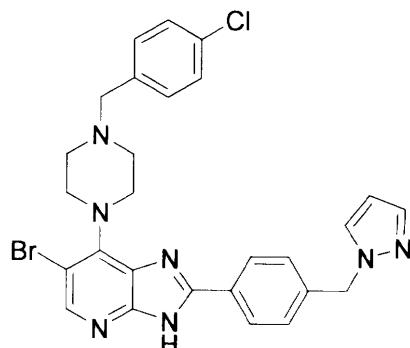
【0341】

実施例85

40

50

2-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-プロモ-7-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化155】



10

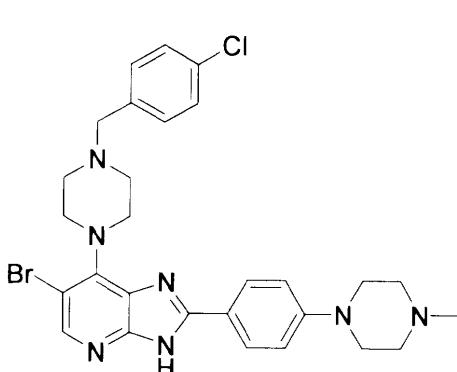
【0342】

5-プロモ-4-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.043 g, 0.10 mmol)及びEtOH (4.0 ml)の混合物に、4-ピラゾール-1-イルメチル-ベンズアルデヒド(0.024 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 にて22時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0 ~2%)での溶出により、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.023 g, 40%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂C₆H₄Cl), 3.66 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.42 (s, 2H, C₆H₄CH₂N), 6.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H, ピラゾール 4-H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H)及び8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄CH₂N及び2,6-C₆H₄CH₂N), 7.40 (m, 4H, C₆H₄Cl), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピラゾール-H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ピラゾール-H), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.54 (br s, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.72 min - 562, 564, 566 [(M+H)⁺, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 562.1116, C₂₇H₂₆BrClN₇について算出 (M+H)⁺: 562.1122. 20

【0343】

実施例86

6-プロモ-7-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化156】



40

【0344】

5-プロモ-4-[4-(4-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.043 g, 0.10 mmol)及びEtOH (6.0 ml)の混合物に、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド(0.027 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 ml, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を、80 にて20時間攪拌し、次いで室温 50

まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g i-soluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~8%)での溶出により、黄色固体を得て、これをジエチルエーテルで粉碎した。表題化合物をろ過により回収し、ジエチルエーテル、水及びジエチルエーテルで連続的に洗浄した(0.014 g, 24%); ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) 2.40 (s, 3H, N-Me), 2.67 (br t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.74 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.37 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂C₆H₄Cl), 3.79 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 及び 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-N 及び 2,6-C₆H₄-N), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 及び 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H) (C₆H₄Cl), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H);

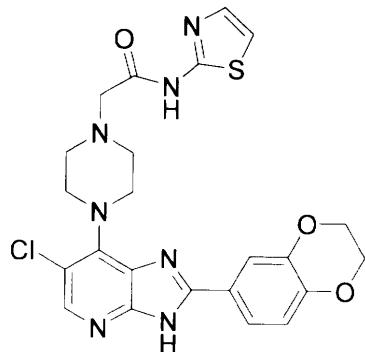
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.54 min - 580, 582, 584 [(M+H)⁺, BrCl 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 580.1587; C₂₈H₃₁BrClN₇について算出 (M+H)⁺: 580.1586.

【 0 3 4 5 】

実施例87

2-[4-[6-クロロ-2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化 1 5 7 】



【 0 3 4 6 】

2-[4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド(0.024 g, 0.06 mmol)及びEtOH (3.0 ml)の混合物に、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-カルボアルデヒド(0.017 g, 0.10 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.35 ml, 0.35 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °C にて22時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。得られた残渣をシリカに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置いた。酢酸エチル/ジクロロメタン(v:v; 1:1)中の2%メタノールでの溶出により、淡黄色の固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.007 g, 23%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.77 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CON), 3.73 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.31 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H, PhH), 7.24 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 7.69 (m, 3H, PhH), 8.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.87 (s, 1H, CONH), 13.30 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

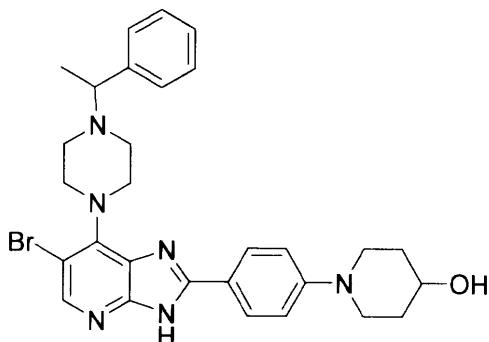
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.04 min - 512, 514 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 512.1271, C₂₃H₂₃CIN₇O₃Sについて算出 (M+H)⁺: 512.1272.

【 0 3 4 7 】

実施例88

1-(4-[6-ブロモ-7-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル]-フェニル)-ピペリジン-4-オール

【化158】



10

【0348】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-[4-(1-フェニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミン(0.036 g, 0.09 mmol)及びEtOH (4.5 ml)の混合物に、4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.38 ml, 0.38 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °Cにて22時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isolateシリカカラムに置き、酢酸エチル / ジクロロメタン (v:v; 1:1)中のメタノールの勾配(0~5%)での溶出により、黄色固体を得た。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、白色固体として得た(0.016 g, 32%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH₃), 1.45 (m, 2H) 及び 1.82 (m, 2H) (ピペラジン CH₂), 2.54 (m, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.98 (t, 2H) 及び 3.70 (m, 3H) (ピペラジン N-(CH₂)₂, ピペリジン CH₂ 及び ピペラジン CHO_H), 3.50 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH₃), 3.67 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.67 (d, J = 4.1 Hz, CHO_H, D₂Oと交換可能), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 及び 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H) (3,5-C₆H₄-N 及び 2,6-C₆H₄-N), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.16 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.39 min - 561, 563 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 561.1975, C₂₉H₃₄BrN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 561.1977.

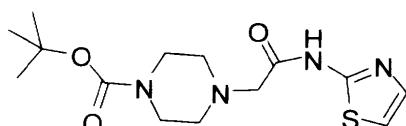
20

【0349】

実施例89
tert-ブチル 4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【化159】



【0350】

2-(1-tert-ブトキカルボニル-ピペラジン-4-イル)-酢酸 x 2HCl (0.150g, 0.54 mmol)を含む丸底フラスコに、2-アミノチアゾール(0.059 g, 0.59 mmol)及び無水ジクロロメタン(7 ml)を加えた。反応混合物を、アルゴン下にて氷浴中で冷却し、次いでジイソプロピルエチルアミン(0.29 ml, 1.66 mmol)、続いてPyBOP (0.280 g, 0.54 mmol)を加えた。氷浴を除き、反応混合物をアルゴン下にて20時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を20 g isolateシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30~50%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、無色の油として得て、これは室温で放置すると固化した(0.123 g, 70%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (br t 溶媒ピークにより不明瞭, ピペラジン NCH₂), 3.31 (s, 2H, NCH₂C(=O)), 3.34 (br t, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.22 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 7.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 11.84 (s, 1H, CONH);

40

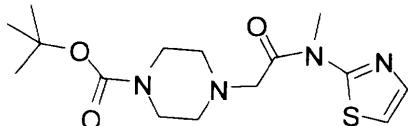
50

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 3.00 min - 327 [(M+H)⁺, 100%].

【0351】

Tert-ブチル 4-(2-(メチル(チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化160】



10

【0352】

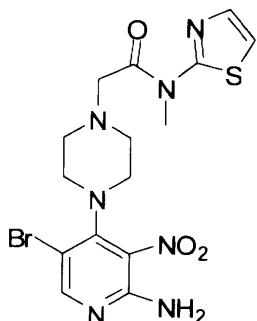
アルゴン下にて氷浴中で冷却したtert-ブチル 4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.056 g, 0.17 mmol)の無水DMF (1.0 mL)溶液に、水素化ナトリウム(60%分散液; 7.8 mg, 0.19 mmol)を加えた。攪拌を0 にて約2分間継続し、次いでDMF (0.4 mL)によりヨウ化メチル(0.048 g, 0.34 mmol)を加え、反応混合物をアルゴン下にて1.5時間攪拌し、次いで、酢酸エチル(30 mL)と塩水(30 mL)に分配した。水層を酢酸エチル(30 mL)で抽出し、合わせた有機物を塩水(2 × 30 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮した。クロマトグラフィー(10 g *isolute*カラム, 石油エーテル 60 ~ 80 中の80 %酢酸エチル)による精製により、表題化合物を油として得た(0.036 g, 62%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.33 (s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.58 (s, 2H, NCH₂CO), 3.68 (s, 3H, CH₃), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 7.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 2.63 min - 341 [(M+H)⁺, 100%].

【0353】

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化161】



30

【0354】

tert-ブチル 4-(2-(メチル(チアゾール-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.20 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2.0 mL)を加えた。反応混合物を、室温にて1.5時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去して、N-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドをTFA塩として得て、これを真空乾燥した。この物質(おそらく0.20 mmol)及びイソプロパノール(3.8 mL)の混合物に、2-アミノ-5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン(0.050 g, 0.20 mmol)、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.126 g, 0.97 mmol)を加えた。反応混合物を、45 にて20時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g *isolute*シリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の20% ~ 40%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、黄色固体として得た(0.042 g, 46%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.69 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.08 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, NCH₂CO), 3.70 (s, 3H, N-CH₃), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H), 7.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H);

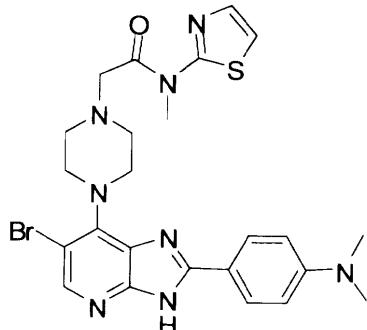
40

50

$J = 3.6$ Hz, 1H, チアゾール H), 7.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, チアゾール H), 8.17 (s, 1H, 6-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 2.75 min - 456, 458 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン].
【0355】

2-(4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド
【化162】



10

【0356】

2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.035 g, 0.08 mmol)、エタノール(3.5 ml)、及び4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.016 g, 0.11 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.32 ml, 0.32 mmol)を加えた。反応混合物を、70 °Cにて3時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 g isoluteシリカカラムに置き、これをジクロロメタン中の30%~60%酢酸エチルで溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.006 g, 14%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.76 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.66 (br s, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂及びNCH₂CO), 3.75 (s, 3H, N-CH₃), 6.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H)及び8.01 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H) (3,5-C₆H₄NMe₂及び2,6-C₆H₄-NMe₂), 7.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, チアゾール 5-H), 7.55 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, チアゾール-H), 8.15 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 3.77 min - 555, 557 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン].

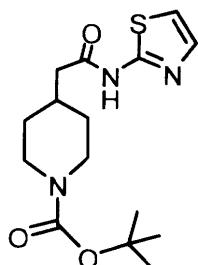
ESI-HRMS: 実測: 555.1294, C₂₄H₂₈BrN₈OSについて算出 (M+H)⁺: 555.1290.

【0357】

実施例90

tert-ブチル 4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化163】



40

【0358】

2-(1-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル酢酸(0.200 g, 0.8 mmol)、2-アミノチアゾール(0.099 g, 0.98 mmol)、及び無水クロロホルム(10 ml)の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(0.28 ml, 1.64 mmol)、続いてHBTU (0.371 g, 0.98 mmol)を加え

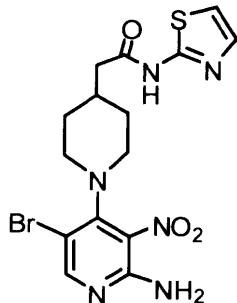
50

た。反応混合物を、室温にて一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、20 g *isolute*カラムに置いた。カラムを、酢酸エチル / ジクロロメタン(v/v; 1:1)で溶出して、表題化合物を白色固体として得た；LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 7.11 min - 348 [(M+Na)⁺, 70%].

【0359】

2-(1-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化164】



10

【0360】

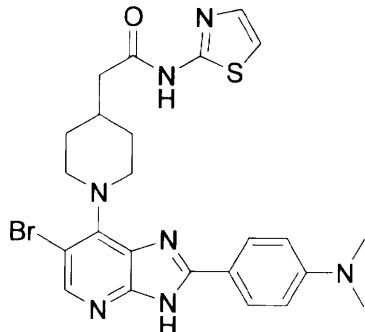
tert-ブチル 4-(2-オキソ-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.82 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)をゆっくりと加えた。反応混合物を、室温にて1時間攪拌し、次いで真空濃縮した。粗生成物を、5 g SCXカラムに置き、これをメタノール中の0.1 Mアンモニアで溶出して、所望の生成物を白色固体として得た。この物質の一部分(0.098 g, 0.43 mmol)を、5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミン(0.100 g, 0.39 mmol)、イソプロパノール(10 mL)及びジイソプロピルエチルアミン(0.10 mL, 0.59 mmol)の混合物に加えた。反応混合物を、50 mLにて一晩攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮し、残渣を10 g *isolute*シリカカラムに置いた。カラムを、ジクロロメタン、ジクロロメタン中の30%酢酸エチル、最後にクロロホルム中の3%メタノールで溶出して、表題化合物を濃い橙色の固体として得た(0.164 g, 94%)；¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 1.42 (m, 2H) 及び 1.69 (d, J = 10.5 Hz, 2H) (ピペリジン C(CH₂)₂) , 1.99 (m, 1H, ピペリジン CH) , 2.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H) , 2.81 (t, J = 11.0 Hz, 2H) 及び 3.23 (br d, 2H) , (ピペリジン N(CH₂) 及び CH₂CON) , 6.95 (s, 2H, NH₂) , 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H) 及び 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H) (チアゾール 4-H及び5-H) , 8.14 (s, 1H, 6-H) , 12.08 (s, 1H, CONH) ; LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 7.17 min - 441, 443 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%];

20

【0361】

2-[1-[6-プロモ-2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル]-ピペリジン-4-イル]-N-チアゾール-2-イル-アセトアミド

【化165】



30

【0362】

2-(1-(2-アミノ-5-プロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-N-(チアゾー

50

ル-2-イル)アセトアミド(0.110 g, 0.25 mmol)及びエタノール(6 ml)の混合物に、4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.049 g, 0.32 mmol)、続いて、新しく調製した1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液(1.0 ml, 1.0 mmol)を加えた。反応混合物を、80 °C にて18時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルに吸着させ、易流動性粉末を10 gシリカ gel カラムに置き、これを酢酸エチル / ジクロロメタン (v/v; 1:1)、酢酸エチル / ジクロロメタン (v/v; 1:1) 中の3%メタノール、酢酸エチル中の3%メタノール、及びクロロホルム中の3% MeOH で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテル/メタノールでの粉碎の後に、固体として得た(0.027 g, 20%);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) 1.46 (m, 2H) 及び 1.80 (br d, 2H), (ピペリジン CCH₂), 2.08 (m, 1H, ピペリジン CH), 2.99 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.47 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 3.38 (m, 水シグナルにより不明瞭), 及び 3.81 (d, J = 11.5 Hz, 2H), (ピペリジン N(CH₂)₂ 及び CH₂CON), 6.80 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 3,5-ArH), 7.20 (d, 1H, J = 3.6 Hz) 及び 7.47 (d, 1H, J = 3.6 Hz) (チアゾール 4-H 及び 5-H), 8.00 (d, 2H, J = 8.9 Hz, 2,6-ArH), 8.13 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 12.14 (s, 1H, CONH), 13.13 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z) Rt = 8.25 min - 540 / 542 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン, 100%];

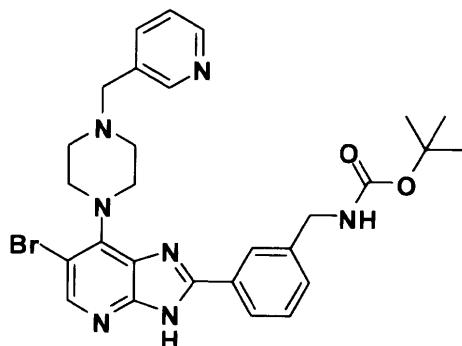
ESI-HRMS 実測: 540.1182, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_7\text{OS}$ について算出 (M+H)⁺: 540.1181.

【0363】

実施例91

tert-ブチル 3-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート

【化166】



【0364】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(200 mg, 0.51 mmol)、DMF (0.45 mL)、エタノール(2.55 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.53 mmol, 1.53 mL)、及び tert-ブチル N-(3-ホルミルベンジル)カルバメート(1.1 eq, 0.21 mmol, 132 mg)を用いて調製した。18時間後に、真空濃縮及びカラムクロマトグラフイー-(CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)により、生成物(89 mg, 30%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.66 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂NH-BOC), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-4又は H-6), 7.39 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.45 (t, br, J = 5.7 Hz, 1H, NH-BOC), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-5), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-4又は H-6), 8.10 (s, br, 1H, フェニル H-2), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (d, br, J = 3.5 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.57 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.52 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.45 min - 578, 580 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

10

20

30

40

50

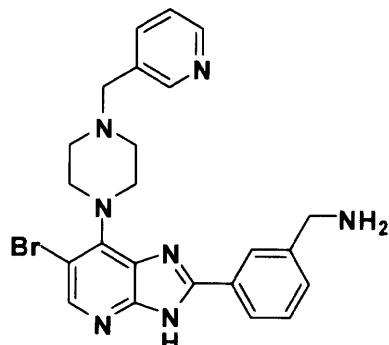
. ESI-HRMS: 実測: 578.1884, $C_{28}H_{32}BrN_7O_2$ について算出 $(M+H)^+$: 578.1879.

【0365】

実施例 92

(3-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミン

【化167】



10

【0366】

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 3-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート(70 mg, 0.12 mmol)、TFA (0.6 mL)及び CH_2Cl_2 (2 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(49 mg, 84%)を、無色の固体として得た; 1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.63 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.68 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.84 (s, 2H, CH_2NH_2), 7.40 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H, ピリジン $H-5$), 7.48-7.50 (m, 2H, フェニル $H-4$ & $H-6$), 7.80 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, ピリジン $H-4$), 8.02-8.05 (m, 1H, フェニル $H-5$), 8.18 (s, br, 1H, フェニル $H-2$), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン $H-5$), 8.50 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H, ピリジン $H-6$), 8.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ピリジン $H-2$);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): $R_t = 2.44$ min - 478, 480 [($M+H$)⁺, Br 同位体パターン]

20

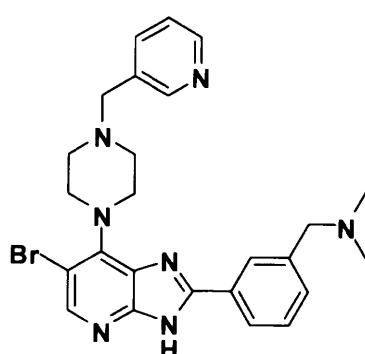
. ESI-HRMS: 実測: 478.1354, $C_{23}H_{24}BrN_7$ について算出 $(M+H)^+$: 478.1355.

【0367】

実施例93

1-(3-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【化168】



40

【0368】

これは、1-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミンについてと同じ手順であるが、ここでは(3-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-

50

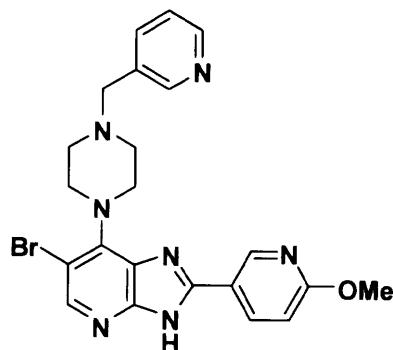
-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミン(30 mg, 0.063 mmol)、THF (1 mL)、MeOH (1 mL)、ホルムアルデヒド(3.0 eq, 0.19 mmol, 15.0 μ L)及びNaBH₃CN (3.0 eq, 0.19 mmol, 12 mg)を用いて調製した。同じ精製手順により、生成物(15 mg, 49%)を、無色の固体として得た; 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.68 (s, br, 6H, CH₂NMe₂ & ピペラジン N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.43-7.52 (2m, 2H, フェニル H-4 & H-6), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.07-8.10 (m, 1H, フェニル H-5), 8.15 (s, br, 1H, フェニル H-2), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.57 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.53 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.60 min - 506, 508 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 506.1671, C₂₅H₂₈BrN₇について算出 (M+H)⁺: 506.1668.

【0369】

実施例94

6-ブロモ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化169】



【0370】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.19 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.57 mmol, 0.57 mL)及び6-メトキシ-3-ピリジンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.21 mmol, 29 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(31 mg, 34%)を無色の固体として得た; 1 H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂Ar), 3.68 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H, メトキシピリジン H-5), 7.40 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.79 (d, br, J = 7.8 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.43 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, メトキシピリジン H-4), 8.50 (d, br, J = 3.5 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.57 (s, 1H, ピリジン H-2), 8.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H, メトキシピリジン H-2), 13.53 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.35 min - 480, 482 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 480.1140, C₂₂H₂₂BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 480.1147.

【0371】

実施例95

6-ブロモ-2-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

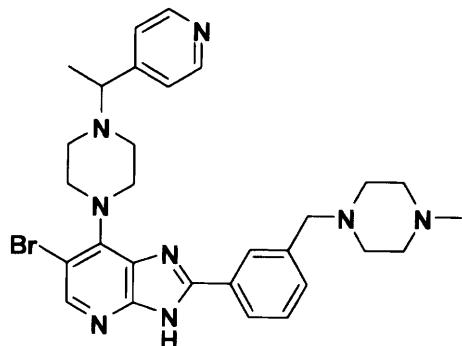
10

20

30

40

【化170】



10

【0372】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(50 mg, 0.12 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.37 mmol, 0.37 mL)及び3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.14 mmol, 29 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(19 mg, 27%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.17 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.37-2.48 (m, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.55-2.58 (m, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.64-2.67 (m, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.56 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CHCH_3), 3.68 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン H-3 \& H-5), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-6), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-5), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-4), 8.14 (s, br, 1H, フェニル H-2), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H, ピリジン H-2 \& H-6), 13.52 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.07 min - 575, 577 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 575.2274, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{BrN}_8$ について算出 (M+H)⁺: 575.2246.

20

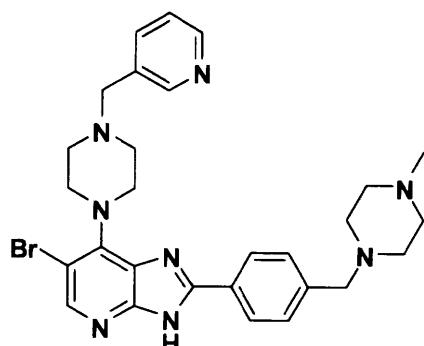
【0373】

30

実施例96

6-ブロモ-2-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化171】



40

【0374】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(50 mg, 0.13 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.38 mmol, 0.38 mL)及び4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.14 mmol, 29 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(19 mg, 27%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.17 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.37-2.48 (m, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.55-2.58 (m, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.64-2.67 (m, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.56 (s, 2H, NCH_2Ar), 3.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CHCH_3), 3.68 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン H-3 \& H-5), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-6), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-5), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H, フェニル H-4), 8.14 (s, br, 1H, フェニル H-2), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H, ピリジン H-2 \& H-6), 13.52 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.07 min - 575, 577 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 575.2274, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{BrN}_8$ について算出 (M+H)⁺: 575.2246.

50

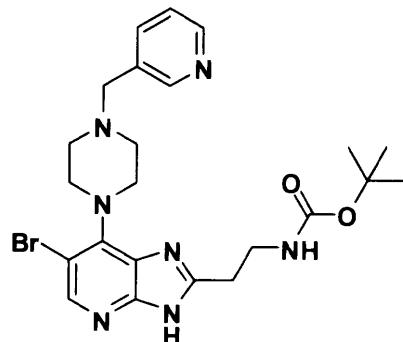
q, 0.14 mmol, 31 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(15 mg, 21%)を淡黄色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.34-2.38 (m, 8H, 2 x ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.62 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (s, 2H, NCH_2), 3.62 (s, 2H, NCH_2), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, ピリジン H -4), 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピリジン H -2), 13.47 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.91 min - 561, 563 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 561.2086, $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_8$ について算出 (M+H)⁺: 561.2090.

【0375】

実施例97

tert-ブチル 2-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチルカルバメート

【化172】



【0376】

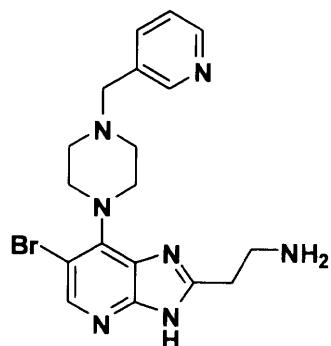
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(64 mg, 0.16 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.49 mmol, 0.49 mL)及びtert-ブチル 3-オキソプロピルカルバメート(Tetrahedron 2003, 59, 1719に記載される手順に従って調製) (1.1 eq, 0.18 mmol, 31 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(31mg, 37%)を無色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.89 (t, J = 5.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.30 (DMSO ピークにより隠れている, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.59 (s, 2H, NCH_2Ar), 6.92 (s, br, 1H, NH), 7.38 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.76 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -4), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -2), 12.79 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.10 min - 516, 518 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 516.1735, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 516.1723.

【0377】

実施例98

2-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エタンアミン

【化173】



10

【0378】

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 2-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)エチルカルバメート(20 mg, 0.058 mmol)、TFA (0.2 mL)及びCH₂Cl₂ (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(15 mg, 93%)を、無色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.58 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂NH₂), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂Ar), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.77 (d, br, J = 7.8 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.18 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 4.49 (dd, J = 4.7, 1.0 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.55 (d, J = 1.1 Hz, 1H, ピリジン H-2); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.73 min - 416, 418 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 416.1201, C₁₈H₂₂BrN₇について算出 (M+H)⁺: 416.1205.

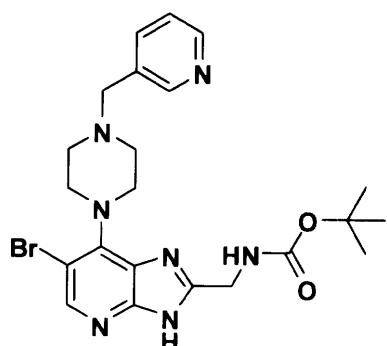
【0379】

実施例99

tert-ブチル (6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)メチルカルバメート

【化174】

30



40

【0380】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(40 mg, 0.10 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.31 mmol, 0.31 mL)及びtert-ブチル 3-オキソエチルカルバメート(Tetrahedron 2003, 59, 1719に記載される手順に従って調製) (1.1 eq, 0.11 mmol, 18 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(10 mg, 19%)を、無色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.57 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂)

50

, 3.60 (s, 2H, NCH_2Ar), 4.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2NH), 7.28 (s, br, 1H, NH), 7.37 (dd, $J = 7.5$, 4.7 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.75 (dt, $J = 7.8$, 1.8 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.48 (dd, $J = 4.8$, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ピリジン H-2), 12.86 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

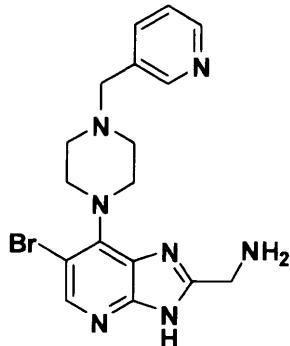
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.01 min - 502, 504 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
ESI-HRMS: 実測: 502.1577, $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 502.1566.

【0381】

実施例100

(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)メタンアミン

【化175】



10

20

【0382】

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル (6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)メチルカルバメート(10 mg, 0.020 mmol)、TFA (0.2 mL)及び CH_2Cl_2 (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(7 mg, 88%)を、無色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.60 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.57 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.62 (s, 2H, NCH_2Ar), 4.04 (s, br, 2H, CH_2NH_2), 7.38 (dd, $J = 7.7$, 4.7 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.77 (dt, $J = 7.8$, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (dd, $J = 4.7$, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ピリジン H-2);

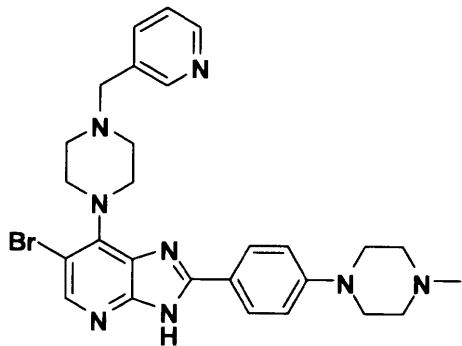
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.70 min - 402, 404 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
ESI-HRMS: 実測: 402.1045, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_7$ について算出 (M+H)⁺: 402.1042.

【0383】

実施例101

6-ブロモ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化176】



30

40

50

【0384】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(4-メチルピペラジノ)ベンズアルデヒド (1.1 eq, 0.056 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(11 mg, 39%)を無色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.49 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (t, J = 4.2 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.40 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.79 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.18 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (d, J = 4.5 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.57 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.22 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.98 min - 547, 549 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 547.1951, C₂₇H₃₁BrN₈について算出 (M+H)⁺: 547.1933.

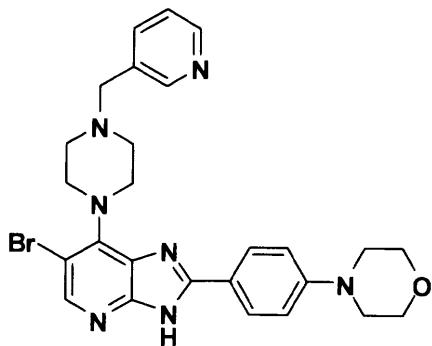
【0385】

実施例102

20

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)モルホリン

【化177】



30

【0386】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)、及び4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.056 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(10 mg, 37%)をオフホワイトの固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.61 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.24 (t, J = 4.9 Hz, 4H, モルホリン N(CH₂)₂), 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン O(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.79 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.22 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.12 min - 534, 536 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

50

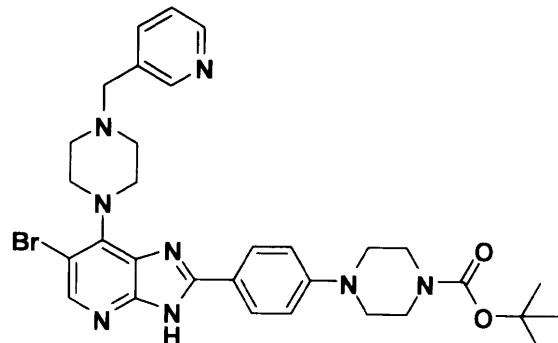
. ESI-HRMS: 実測: 534.1606, $C_{26}H_{28}BrN_7O$ について算出 $(M+H)^+$: 534.1617.

【0387】

実施例103

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化178】



10

【0388】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(50 mg, 0.13 mmol)、DMF (0.3 mL)、エタノール(1.2 mL)、1M $Na_2S_2O_4$ (3 eq, 0.38 mmol, 0.38 mL)、及び4-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.1 eq, 0.14 mmol, 43 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(25 mg, 31%)を、オフホワイトの固体として得た; 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.61 (s, br, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.26 (s, br, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.48 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.61 (s, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, フェニル $H-3$ & $H-5$), 7.39 (dd, $J = 7.6, 4.7$ Hz, 1H, ピリジン $H-5$), 7.78 (d, br, $J = 7.7$ Hz, 1H, ピリジン $H-4$), 8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, フェニル $H-2$ & $H-6$), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン $H-5$), 8.50 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H, ピリジン $H-6$), 8.56 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, ピリジン $H-2$), 13.22 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 4.03$ min - 633, 635 [($M+H$)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 633.2293, $C_{31}H_{37}BrN_8O_2$ について算出 $(M+H)^+$: 633.2301.

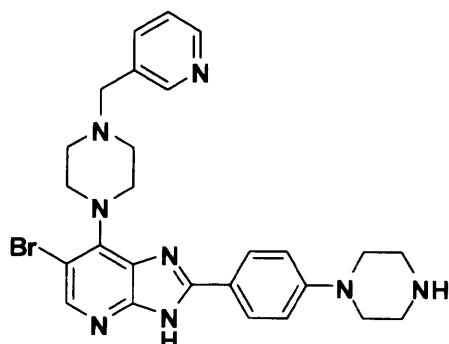
30

【0389】

実施例104

6-ブロモ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化179】



40

【0390】

50

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(16 mg, 0.025 mmol)、TFA (0.25 mL)及びCH₂Cl₂ (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(10 mg, 75%)を、淡黄色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.50 (DMSOピークにより隠れている, 2H, ピペラジン NCH₂), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.00 (s, br, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.78 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.23 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.72 min - 533, 535 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 533.1786, C₂₆H₂₉BrN₈について算出 (M+H)⁺: 533.1777.

【0391】

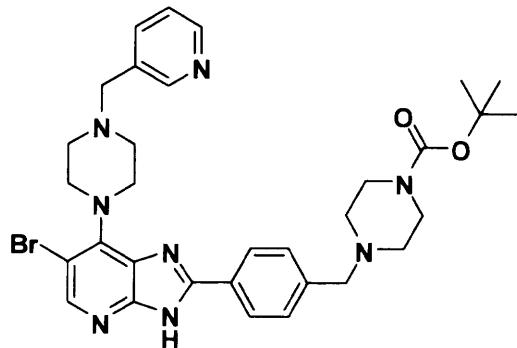
実施例105

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イ

ミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【化180】



30

【0392】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(50 mg, 0.13 mmol)、DMF (0.3 mL)、エタノール(1.2 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.38 mmol, 0.38 mL)及びtert-ブチル 4-(4-ホルミルベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.14 mmol, 45 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(22 mg, 27%)を、淡黄色の固体として得た;

¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.32 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.78 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.50 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.46 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

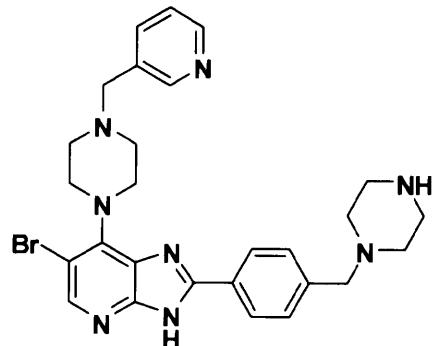
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.59 min - 647, 649 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 647.2461, C₃₂H₃₉BrN₈O₂について算出 (M+H)⁺: 647.2458.

【0393】

50

実施例106

6-ブロモ-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化181】



10

【0394】

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10 mg, 0.015 mmol)、TFA (0.25 mL)及びCH₂Cl₂ (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(6 mg, 71%)を、黄色固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.46-2.49 (m, 1H, ピペラジン NCH₂), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.93 (s, br, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.34-3.38 (m, 2H, ピペラジン NCH₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 3.67 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.39 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.78 (d, br, J = 7.6 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (d, br, J = 4.6 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (s, br, 1H, ピリジン H-2);

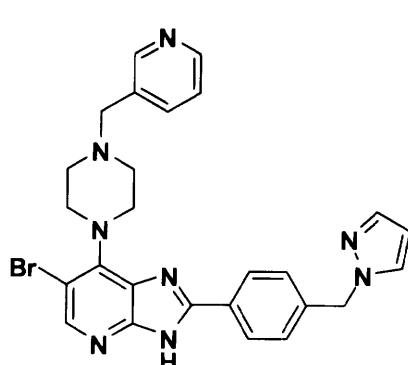
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.64 min - 547, 549 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
. ESI-HRMS: 実測: 547.1919, C₂₇H₃₁BrN₈について算出 (M+H)⁺: 547.1933.

20

【0395】

実施例107

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化182】



30

【0396】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-ア

40

50

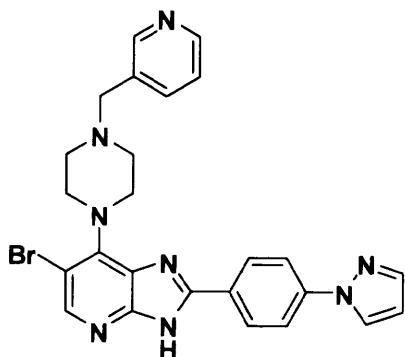
ミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.056 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(11 mg, 41%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61 (s, 2H, CH₂), 3.66 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.41 (s, 2H, PhCH₂), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, ピラゾール H-4), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.49 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.03 min - 529, 531 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 529.1450, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{BrN}_8$ について算出 (M+H)⁺: 529.1464.

【0397】

実施例108

2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化183】



10

20

【0398】

30

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.056 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(10 mg, 38%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.63 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.61 (t, br, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール H-4), 7.41 (s, br, 1H, ピリジン H-5), 7.80 (s, br, 1H, ピリジン H-4), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.26 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.50 (s, br, 1H, ピリジン H-6), 8.58 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 8.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 13.56 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.23 min - 515, 517 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 515.1316, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrN}_8$ について算出 (M+H)⁺: 515.1307.

40

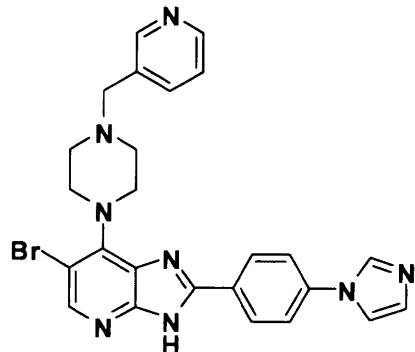
【0399】

実施例109

2-(4-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)フェニル)-6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

50

【化184】



10

【0400】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.056 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(7 mg, 27%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.63 (s, br, 2H, CH_2), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 7.16 (s, 1H, イミダゾール H -2), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.79 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -4), 7.85 (s, br, 1H, イミダゾール H -4又は H -5), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.26 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.39 (s, br, 1H, イミダゾール H -4又は H -5), 8.50 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -2), 13.59 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 2.17 min - 515, 517 [($\text{M}+\text{H}$)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 515.1297, $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrN}_8$ について算出 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 515.1307.

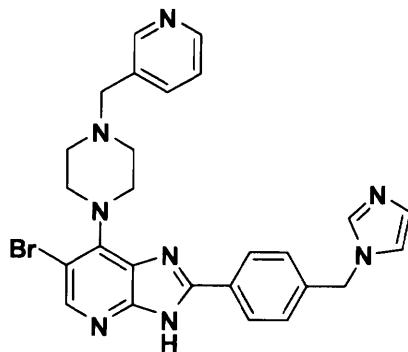
【0401】

30

実施例110

2-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化185】



40

【0402】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)、及び4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq,

50

0.056 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(6 mg, 22%)を無色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (s, 2H, CH_2), 5.28 (s, 2H, Ph CH_2), 6.93 (s, br, 1H, イミダゾール H -2), 7.21 (s, br, 1H, イミダゾール H -4又は H -5), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 7.78 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -4), 7.79 (s, br, 1H, イミダゾール H -4又は H -5), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピリジン H -2), 13.51 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

10

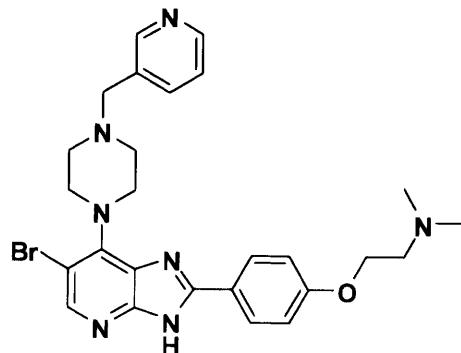
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.03 min - 529, 531 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 529.1462, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{BrN}_8$ について算出 (M+H)⁺: 529.1464.

【0403】

実施例111

2-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

【化186】



20

【0404】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.076 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL)及び4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド(1.2 eq, 0.091 mmol, 18 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15)による精製により、生成物(10 mg, 23%)を無色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.23 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H, Me_2NCH_2), 3.61 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H, OCH_2), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H -4), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H, ピリジン H -2), 13.34 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.89 min - 536, 538 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 536.1769, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 536.1773.

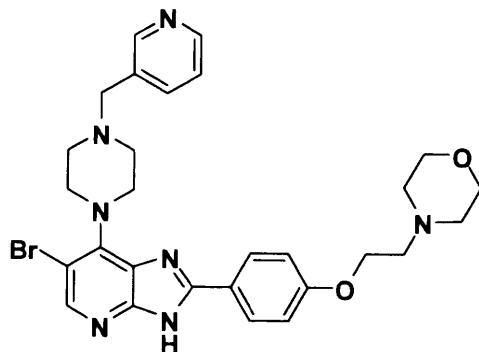
40

【0405】

実施例112

4-(2-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン

【化187】



10

【0406】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.076 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL)及び4-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアルデヒド (1.2 eq, 0.091 mmol, 22 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15)による精製により、生成物(8 mg, 19%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.62 (t, J = 4.0 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, $\text{PhOCH}_2\text{C}_2\text{H}_2$), 3.30 (DMSO 水ピークにより隠れている, 4H, モルホリノ $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H, モルホリノ $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.17 (q, J = 5.8 Hz, $\text{PhOCH}_2\text{CH}_2$), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.39 (ddd, J = 7.6, 4.8, 0.4 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, ピリジン H-4), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.39 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 1.92 min - 578, 580 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

. ESI-HRMS: 実測: 578.1876, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 578.1879.

20

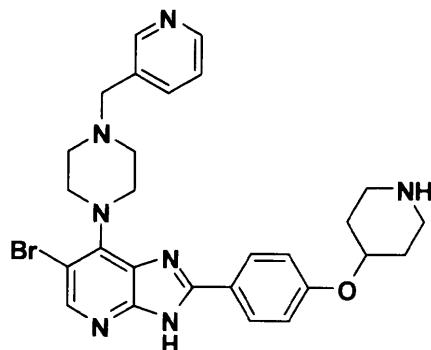
30

【0407】

実施例113

6-ブロモ-2-(4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化188】



40

【0408】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.076 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL)及び4-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアルデヒド (1.2 eq, 0.091 mmol, 22 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15)による精製により、生成物(8 mg, 19%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.62 (t, J = 4.0 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, $\text{PhOCH}_2\text{C}_2\text{H}_2$), 3.30 (DMSO 水ピークにより隠れている, 4H, モルホリノ $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H, モルホリノ $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (s, 2H, NCH_2), 3.65 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.17 (q, J = 5.8 Hz, $\text{PhOCH}_2\text{CH}_2$), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.39 (ddd, J = 7.6, 4.8, 0.4 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.78 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, ピリジン H-4), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.39 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

50

.23 mmol, 0.23 mL)及び4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアルデヒド(1.2 eq, 0.091 mmol, 22 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15)による精製により、生成物(10 mg, 24%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.77-1.81 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.09-2.11 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.00-3.07 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.20-3.24 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.62 (s, 2H, NCH_2), 3.66 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.70-4.76 (m, 1H, ピペリジン CH), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.78 (d, br, J = 7.8 Hz, ピリジン H -4), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.49 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.56 (s, br, 1H, ピリジン H -2), 13.42 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N H); 10

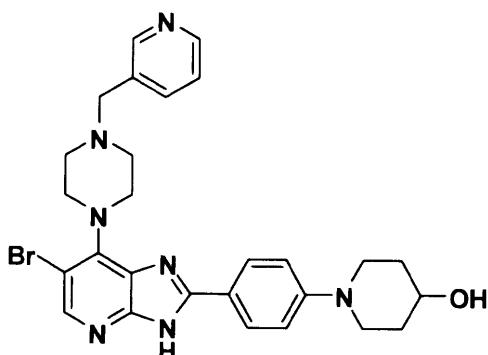
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.17 min - 548, 550 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1774, $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 548.1773.

【0409】

実施例114

1-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-オール

【化189】



20

【0410】

30

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.076 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL)及び4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド(1.2 eq, 0.091 mmol, 19 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15)による精製により、生成物(11 mg, 26%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.41-1.49 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 1.81-1.84 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.62 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.97-3.02 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.62 (s, 2H, NCH_2), 3.64 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.66-3.70 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 4.68 (d, J = 4.2 Hz, 1H, CHOH), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 7.39 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H, ピリジン H -5), 7.78 (d, br, J = 7.8 Hz, 1H, ピリジン H -4), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.49 (d, br, J = 4.5 Hz, 1H, ピリジン H -6), 8.56 (s, br, 1H, ピリジン H -2), 13.17 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); 40

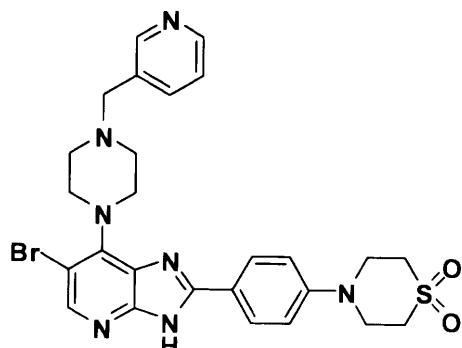
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.87 min - 548, 550 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 548.1777, $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 548.1773.

【0411】

実施例115

50

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)-1,1-ジオキソチオモルホリン
【化190】



10

【0412】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについて同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.076 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄(3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL)及び4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.084 mol, 20 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc(CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(14 mg, 32%)を無色の固体として得た; ¹H(500 MHz, DMSO-d₆) 2.61(s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.14(t, J = 4.7 Hz, 4H, 1,1-ジオキソチオモルホリン N(CH₂)₂), 3.61(s, 2H, NCH₂), 3.65(t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.91(t, J = 5.0 Hz, 4H, 1,1-ジオキソチオモルホリン S(CH₂)₂), 7.16(d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.39(dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.78(dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.06(d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.18(s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-6), 8.49(dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H, ピリジン H-2), 13.26(s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

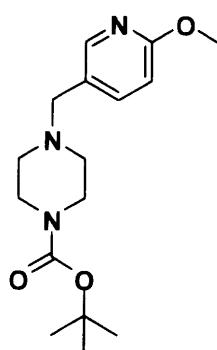
LC(方法B) - MS(ESI, m/z): Rt = 2.79 min - 582, 584 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] 30

【0413】

実施例116

tert-ブチル 4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化191】



40

【0414】

6-メトキシ-3-ピリジンカルボキサルデヒド(100 mg, 0.73 mmol)のエタノール(2 mL)及び酢酸(0.2 mL)溶液を、室温にて、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート(2.5 eq, 1.82 mmol, 339 mg)で処理し、5分間攪拌した。シアノホウ化水素ナトリウム(0.95 eq, 0.69 mmol, 44 mg)を少しづつ加え、反応物を、次いで、16時間攪拌した。真空濃縮及

50

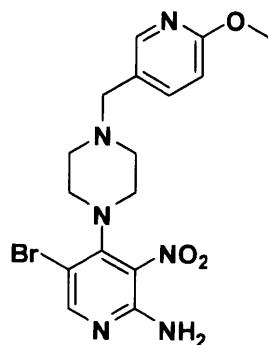
び分取tlc精製(EtOAc)により、生成物(168 mg, 75%)を無色の油として得た; ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.00 (s, br, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.39 (t, J = 4.7 Hz, 2H, ピペラジン NCH_2), 3.43 (t, J = 4.9 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.45 (s, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, メトキシピリジン H-5), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H, メトキシピリジン H-4), 8.05 (d, br, J = 2.3 Hz, 1H, メトキシピリジン H-2);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.08 min - 308 [(M+H) $^+$]. ESI-HRMS: 実測: 308.1964, $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ について算出 (M+H) $^+$: 208.1974.

【0415】

5-ブロモ-4-((4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化192】



10

20

【0416】

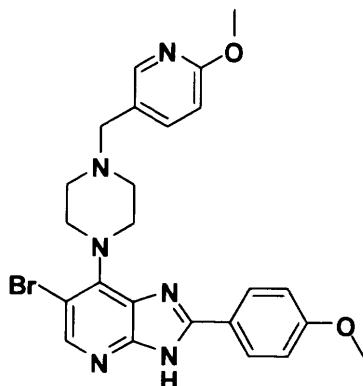
これは、5-ブロモ-3-ニトロ-4-((4-((1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.54 mmol, 165 mg)、TFA (1 mL)及び CH_2Cl_2 (3 mL)、次いで $^i\text{PrOH}$ (3.5 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(123 mg, 0.49 mmol)を用いて調製した。上記のようなら過及び洗浄により、生成物(89 mg, 2工程について40%)を黄色固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.50 (DMSOピークにより隠れている, s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.05 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.48 (s, 2H, NCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ピリジン H-5), 6.98 (s, br, 2H, NH_2), 7.66 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H, ピリジン H-2), 8.16 (s, 1H, ブロモピリジン H-6);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.33 min - 423, 425 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 423.0777, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_3$ について算出 (M+H) $^+$: 423.0780.

【0417】

6-ブロモ-2-((4-メトキシフェニル)-7-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化193】



10

【0418】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(30 mg, 0.071 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.21 mmol, 0.21 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.078 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(20 mg, 56%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.60 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (s, 2H, NCH_2), 3.64 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\underline{\text{H-5}}$), 7.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, メトキシフェニル $\underline{\text{H-2 \& H-6}}$), 7.70 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\underline{\text{H-4}}$), 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\underline{\text{H-2}}$), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン $\underline{\text{H-5}}$), 13.34 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン $\underline{\text{NH}}$); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 3.40$ min - 509, 511 [($\text{M}+\text{H})^+$, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 509.1298, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 ($\text{M}+\text{H})^+$: 509.1301.

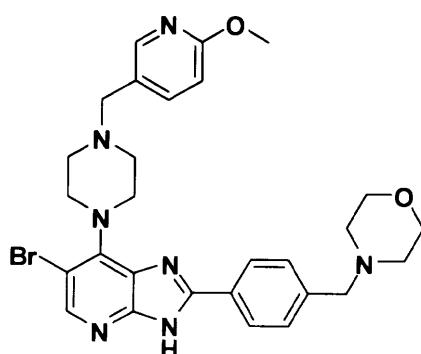
20

【0419】

実施例117
4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

30

【化194】



40

【0420】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(20 mg, 0.047 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.14 mmol, 0.14 mL)及び4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.052 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9

50

5:5)による精製により、生成物(12 mg, 44%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.39 (s, br, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.61 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.53 (s, 2H, NCH_2), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.60 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H)及び3.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H) (ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)及びモルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, メトキシピリジン $\text{H}-5$), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, フェニル $\text{H}-3$ & $\text{H}-5$), 7.71 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\text{H}-4$), 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\text{H}-2$), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, フェニル $\text{H}-2$ & $\text{H}-6$), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン $\text{H}-5$), 13.49 (s, br 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

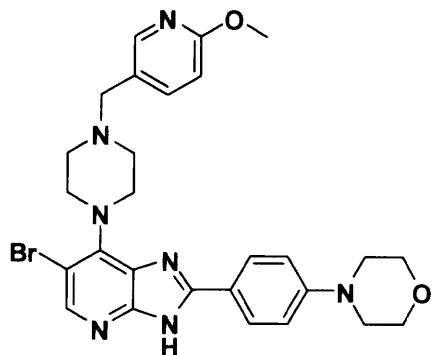
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 2.17$ min - 578, 580 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン] 10
. ESI-HRMS: 実測: 578.1879, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$: 578.1879.

【0421】

実施例118

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)モルホリン

【化195】



20

【0422】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-(4-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(20 mg, 0.047 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.14 mmol, 0.14 mL)、及び4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.052 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(10 mg, 37%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.59 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.52 (s, 2H, CH_2), 3.63 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.76 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H, モルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\text{H}-5$), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, フェニル $\text{H}-3$ & $\text{H}-5$), 7.70 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H, メトキシピリジン $\text{H}-4$), 8.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, フェニル $\text{H}-2$ & $\text{H}-6$), 8.11 (s, br, 1H, メトキシピリジン $\text{H}-2$), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン $\text{H}-5$), 13.22 (8.17 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

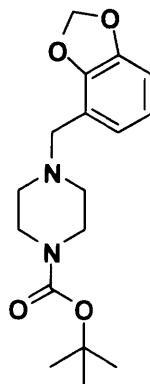
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 3.38$ min - 564, 566 [(M+H) $^+$, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 564.1733, $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H) $^+$: 564.1723.

【0423】

実施例119

tert-ブチル 4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシリート

【化196】



10

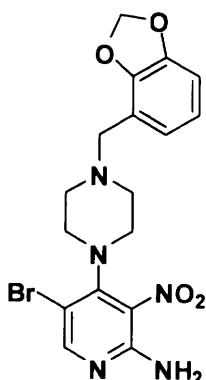
【0424】

1,3-ベンゾジオキソール-4-カルボアルデヒド(96 mg, 0.64 mmol)のエタノール(2 mL)及び酢酸(0.2 mL)溶液を、室温にて、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート(2.5 eq, 1.60 mmol, 297 mg)で処理し、5分間攪拌した。シアノホウ化水素ナトリウム(0.95 eq, 0.60 mmol, 38 mg)を少しづつ加え、次いで反応物を16時間攪拌した。真空濃縮及び分取tlc精製(CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)により、生成物(131 mg, 62%)を無色の油として得た;
 ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.47及び1.48 (2s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.99 (s, br, 1H, ピペラジン NC H_AH_B), 2.44 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.54-2.63 (m, 1H, ピペラジン N CH_AH_B), 3.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55 (s, 1H, NCH_AH_B), 4.70 (s, 1H, NCH_AH_B), 5.97 (s, 1H, OCH_AH_B), 5.99 (s, 1H, OCH_AH_B), 6.75-6.96 (m, 3H, フェニル H -4, H -5, H -6);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 2.47$ min - 321 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ESI-HRMS: 実測: 321.18 20
14, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ について算出 $(\text{M}+\text{H})^+$: 321.1814.

【0425】

4-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-5-プロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化197】



30

【0426】

これは、5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.37 mmol, 120 mg)、TFA (1.5 mL)及び CH_2Cl_2 (3 mL)、次いで $^i\text{PrOH}$ (3.5 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(86 mg, 0.34 mmol)を用いて調製した。上記のようなる過及び洗浄により、生成物(131 mg, 2工程について80%)を、黄色固体として得た;
 ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.54 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.06 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.51 (s, 2H, NCH_2), 6.00 (s, 2H, OCH_2), 6.83-6.85 (m, 3H, フェニル H -4, H -5, H -6), 6.98 (s, br, 2H, NH_2), 8.16 (s, 1H, プロモピリジン H -6 50

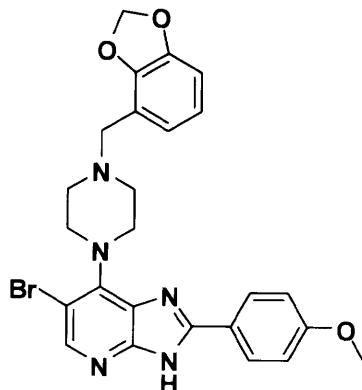
);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.64 min - 436, 438 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
 . ESI-HRMS: 実測: 436.0615, C₁₇H₁₈BrN₅O₄について算出 (M+H)⁺: 436.0620.

【0427】

7-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-6-プロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化198】



10

【0428】

20

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは4-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-5-プロモ-2-ニトロピリジン-2-アミン(30 mg, 0.068 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.21 mmol, 0.21 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.075 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-M eOH, 95:5)による精製により、生成物(22 mg, 63%)を無色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (t, J = 4.3 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.02 (s, 2H, OCH₂), 6.83 (d, J = 4.2 Hz, 2H, ベンゾ[d][1,3]ジオキソール H-4 & H-6), 6.90 (app. q, J = 4.4 Hz, 1H, ベンゾ[d][1,3]ジオキソール H-5), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H-2 & H-6), 8.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H-3 & H-5), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.34 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.60 min - 522, 524 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
 . ESI-HRMS: 実測: 522.1137, C₂₅H₂₄BrN₅O₃について算出 (M+H)⁺: 522.1141.

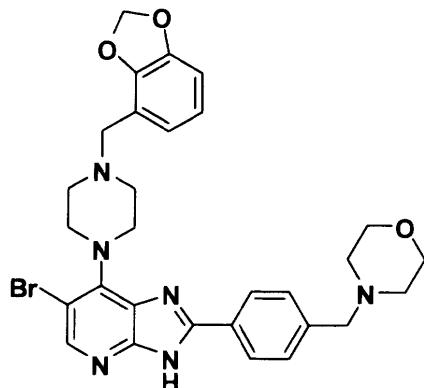
30

【0429】

実施例120

4-(4-(7-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化199】



10

【0430】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは4-(4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン(20 mg, 0.046 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.14 mmol, 0.14 mL)及び4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.050 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -M eOH, 95:5)による精製により、生成物(11 mg, 41%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.38 (t, J = 4.1 Hz, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H)及び3.66 (s, br, 4H) (ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)及びモルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 6.02 (s, 2H, OCH_2), 6.83-6.85 (m, 2H, ベンゾ[d][1,3]ジオキシル H-4 & H-6), 6.88-6.91 (m, 1H, ベンゾ[d][1,3]ジオキシル H-5), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.22 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.46 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.34 min - 591, 593 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 591.1718, $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrN}_6\text{O}_3$ について算出 (M+H)⁺: 591.1719.

20

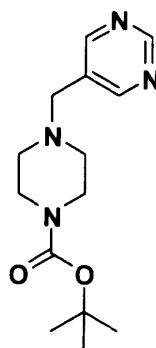
【0431】

30

実施例121

tert-ブチル 4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化200】



40

【0432】

ピリミジン 5-カルボキサルデヒド(100 mg, 0.92 mmol)のエタノール(2 mL)及び酢酸(0.2 mL)溶液を、室温にてtert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート(2.5 eq, 2.31 mmol, 430 mg)で処理し、5分間攪拌した。シアノホウ化水素ナトリウム(0.95 eq, 0.88 mmol, 55 mg)を少しづつ加え、次いで反応物を16時間攪拌した。真空濃縮及び分取tgc精製(EtOAc)により、生成物(141 mg, 55%)を淡黄色の油として得た; ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.95 (br, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.42 (t, J = 4.7 Hz, 2H, ピペ

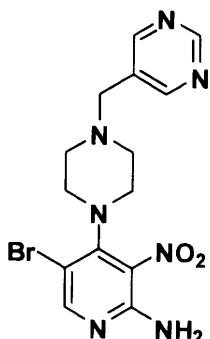
50

ラジン NCH_2), 3.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, CH_2), 8.78 (s, 2H, ピリミジン H-4 & H-6), 9.15 (s, 1H, ピリミジン H-2); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): $R_t = 1.84$ min - 279 [(M+H)⁺]. ESI-HRMS: 実測: 279.1812, $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 279.1821.

【 0 4 3 3 】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化 2 0 1】



10

[0 4 3 4]

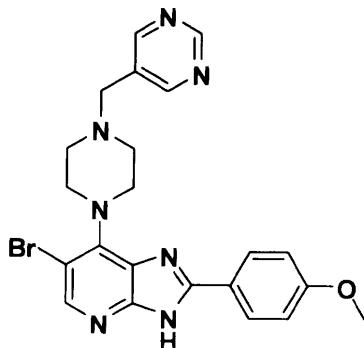
これは、5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.37 mmol, 104 mg)、TFA (1.5 mL)及び CH_2Cl_2 (4 mL)、次いで $^i\text{PrOH}$ (3 mL)及びDIPEA (0.75 mL)中の5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(86 mg, 0.34 mmol)を用いて調製した。上記のようなろ過及び洗浄により、生成物(99 mg, 2工程について67%)を黄色固体として得た; H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.54 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.06 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.60 (s, 2H, NCH_2), 6.97 (s, br, 2H, NH_2), 8.16 (s, 1H, プロモピリジン H-6), 8.75 (s, 2H, ピリミジン H-4 \& H-6), 9.10 (s, 1H, ピリミジン H-2);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.07 min - 394, 396 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 304.0628, C₁₄H₁₆BrN₇O₂について算出 (M+H)⁺: 394.0627.

【 0 4 3 5 】

6-プロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化 2 0 2 】



40

【 0 4 3 6 】

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.076 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.23 mmol, 0.23 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.083 mmol,

50

12 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(19 mg, 52%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.64 (s, 2H, NCH_2), 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H -2 & H -6), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H -3 & H -5), 8.20 (s, 1H, ピリミジン H -2), 13.35 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.37 min - 480, 482 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 480.1150, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 480.1147.

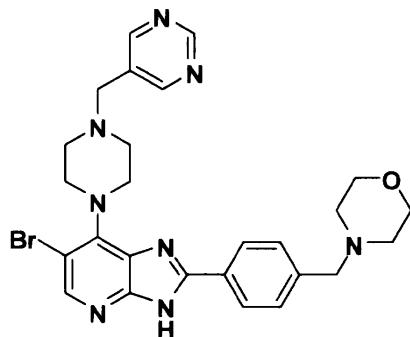
【0437】

10

実施例122

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化203】



20

【0438】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.057 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.056 mmol, 11.5 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgcによる調製により(CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)、生成物(10 mg, 36%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.39 (s, br, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.65 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (s, 2H, NCH_2), 3.60 (t, J = 4.1 Hz, 4H)及び3.69 (t, J = 4.6 Hz, 4H) (ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)及びモルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 3.66 (s, 2H, NCH_2), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.82 (s, 2H, ピリミジン H -4 & H -6), 9.13 (s, 1H, ピリミジン H -2), 13.50 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 549, 551 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 549.1730, $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrN}_8\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 549.1726.

30

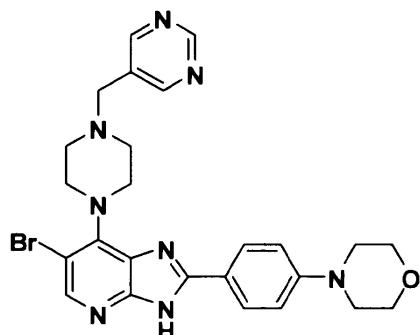
【0439】

40

実施例123

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)モルホリン

【化204】



10

【0440】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.051 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.052 mmol, 11 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(8 mg, 30%)を淡黄色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.24 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.62-3.65 (m, 6H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ & CH_2), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H, モルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.18 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.80 (s, 2H, ピリミジン H -4 & H -6), 9.12 (s, 1H, ピリミジン H -2), 13.23 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 3.35 min - 535, 537 [($\text{M}+\text{H}$)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 535.1576, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_8\text{O}$ について算出 ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 535.1569.

20

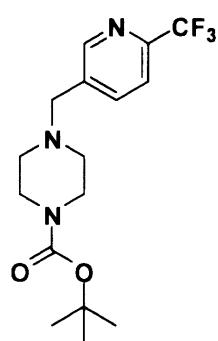
【0441】

実施例124

tert-ブチル 4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【化205】



40

【0442】

6-トリフルオロメチルピリミジン-3-カルボキシアルデヒド(100 mg, 0.57 mmol)のエタノール(2 mL)及び酢酸(0.2 mL)溶液を、室温にて、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート(2.5 eq, 1.43 mmol, 266 mg)で処理し、5分間攪拌した。シアノホウ化水素ナトリウム(0.95 eq, 0.54 mmol, 34 mg)を少しづつ加え、次いで反応物を16時間攪拌した。真空濃縮及び分取tgc精製(EtOAc)により、生成物(151 mg, 76%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.42 (t, J = 4.7 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (s, 2H, CH_2), 7.66

50

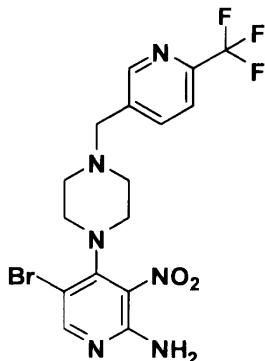
(d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, ピリジン H-2);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.89 min - 346[(M+H)⁺]. ESI-HRMS: 実測: 346.175 1, C₁₆H₂₂F₃N₃O₃について算出 (M+H)⁺: 346.1742.

【0443】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-((4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化206】



10

【0444】

これは、5-ブロモ-3-ニトロ-4-((4-((1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.27 mmol, 93 mg)、TFA (1 mL)及びCH₂Cl₂ (3 mL)、次いでⁱPrOH (3 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(62 mg, 0.24 mmol)を用いて調製した。上記のようなろ過及び洗浄により、生成物(78 mg, 2工程について63%)を黄色固体として得た;

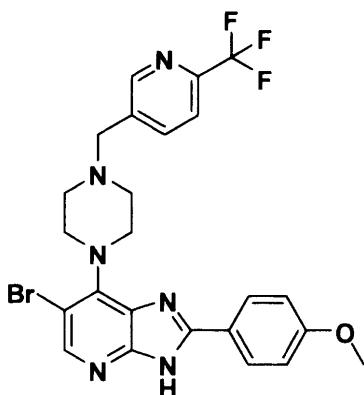
¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.55 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.07 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.69 (s, 2H, NCH₂), 6.97 (s, br, 2H, NH₂), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ピリジン H-5), 8.03 (dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.16 (s, 1H, ブロモピリジン H-6), 8.71 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, ピリジン H-2);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.47 min - 461, 463 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 461.0555, C₁₆H₁₆BrF₃N₆O₂について算出 (M+H)⁺: 461.0548.

【0445】

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-((4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化207】



30

【0446】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここで

40

50

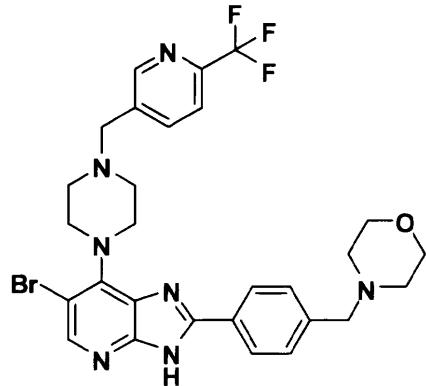
は5-ブロモ-3-ニトロ-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.043 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.13 mmol, 0.13 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.048 mmol, 6.5 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(10 mg, 52%)を無色の固体として得た;
¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.67 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.73 (s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H, メトキシフェニル H-2 & H-6), 7.91 (d, br, J = 7.6 Hz, 1H, ピリジン H-5), 8.09 (d, br, J = 7.7 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H, メトキシフェニル H-3 & H-5), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.77 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.58 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.34 min - 547, 549 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
. ESI-HRMS: 実測: 547.1062, C₂₄H₂₂BrF₃N₆Oについて算出 (M+H)⁺: 547.1069.

【 0 4 4 7 】

実施例125

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化 2 0 8 】



【 0 4 4 8 】

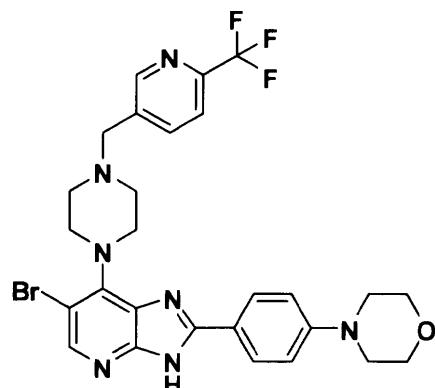
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.043 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.13 mmol, 0.13 mL)及び4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.048 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(9 mg, 33%)を無色の固体として得た;
¹H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.39 (s, br, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.66 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H)及び3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)及びモルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, 3.75 (s, 2H, NCH_2), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.92 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, ピリジン H -5), 8.10 (d, br, J = 8.1 Hz, 1H, ピリジン H -4), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.78 (s, br, 1H, ピリジン H -2), 13.50 (s, br 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.66 min - 616, 618 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]
. ESI-HRMS: 実測: 616.1656, $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 616.1647.

[0 4 4 9]

案 例 126

4-(4-(6-ブロモ-7-((4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)モルホリン

【化209】



10

【0450】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.043 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.13 mmol, 0.13 mL)及び4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.048 mmol, 9 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(6 mg, 23%)を淡黄色の固体として得た;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.65 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.24 (t, J = 4.9 Hz, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 4H, モルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.90 (d, br, J = 8.0 Hz, 1H, ピリジン H -5), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, ピリジン H -4), 8.18 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.77 (s, br, 1H, ピリジン H -2), 13.23 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 4.20 min - 602, 604 [($\text{M}+\text{H})^+$, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 602.1487, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{BrF}_3\text{N}_7\text{O}$ について算出 ($\text{M}+\text{H})^+$: 602.1491.

20

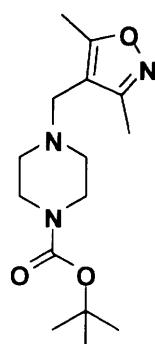
【0451】

30

実施例127

tert-ブチル 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化210】



40

【0452】

4-クロロメチル-3,5-ジメチルイソキサゾール(100 mg, 0.69 mmol)の CH_2Cl_2 (4 mL)溶液を、tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート(2.5 eq, 1.71 mmol, 320 mg)及び ^iP r_2NEt (3.0 eq, 2.06 mmol, 0.36 mL)で処理し、35 °C にて8時間攪拌した。真空濃縮及び分取tlc精製(EtOAc)により、所望の生成物(111 mg, 55%)を無色の固体として得た;

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.28 (t, J = 4.5 Hz,

50

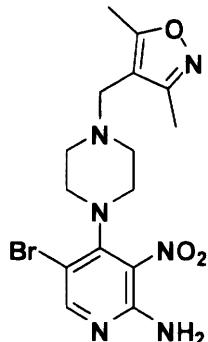
4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$), 2.31 (s, 3H, CH_3), 3.23 (s, 2H, NCH_2), 3.30 (DMSO ピークにより隠れている, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.80 min - 296 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. ESI-HRMS: 実測: 296.1968, $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ について算出 $(\text{M}+\text{H})^+$: 296.1974.

【0453】

5-ブロモ-4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化211】



10

【0454】

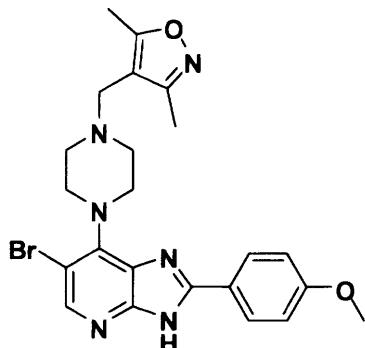
これは、5-ブロモ-3-ニトロ-4-((1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同様の手順であるが、ここではtert-ブチル 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.35 mmol, 104 mg)、TFA (1.25 mL)及び CH_2Cl_2 (4 mL)、次いで $^i\text{PrOH}$ (3 mL)及びDIPEA (1 mL)中の5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(81 mg, 0.32 mmol)を用いて調製した。上記のようなら過及び洗浄により、生成物(105 mg, 2工程について72%)を黄色固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, br, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$), 3.03 (s, br, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$), 3.30 (s, DMSO ピークにより隠れている, 2H, NCH_2), 6.96 (s, br, 2H, NH_2), 8.16 (s, 1H, ブロモピリジン H-6);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.15 min - 411, 413 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{Br 同位体パターン}]$. ESI-HRMS: 実測: 411.0776, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O}_3$ について算出 $(\text{M}+\text{H})^+$: 411.0780.

【0455】

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3,5-ジメチルイソキサゾール

【化212】



40

【0456】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(20 mg, 0.049 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、

50

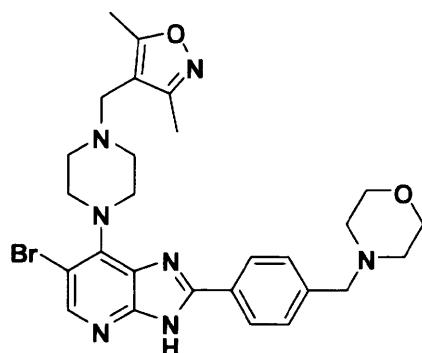
1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.14 mmol, 0.14 mL) 及び 4-メトキシベンゼン カルボキサリド (1.1 eq, 0.053 mmol, 7 mg) を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取 tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) による精製により生成物 (10 mg, 42%) を、無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.63 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40 (s, 2H, CH_2), 3.72 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, メトキシフェニル H -2 & H -6), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H, メトキシフェニル H -3 & H -5), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 13.03 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.29 min - 497, 499 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 497.1301, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_6\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 497.1301. 10

【0457】

実施例128

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化213】



10

20

【0458】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは tert-ブチル 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (20 mg, 0.048 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール (0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.14 mmol, 0.14 mL)、及び 4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド (1.1 eq, 0.053 mmol, 11 mg) を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取 tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5) による精製により、生成物 (11 mg, 40%) を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 2.24 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.37-2.40 (m, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.58 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.26 (s, 2H, CH_2), 3.54 (s, 2H, CH_2), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H) 及び 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 4H) (ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$) 及び モルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 13.48 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

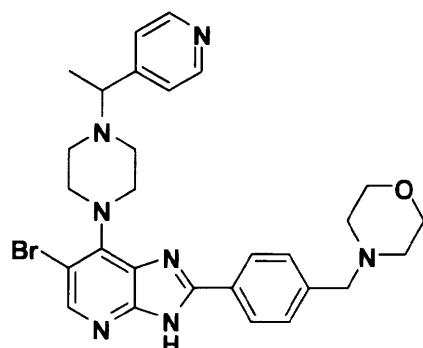
LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.05 min - 566, 568 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 566.1879, $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 566.1879. 40

【0459】

実施例129

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化214】



10

【0460】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.073 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.22 mmol, 0.22 mL)及び4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.081 mmol, 17 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(9 mg, 22%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 1, 40 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 2.45 (t, J = 4.7 Hz, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.62-2.66 (m, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.71-2.75 (m, 2H, ピペラジン NCH_2), 3.59 (2H, s, CH_2), 3.60-2.62 (m, 1H, CHCH_3), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H)及び3.73 (s, br, 4H) (モルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$)及びピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H -3 & H -5), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H -2 & H -6), 13.04 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.10 min - 562, 564 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 562.1935, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 562.1930.

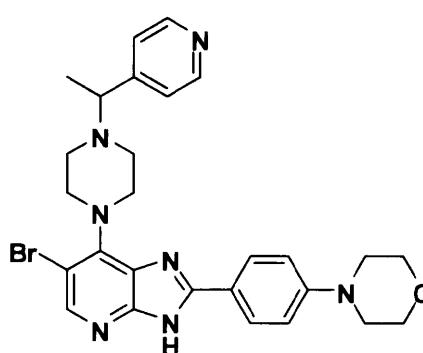
20

【0461】

実施例130
4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)モルホリン

30

【化215】



40

【0462】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.049 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.15 mmol, 0.15 mL)及び4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.054 mmol, 10 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)によ

50

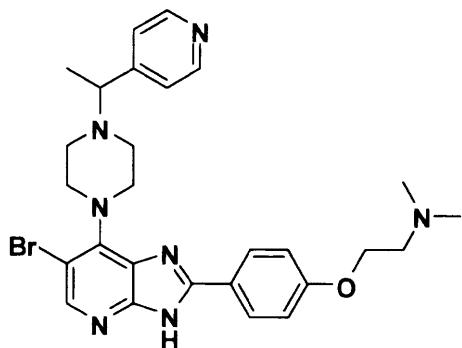
る精製により、生成物(7 mg, 27%)をオフホワイトの固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 2.36 (s, br, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.63 (s, br, 2H, ピペラジン NCH_2), 3.30 (DMSOピークにより隠れている, 4H, モルホリン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.58-3.60 (m, 1H, CHCH_3), 3.64 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 4H, モルホリン $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.39 (d, br, J = 6.2 Hz, 2H, ピリジン H -3 & H -5), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.16 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.55 (d, br, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H -2 & H -6), 13.22 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.35 min - 548, 550 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 548.1774, $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 548.1773. 10

【0463】

実施例131

2-(4-(6-ブロモ-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)-N,N-ジメチルエタンアミン

【化216】



10

20

【0464】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(30 mg, 0.074 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.22 mmol, 0.22 mL)及び4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.088 mmol, 17 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 85:15)による精製により、生成物(9 mg, 21%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.25 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.51-2.55 (m, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.63-2.65 (m, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H, Me_2NCH_2), 3.57 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHCH_3), 3.63-3.66 (m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.14 (q, J = 5.8 Hz, 2H, OCH_2), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H -3 & H -5), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H, ピリジン H -2 & H -6), 13.33 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 550, 552 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 550.1922, $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 550.1930. 30

30

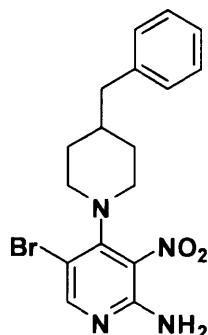
40

【0465】

実施例132

4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化217】



10

【0466】

これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(1.00 g, 3.96 mmol)、DIPEA (3.5 eq, 13.86 mmol, 2.41 mL)、イソプロパノール(20 mL)及び4-ベンジルピペリジン(1.1 eq, 4.36 mmol, 0.77 mL)を用いて調製した。18時間後に半分の容量まで真空濃縮することにより、明黄色の固体を得て、これをろ過し、冷水(2×5 mL)で洗浄して、生成物(1.12 g, 72%)を黄色固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (qd, br, J = 12.2, 3.5 Hz, 2H, 2 x ピペリジン CH_AH_B), 1.60 (d, br, J = 10.9 Hz, 2H, 2 x ピペリジン CH_AH_B), 1.69-1.76 (m, 1H, ピペリジン CH), 2.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H, 2 x ピペリジン NCH_AH_B), 2.74 (t, br, J = 11.9 Hz, 2H, 2 x ピペリジン NCH_AH_B), 3.22 (d, br, J = 12.5 Hz, 2H, PhCH₂), 6.93 (s, br, 2H, NH₂), 7.16-7.18 (1H, m, フェニル H-4), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.13 (s, 1H, ピリジン H-6); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 5.92 min - 391, 393 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 391.0768, C₁₇H₁₉BrN₄O₂について算出 (M+H)⁺: 391.0770.

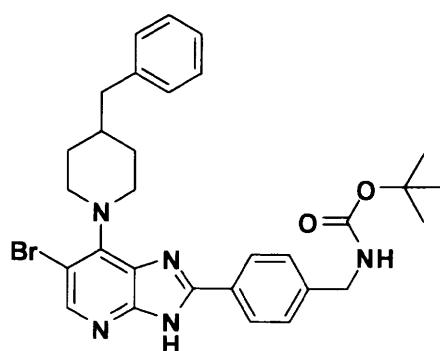
20

【0467】

tert-ブチル 4-(7-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート

30

【化218】



40

【0468】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じであるが、ここでは4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン(100 mg, 0.25 mmol)、DMF (0.20 mL)、エタノール(1.25 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.75 mmol, 0.75 mL)及びtert-ブチル N-(4-ホルミルベンジル)カルバメート(1.1 eq, 0.28 mmol, 66 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(32 mg, 22%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44-1.49 (m, 2H, 2 x ピペリジン CH_AH_B), 1.73 (app d, J = 11.0 Hz, 2H, 2

50

x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 1.78-1.85 (m, 1H, ピペリジン CH), 2.61 (app d, $J = 7.1$ Hz, 2H, PhCH_2), 3.31-3.34 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 3.85 (app d, $J = 11.9$ Hz, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 4.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NHBOC}$), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, フェニル H-4), 7.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, フェニル H-2 \& H-6), 7.31 (t, br, $J = 7.4$ Hz, 2H, フェニル H-3 \& H-5), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, フェニル H-3' \& H-5'), 7.43 (t, br, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-NHBOC}$), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, フェニル H-2' \& H-6'), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 13.03 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 8.44 min - 576, 578 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

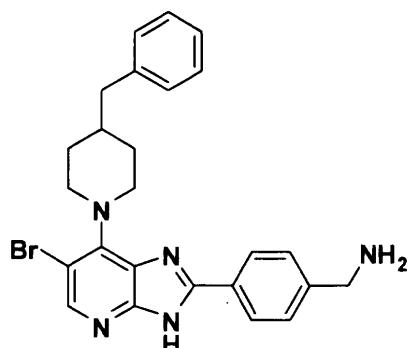
10

【0469】

実施例133

(4-(7-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミン

【化219】



20

【0470】

これは、(4-(6-プロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(7-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-6-プロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート(15 mg, 0.026 mmol)、TFA (0.2 mL)及び CH_2Cl_2 (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(12 mg, 97%)を、無色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.40-1.48 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 1.73 (d, br, $J = 11.7$ Hz, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 1.79-1.85 (m, 1H, ピペリジン CH), 2.61 (app d, $J = 7.1$ Hz, 2H, PhCH_2), 3.31-3.36 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 3.79 (s, 2H, CH_2NH_2), 3.85 (app d, $J = 12.0$ Hz, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}\text{H}_\text{B}}$), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, フェニル H-4), 7.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, フェニル H-2 \& H-6), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, フェニル H-3 \& H-5), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, フェニル H-3' \& H-5'), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, フェニル H-2' \& H-6'), 8.21 (s, 1H, (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5).

30

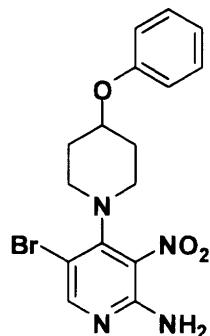
【0471】

実施例134

5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

40

【化220】



10

【0472】

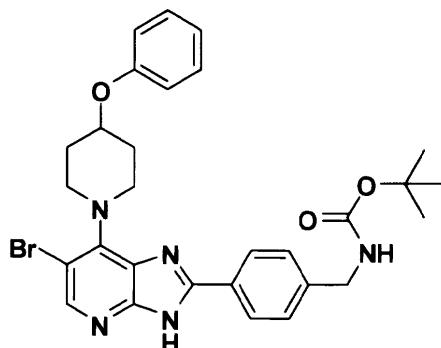
これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(162 mg, 0.64 mmol)、DIPEA (3.5 eq, 2.24 mmol, 0.39 mL)、イソプロパノール(3 mL)及び4-フェノキシピペリジン(1.1 eq, 0.70 mmol, 125 mg)を用いて調製した。18時間後に半分の容量まで真空濃縮することにより、明黄色の固体を得て、これをろ過し、冷水(2×2 mL)で洗浄して、生成物(212 mg, 84%)を黄色固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.74-1.81 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.04-2.08 (m, br, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.98-3.03 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.24-3.27 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 4.63 (クインテット, J = 3.9 Hz, 1H, ピペリジン CH), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H, フェニル H -6), 6.98 (s, br, 2H, NH_2), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -4), 7.28 (dd, J = 8.6, 7.8 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.17 (s, 1H, ピリジン H -6);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 5.54 min - 393, 395 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 393.0562, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3$ について算出 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 393.0562.

【0473】

tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート

【化221】



30

【0474】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-フェノキシピペリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(75 mg, 0.19 mmol)、DMF (0.20 mL)、エタノール(1.00 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.58 mmol, 0.58 mL)及びtert-ブチル N-(4-ホルミルベンジル)カルバメート(1.1 eq, 0.21 mmol, 49 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(29 mg, 20%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.84-1.90 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.16-2.19 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.59-3.64 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.87-3.91 (m, 2H, 2 x

40

50

ピペリジン $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.19 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2NH), 4.70 (septet, $J = 3.9$ Hz, 1H, ピペリジン CH), 6.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, フェニル H -4), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, フェニル H -3' & H -5'), 7.31 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, フェニル H -2' & H -6'), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 13.45 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 7.59 min - 578, 580 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

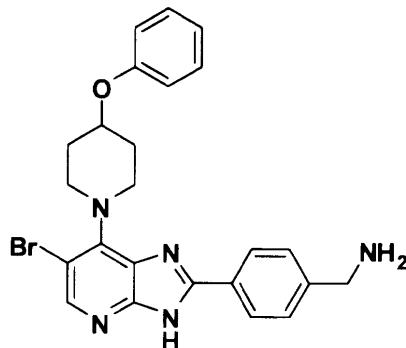
【0475】

実施例135

10

(4-(6-ブロモ-7-(4-フェノキシペリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミン

【化222】



20

【0476】

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-(4-フェノキシペリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジルカルバメート(17 mg, 0.029 mmol)、TFA (0.25 mL)及び CH_2Cl_2 (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(13 mg, 93%)を無色の固体として得た; H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.84-1.90 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 2.17-2.19 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.61 (ddd, $J = 12.4, 9.7, 1.8$ Hz, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.86-3.91 (m, 2H, 2 x ピペリジン $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 4.70 (セプテット, $J = 4.0$ Hz, 1H, ピペリジン CH), 6.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, フェニル H -4), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 7.30 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, フェニル H -3' & H -5'), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, フェニル H -2' & H -6'), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.09 min - 577, 479 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]

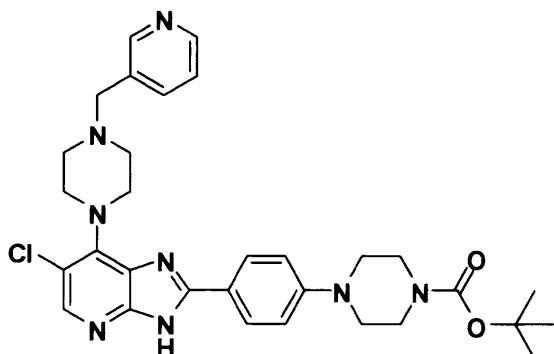
【0477】

実施例136

40

tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 2 2 3】



10

〔 0 4 7 8 〕

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(20 mg, 0.057 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.17 mmol, 0.17 mL)及び4-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(1.1 eq, 0.063 mmol, 20 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(11 mg, 41%)を無色の固体として得た;¹ ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.55 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.99 (d, br, J = 8.4 Hz, 1H, ピリジン H-4), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.14 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.75 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.36 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.00 min - 589, 591 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 589.2813, C₂₁H₂₇CIN₈O₂について算出 (M+H)⁺: 589.2806.

20

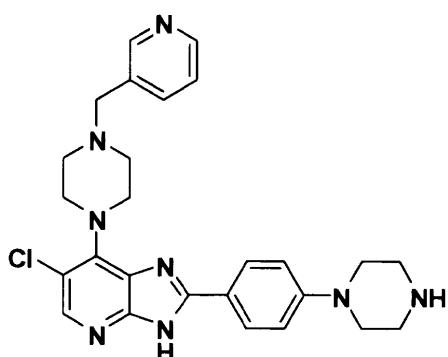
[0 4 7 9]

案 例 137

6-クロロ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4.5-b]ピリジン

30

【化 2 2 4 】



40

【 0 4 8 0 】

これは、(4-(6-プロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10 mg, 0.0169 mmol)、TFA (0.25 mL) 及びCH₂Cl₂ (1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(4 mg, 49%)を、淡黄色の固体として得た；

LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.68 min - 489, 491 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

50

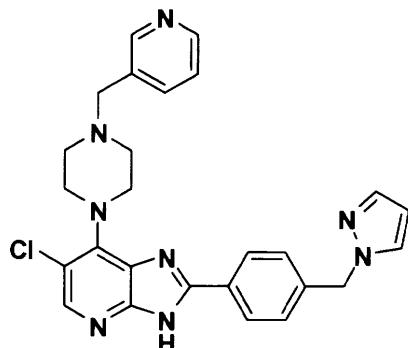
. ESI-HRMS: 実測: 489.2288, $C_{26}H_{29}ClN_8$ について算出 $(M+H)^+$: 489.2282.

【0481】

実施例138

2-((4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-クロロ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化225】



10

【0482】

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(12.5 mg, 0.036 mmol)、DMF (0.10 mL)、エタノール(0.70 mL)、1M $Na_2S_2O_4$ (3 eq, 0.11 mmol, 0.11 mL)、及び4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.039 mmol, 8 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1)による精製により、生成物(5 mg, 29%)を無色の固体として得た; 1H (500 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD , $SO-d_6$) 2.60 (s, br, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.61 (s, 2H, NCH_2), 3.70 (s, br, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 5.41 (s, br, 2H, $PhCH_2$), 6.30 (t, J = 1.9 Hz, ピラゾール H-4), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 7.37 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H, ピリジン H-5), 7.49 (s, br, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 7.78 (d, br, J = 7.5 Hz, 1H, ピリジン H-4), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.12 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.49 (dd, J = 4.7 Hz, 1H, ピリジン H-6), 8.56 (s, br, 1H, ピリジン H-2), 13.47 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

20

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 3.02 min - 485, 487 [($M+H$)⁺, CI 同位体パターン]
. ESI-HRMS: 実測: 485.1969, $C_{26}H_{25}ClN_8$ について算出 $(M+H)^+$: 485.1969.

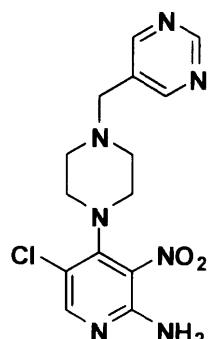
30

【0483】

実施例139

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化226】



40

【0484】

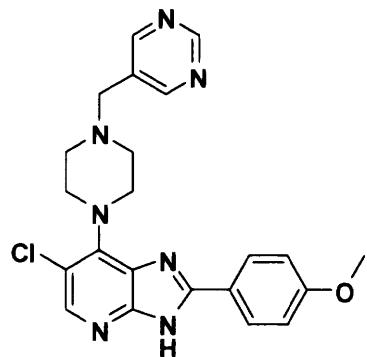
50

これは、5-プロモ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.1 eq, 0.13 mmol, 35 mg)、TFA (0.25 mL)及び CH_2Cl_2 (1 mL)、次いで $^1\text{PrOH}$ (1 mL)及びDIPEA (0.25 mL)中の4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(37 mg, 0.11 mmol)を用いて調製した。上記のようなろ過及び洗浄により、生成物(22 mg, 2工程について50%)を黄色固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.52 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.07 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H, , ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.60 (s, 2H, CH_2), 6.95 (s, br, 2H, NH_2), 8.06 (s, 1H, ピリジン H-6), 8.75 (s, 2H, ピリミジン H-4 & H-6), 9.10 (s, 1H, ピリミジン H-2); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.89 min - 350, 352 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン] 10 . ESI-HRMS: 実測: 350.1133, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 350.1132.

【0485】

6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化227】



20

【0486】

これは、4-(6-プロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(19 mg, 0.054 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.16 mmol, 0.16 mL)、及び4-メトキシベンゼンカルボキサリデヒド(1.1 eq, 0.060 mmol, 8 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(9 mg, 38%)を淡黄色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 2.63 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.70 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, CH_3), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, メトキシフェニル H-2 & H-6), 8.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, メトキシフェニル H-3 & H-5), 8.80 (s, 2H, ピリミジン H-4 & H-6), 9.12 (s, 1H, ピリミジン H-2), 13.32 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

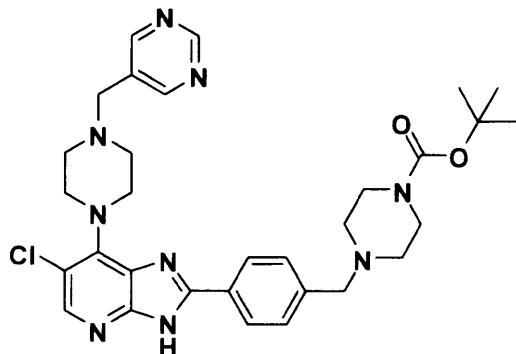
LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.85 min - 436, 438 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン] 30 . ESI-HRMS: 実測: 436.1646, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 436.1653. 40

【0487】

実施例140

tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化228】



10

【0488】

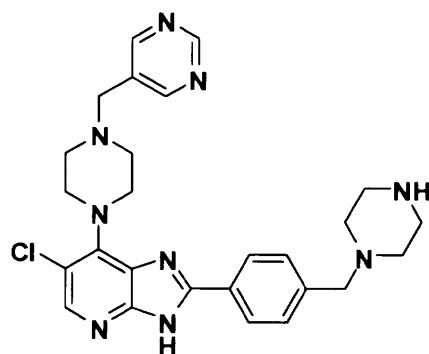
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(25 mg, 0.071 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄(3 eq, 0.21 mmol, 0.21 mL)及びtert-ブチル 4-(4-ホルミルベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.2 eq, 0.085 mmol, 28 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5)による精製により、生成物(19 mg, 44%)を無色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 4.9 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.64 (t, J = 4.4 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.32 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (s, 2H, NCH₂), 3.71 (s, br, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 8.80 (s, 2H, ピリミジン H-4 & H-6), 9.12 (s, 1H, ピリミジン H-2), 13.34 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.65 min - 604, 606 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]
ESI-HRMS: 実測: 604.2919, C₃₁H₃₈CIN₉O₂について算出 (M+H)⁺: 604.2915.

【0489】

実施例141
6-クロロ-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化229】



30

【0490】

これは、(4-(6-ブロモ-7-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタンアミンについてと同じ手順であるが、ここではtert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-7-(4-(ピリミジン-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(15 mg, 0.025 mmol)、TFA(0.2 mL)及びCH₂Cl₂(1 mL)を用いて調製した。同じ精製手順により、所望の生成物(7 mg, 56%)を、淡黄色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 2.32 (s,

40

50

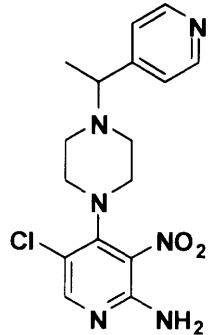
br, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$, 2.64 (s, br, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$, 2.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$, 3.50 (s, 2H, NCH_2), 3.64 (s, 2H, NCH_2), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$, 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H -3 & H -5), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H -5), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H, フェニル H -2 & H -6), 8.80 (s, 2H, ピリミジン H -4 & H -6), 9.12 (s, 1H, ピリミジン H -2); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.90 min - 504, 506 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

【0491】

実施例142

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化230】



10

20

【0492】

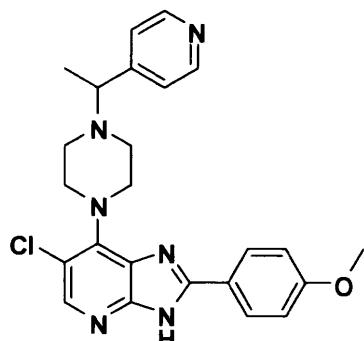
これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(22 mg, 0.106 mmol)、ⁱPrOH (1 mL)、DIPEA (0.2 mL)及び1-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン3 x HCl (1.1 eq, 0.116 mmol, 35 mg)を用いて調製した。上記のようなろ過及び洗浄により、生成物(28 mg, 73%)を黄色固体として得た； ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.42 (s, br, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.53 (s, br, 2H, ピペラジン NCH_2), 3.05 (s, br, 4H, ピペラジン $N(\text{CH}_2)_2$), 3.54 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CHCH_3), 6.94 (s, br, 2H, NH_2), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H -2 & H -6), 8.04 (s, 1H, クロロピリジン H -6), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H -3 & H -5);

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 363, 365 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 363.1336, $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 363.1136.

【0493】

6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化231】



30

40

【0494】

50

これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(1-(ピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(19 mg, 0.052 mmol)、DMF(0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 eq, 0.16 mmol, 0.16 mL)及び4-メトキシベンゼンカルボキサルデヒド(1.1 eq, 0.058 mmol, 8 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(10 mg, 42%)を無色の固体として得た; ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHCH_3), 2.52-2.55 (m, 2H, ピペラジン NCH_2), 2.63-2.66 (m, 2H, ピペラジン NCH_2), 3.58 (q, J = 6.7 Hz, CHCH_3), 3.68 (s, br, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H-2 \& H-6), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H-3 \& H-5), 8.06 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H, メトキシフェニル H-3 \& H-5), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H, ピリジン H-2 \& H-6), 13.30 (s, br, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン NH) ; LC (方法A) - MS (ESI, m/z): Rt = 4.85 min - 449, 451 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 449.1859, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}$ について算出 (M+H)⁺: 449.1857.

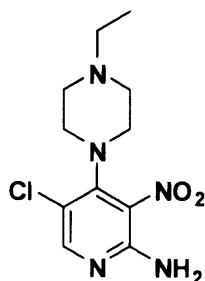
【0495】

実施例143

5-クロロ-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン
【化232】

10

20



【0496】

これは、2-(4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミドについてと同じ手順であるが、ここでは4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(75 mg, 0.36 mmol)、ⁱPrOH(2 mL)、DIPEA(3.5 eq, 1.26 mmol, 0.22 mL)及び1-エチルピペラジン(1.2 eq, 0.43 mmol, 0.05 mL)を用いて調製した。真空濃縮及び分取tgc (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5)による精製により、生成物(32 mg, 31%)を黄色固体として得た;

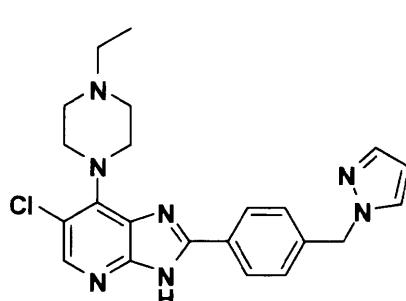
30

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.70 min - 286, 288 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン] . ESI-HRMS: 実測: 286.1072, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$ について算出 (M+H)⁺: 286.1071.

【0497】

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-クロロ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
【化233】

40



50

【0498】

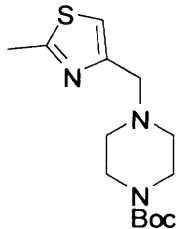
これは、4-(6-ブロモ-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミドについてと同じ手順であるが、ここでは5-クロロ-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(25 mg, 0.087 mmol)、DMF (0.15 mL)、エタノール(0.85 mL)、1M Na₂S₂O₄ (3 eq, 0.26 mmol, 0.26 mL)及び4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ベンズアルデヒド(1.1 eq, 0.096 mmol, 18 mg)を用いて調製した。6時間後に、真空濃縮及び分取tlc (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1)による精製により、生成物(9 mg, 24%)を無色の固体として得た; ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H, NCH₂CH₃), 2.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, NCH₂CH₃), 2.58 (t, br, J = 3.8 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.70 (t, J = 3.9 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 5.42 (s, br, 2H, PhCH₂), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H, ピラゾール H-4), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H, フェニル H-2 & H-6), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ピラゾール H-3又はH-5), 8.10 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン H-5), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H, フェニル H-3 & H-5); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.72 min - 422, 424 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]

【0499】

実施例144

tert-ブチル 4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート
【化234】

20



【0500】

4-(クロロメチル)-2-メチル-チアゾール(0.590 g, 3.18 mmol, 1eq)をDCM (5 mL)に懸濁した。DIPEA (1.39 mL, 7.95 mmol, 2.5 eq)、次いでN-Boc-ピペラジン(1.300 g, 7.0 mmol, 2.2. eq)を滴下した。混合物を35 °Cにて5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、H₂O及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去した。粗生成物を、Biotage SP1システム(DCM/EtOAc; v/v 1:1)でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た(0.940 g, 99%); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (t, 4H, J = 4.5 Hz, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.73 (s, 3H, Me), 3.48 (t, 4H, J = 4.5 Hz, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s, 1H, チアゾール 5-H); LC(方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.96 min - 298 [(M+H)⁺, 100%].

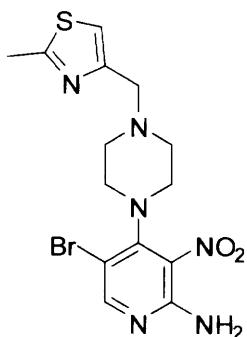
30

【0501】

5-ブロモ-4-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

40

【化235】



10

【0502】

tert-ブチル 4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.00 g, 3.36 mmol, 1.1 eq)を、DCM (12 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (12 mL)を滴下した。この温度で1時間攪拌を継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質を、トルエンと共に沸させ、乾燥した。

LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 0.50 min - 198 [(M+H)⁺, 100%]. この物質の半量(すなわち2-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール; おそらく0.331 g, 1.68 mmol, 0.55 eq)を、ⁱPrOH (3.3 mL)及びDIPEA (1.3 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.390 g, 1.53 mmol, 0.45 eq)を加え、混合物を加熱し、60 °C にて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3 × 3 mL)、冷H₂O (3 × 3 mL)、Et₂O (2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥して表題化合物(0.380 g, 55%)を得た; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.50-2.70 (m, 7H, ピペラジン N(CH₂)₂ 及びMe), 3.07 (brs, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.60 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (brs, 2H, NH₂), 7.29 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.17 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.00 min - 413/415 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン, 100%].

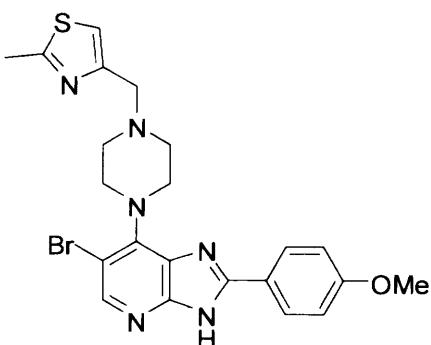
20

【0503】

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化236】

30



40

【0504】

5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.062 g, 0.15 mmol)、エタノール(0.85 mL)、DMF (0.15 mL)及び4-メトキシベンズアルデヒド(0.022 g, 0.165 mmol)の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を60 °C にて17時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣を分取シリカTLCプレートに吸着させ、これをジクロロメタン/メタノール(v/v; 9:1)で溶出した。単離した化合物を、ジクロロメタン中のメタノール(2 ~ 10%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.010 g, 13%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.62-2.73 (m, 4H, ピペラジン

50

$\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.18 (s, 3H, Me), 3.60-3.74 (m, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.00-4.20 (br s, 2H, NCH_2), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.14 min - 499/501 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 499.0916, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_6\text{OS}$ について算出 (M+H)⁺: 499.0915.

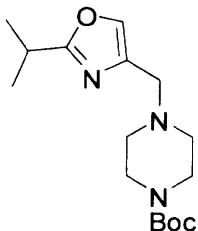
【0505】

実施例145

tert-ブチル 4-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化237】

10



【0506】

4-(クロロメチル)-2-イソプロピルオキサゾール(0.920 g, 5.75 mmol, 1eq)を、DCM (9 mL)に懸濁した。DIPEA (2.5 mL, 14.4 mmol, 2.5 eq)、続いてN-Boc-ピペラジン(2.350 g, 12.6 mmol, 2.2 eq)を滴下した。反応混合物を、35 にて17時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、H₂O及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去した。粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc; v/v 1:1)により精製して、表題化合物(1.760 g, 99%)を得た; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H, ¹Pr-CH₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.45 (br t, $J = 4.8$ Hz, 4H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.07 (m, 1H, ¹Pr-CH), 3.41-3.50 (m, 6H, ピペラジン $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 及び NCH_2), 7.41 (s, 1H, オキサゾール 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.51 min - 310 [(M+H)⁺, 100%].

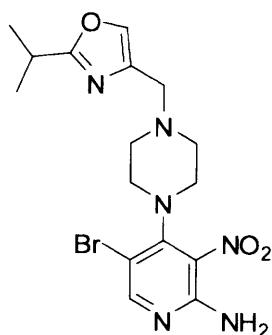
20

【0507】

5-ブロモ-4-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

30

【化238】



40

【0508】

tert-ブチル 4-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.400 g, 1.29 mmol, 1.1 eq)をDCM (5 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (5 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗生成物をトルエンと共に沸させ、乾燥した。得られた2-イソプロピル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)オキサゾール(おそらく0.270 g, 1.29 mmol, 1 eq)を、¹PrOH (2.5 mL)及びDIPEA (1.0 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.300 g, 1.17 mmol, 0.91 eq)を加え、混合物を加熱し、60 にて17時間攪

50

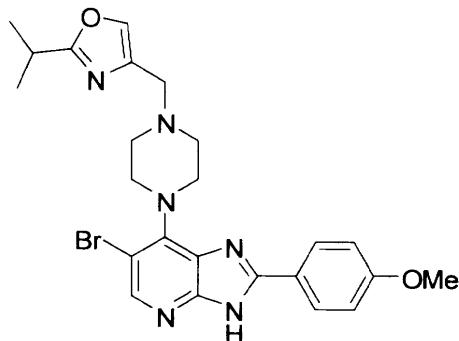
拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3 × 3 mL)、冷H₂O (3 × 3 mL)、Et₂O (2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥して表題化合物を明黄色の固体として得た(0.290 g, 53%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 6H, ⁱPr-CH₃), 2.52-2.64 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.98-3.12 (m, 5H, ピペラジン N(CH₂)₂及びⁱPr-CH), 3.40 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.84 (s, 1H, オキサゾール 5-H), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.46 min - 425/427 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン, 100%].

【0509】

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-イソプロピルオキサゾール

10

【化239】



20

【0510】

5-ブロモ-4-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.070 g, 0.16 mmol)、EtOH (3 mL)及びp-アニスアルデヒド(0.025 g, 0.18 mmol)のEtOH (1 mL)中の混合物に、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.49 mL, 0.49 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて5時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣を分取シリカgelプレートに吸着させ、これをジクロロメタン/酢酸エチル(v/v; 1:1)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として単離した(0.019 g, 23%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H, ⁱPr-CH₃), 2.65 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.05 (m, 1H, ⁱPr-CH), 3.44 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.86 (s, 1H, オキサゾール 5-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.30 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.45 min - 511/514 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 511.1457, C₂₄H₂₈BrN₆O₂について算出 (M+H)⁺: 511.1457.

30

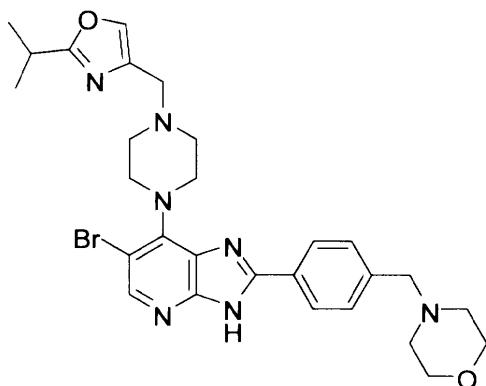
【0511】

実施例146

4-(4-(6-ブロモ-7-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

40

【化240】



10

【0512】

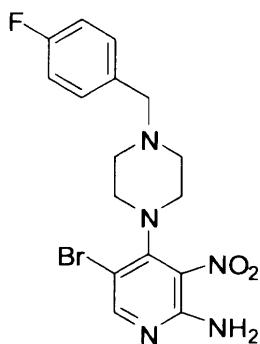
5-ブロモ-4-(4-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.065 g, 0.15 mmol)、EtOH (0.85 mL)、及びDMF (0.15 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(0.040 g, 0.19 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.49 mL, 0.49 mmol)を加えた。反応混合物を、85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣を、酢酸エチル中のメタノール(10~30%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を、エーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として単離した(0.002 g, 2.4%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.27 (d, J = 7 Hz, 6H, ¹Pr-CH₃), 2.38 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 3.05 (m, 1H, ¹Pr-CH), 3.44 (s, 2H, NCH₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.66 (m, 4H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.87 (s, 1H, オキサゾール 5-H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.49 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.43 min - 580/582 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 580.2036, C₂₈H₃₅BrN₇O₂について算出 (M+H)⁺: 580.2035.

20

【0513】

実施例147
5-ブロモ-4-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン 30

【化241】



40

【0514】

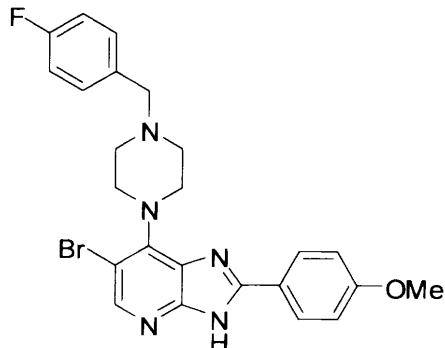
1-(4-フルオロベンジル)ピペラジン(0.160 g, 0.81 mmol, 1.05 eq)を、¹PrOH (8 mL)及びDIPEA (0.72 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.19 g, 0.77 mmol, 1 eq)を加え、反応混合物を加熱し、60 にて17時間攪拌した。混合物をろ過し、¹PrOH (3×3 mL)、Et₂O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を明黄色の固体として得た(0.250 g, 75%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.43-2.55 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.05 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.51 (s, 2H, NC₂), 6.96 (brs, 2H, NH₂), 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.35 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H, ArH), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H). LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.52 50

min - 410/412 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

【0515】

6-ブロモ-7-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化242】



10

【0516】

5-ブロモ-4-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.120 g, 0.30 mmol)及びEtOH (5 mL)の混合物に、EtOH (1.8 mL)中のp-アニスアルデヒド(0.045 g, 0.33 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.9 mL, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中のメタノール(2~10%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として単離した(0.010 g, 7%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.65 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Ar H, C₆H₄-OMe), 7.17 (br t, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-F), 7.40 (br dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-F), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.34 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.58 min - 496/498 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 496.1144, C₂₄H₂₄BrFN₅Oについて算出 (M+H)⁺: 496.1148.

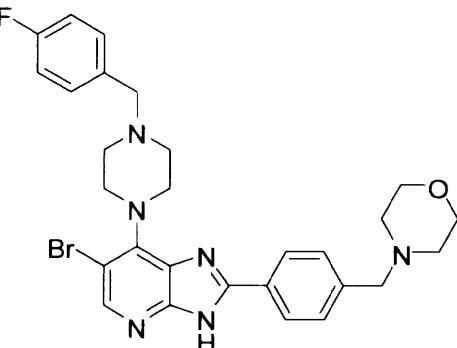
20

【0517】

実施例148

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化243】



30

【0518】

5-ブロモ-4-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.12 g, 0.30 mmol)及びEtOH (5 mL)の混合物に、EtOH (1.8 mL)中の4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(0.068, 0.33 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.9 mL, 0.9 mmol)を加えた。反応混合物を、85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで

40

50

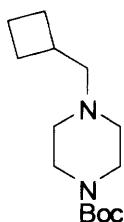
冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中のメタノール(2~10%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.013 g, 7.6%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.38 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.66 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-F), 7.40 (br dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-F), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.33 min - 565/567 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 565.1725, C₂₈H₃₁BrFN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 565.1727.

10

【0519】

実施例149

tert-ブチル 4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート
【化244】



20

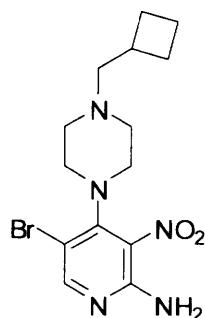
【0520】

プロモメチルシクロブタン(0.200 g, 1.34 mmol, 1eq)を、DCM (2mL)に懸濁した。DIPE A (0.59 mL, 3.35 mmol, 2.5 eq)、続いてN-Boc-ピペラジン(0.550 g, 2.95 mmol, 2.2. eq)を滴下し、反応混合物を35 °Cにて2時間攪拌した。粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc; v/v 1:1)により精製して、表題化合物を得た(0.030 g, 8.8%); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.76-1.96 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.37 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 2.55 (m, 1H, シクロブチル CH), 3.43 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂); GC-MS (Cl, m/z): Rt = 3.77 min - 255 [(M+H)⁺, 100%].

30

【0521】

5-ブロモ-4-(4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン
【化245】



40

【0522】

tert-ブチル 4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.140 g, 0.56 mmol, 1.0 eq)を、DCM (2 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (2 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質を、トルエンと共に沸させて乾燥した。

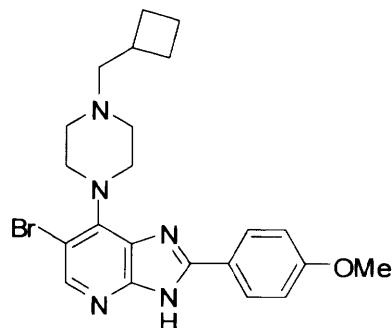
得られた1-(シクロブチルメチル)ピペラジン(おそらく0.086 g, 0.56 mmol, 1 eq)を、ⁱPrOH (0.55 mL)及びDIPEA (0.22 mL)中に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-

50

ニトロピリジン-2-アミン(0.14 g, 0.56 mmol, 1 eq)を加え、反応混合物を加熱し、60にて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3×3 mL)、Et₂O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.093 g, 45%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.73-1.92 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.37 (d, J = 7.0 Hz, 2H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.41-2.54 (m, 5H), 3.02 (m, 4H), 6.95 (s, 2H, NH₂), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.02 min - 370/372 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

【0523】
6-ブロモ-7-(4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン 10

【化246】



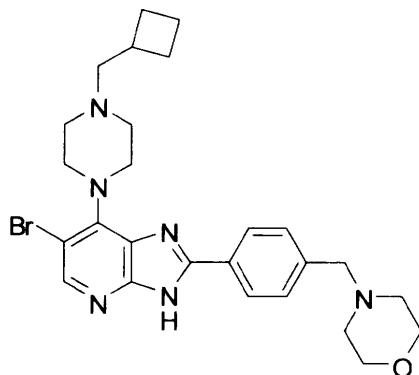
10

20

【0524】
5-ブロモ-4-(4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.036 g, 0.097 mmol)及びEtOH (1 mL)の混合物に、EtOH (1.2 mL)中のp-アニスアルデヒド(0.015 g, 0.11 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.29 mL, 0.29 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中のメタノール(2~10%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.016 g, 37%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.63-1.73 (m, 2H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H, NCH₂), 2.52-2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.62 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.34 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.29 min - 456/458 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 456.1395, C₂₂H₂₇BrN₅Oについて算出 (M+H)⁺: 456.1399.

【0525】
実施例150
4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン 40

【化247】



10

【0526】

5-ブロモ-4-(4-(シクロブチルメチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.046 g, 0.12 mmol)及びEtOH (1.5 mL)の混合物に、EtOH (1.3 mL)中の4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(0.028 g, 0.14 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.37 mL, 0.37 mmol)を加えた。反応混合物を、85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、ジクロロメタン中のメタノール(2~10%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として単離した(0.011 g, 17%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.61-1.74 (m, 2H), 1.76-1.94 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 6H), 2.52-2.61 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.64 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.67 min - 525/527 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 525.1972, C₂₈H₃₁BrFN₆Oについて算出 (M+H)⁺: 525.1977.

20

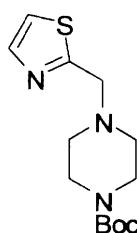
【0527】

実施例151

tert-ブチル 4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【化248】



【0528】

N-Boc-ピペラジン(1.42 g, 7.6 mmol, 1.1 eq)を、1,2-DCE (20 mL)に溶解した。この溶液に、1,2-DCE (4 mL)中の2-チアゾールカルボキサルデヒド(0.780 g, 6.91 mmol, 1 eq)を加え、続いて、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(2.05 g, 9.68 mmol, 1.4 eq)を少しずつ加えた。混合物を室温にて3時間攪拌し、次いで、NaHCO₃の飽和水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去し、粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc; v/v 6:4)により精製して、表題化合物(1.95 g, 100%)を得た; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.54 (t, 4 H, J = 4.7 Hz, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.48 (t, 4H, J = 5.0 Hz, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.89 (s, 2H, NCH₂), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 7.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール 4-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.84 min - 306 [(M+Na)⁺, 100%].

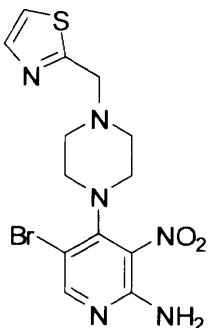
40

50

【0529】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化249】



10

【0530】

tert-ブチル 4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.900 g, 3.18 mmol, 1.0 eq)を、DCM (10 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (10 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質を、トルエンと共に沸させて乾燥した。

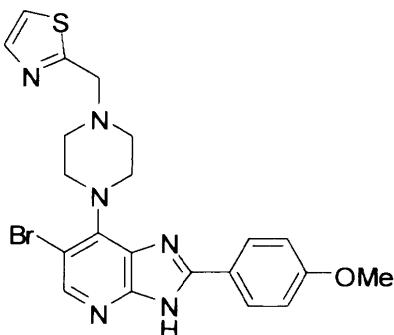
得られた2-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール(おそらく0.580 g, 3.18 mmol, 1 eq)を、ⁱPrOH (3.1 mL)及びDIPEA (2.2 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.800 g, 3.18 mmol, 1 eq)を加え、反応混合物を加熱して、65 にて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3 × 3 mL)、Et₂O (2 × 3 mL)で洗浄して、表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.750 g, 59 %); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.09 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.90 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 7.72 (d, J = 3.0 Hz, 1H, チアゾール 4-H), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.90 mins - 399/401 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

20

【0531】

2-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール

【化250】



40

【0532】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.072 g, 0.18 mmol)及びEtOH (2 mL)の混合物に、EtOH (2 mL)中のp-アニスアルデヒド(0.079 g, 0.20 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.54 mL, 0.54 mmol)を加えた、反応混合物を、85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.022 g, 25%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.75 (m, 4

50

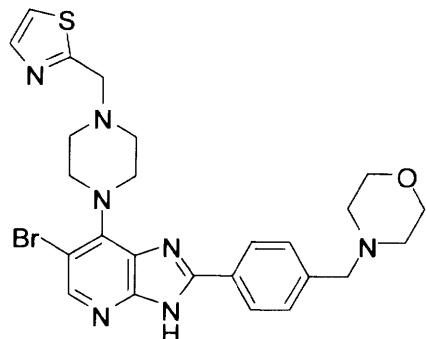
H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.65-3.73 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.95 (s, 2H, NCH₂), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H, チアゾール 4-H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.21 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.36 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 4.10 min - 485/487 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 485.0759, C₂₁H₂₂BrN₆OSについて算出 (M+H)⁺: 485.0748.

【0533】

実施例152

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン 10

【化251】



20

【0534】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.088 g, 0.22 mmol)及びEtOH (2.5 mL)の混合物に、EtOH (2.5 mL)中の4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.045 g, 0.24 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.66 mL, 0.66 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物を固体として得た(0.049 g, 40%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.33-2.43 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H, NCH₂), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H, チアゾール 4-H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.49 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.37 min - 554/556 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 554.1341, C₂₅H₂₉BrN₇OSについて算出 (M+H)⁺: 554.1338.

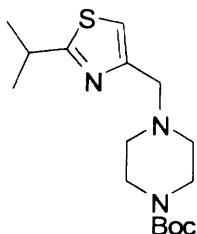
30

【0535】

実施例153

tert-ブチル 4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート 40

【化252】



50

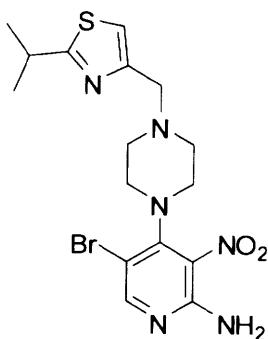
【0536】

4-(クロロメチル)-2-イソプロピル-チアゾール(0.500 g, 2.85 mmol, 1eq)を、DCM (4.5 mL)に懸濁した。DIPEA (1.24 mL, 7.1 mmol, 2.5 eq)、続いてN-Boc-ピペラジン(1.170 g, 6.3 mmol, 2.2. eq)を滴下した。反応混合物を、35 にて5時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、H₂O及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去した。粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc; v/v 1:1)により精製して、表題化合物を透明な油として得た(0.600 g, 65%); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H, ¹Pr-CH₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47 (br t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.34 (m, 1H, ¹Pr-CH), 3.6 (br t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.66 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 1H, チアゾール 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.80 min - 326 [(M+H)⁺, 100%].

【0537】

5-ブロモ-4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化253】



10

20

【0538】

tert-ブチル 4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.380 g, 1.15 mmol, 1.0 eq)を、DCM (3.6 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (3.6 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質を、トルエンと共に沸させ、乾燥した。得られた2-イソプロピル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール(おそらく0.260 g, 1.15 mmol, 1.1 eq)を、¹PrOH (3.5 mL)及びDIPEA (0.9 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.270 g, 1.05 mmol, 1 eq)を加え、反応混合物を加熱し、65 にて17時間攪拌した。混合物をろ過し、¹PrOH (3×3 mL)、Et₂O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.300 g, 59%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H, ¹Pr-CH₃), 2.53-2.65 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.20-3.33 (m, 1H, ¹Pr-CH), 3.61 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.31 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.81 min - 441/443 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン, 100%. 30

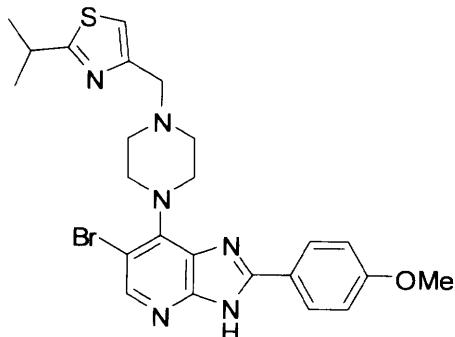
30

40

【0539】

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-イソプロピルチアゾール

【化254】



10

【0540】

5-ブロモ-4-(4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.066 g, 0.15 mmol)、EtOH(2.6 mL)及びDMF(0.35 mL)の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.023 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を、85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH(v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物を固体として得た(0.019 g, 24%); ¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): 1.33(d, J = 7.0 Hz, 6H, ¹Pr-CH₃), 2.68(m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.22-3.34(m, 1H), 3.62-3.70(m, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂及びNCH₂), 3.84(s, 3H, OMe), 7.10(d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 7.35(s, 1H, チアゾール 5-H), 8.14(d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄-OMe), 8.20(s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.33(br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC(方法B) - MS(ESI, m/z) 3.71 min - 527/529 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 527.1232, C₂₄H₂₈BrN₆OSについて算出 (M+H)⁺: 527.1229.

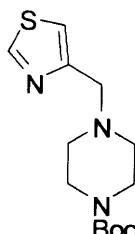
【0541】

実施例154

tert-ブチル 4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化255】

30



【0542】

4-(クロロメチル)チアゾール(0.500 g, 2.94 mmol, 1eq)を、DCM(4.6 mL)に懸濁した。DIPEA(1.28 mL, 7.35 mmol, 2.5 eq)、続いてN-Boc-ピペラジン(1.200 g, 6.47 mmol, 2.2 eq)を滴下した。混合物を35 °Cにて5時間攪拌し、EtOAcで希釈し、H₂O及び塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去した。粗生成物を、Biotage S P1システムでのカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc; v/v 1:1)により溶出して、表題化合物を透明な油として得た(0.160 g, 19%); ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): 1.46(s, 9H, C(CH₃)₃), 2.47(br t, J = 4.2 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.46(br t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.75(s, 2H, NCH₂), 7.20(s, 1H, チアゾール 5-H), 8.79(s, 1H, チアゾール 2-H); LC(方法B) - MS(ESI, m/z): Rt = 1.80 min - 284 [(M+H)⁺, 100%].

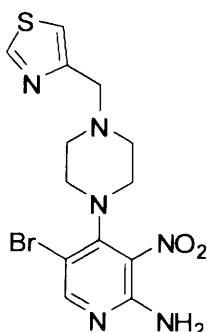
【0543】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-ア

50

ミニ

【化 2 5 6 】



10

【 0 5 4 4 】

tert-ブチル 4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.160 g, 0.56 mmol, 1.0 eq)を、DCM (1.8 mL)に溶解し、反応混合物を、氷水浴で冷却した後に、TFA (1.8 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。得られた4-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール(おそらく0.10 g, 0.56 mmol, 1.1 eq)を、ⁱPrOH (0.55 mL)及びDIPEA (0.22 mL)に懸濁した。この溶液に、5-プロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.130 g, 0.51 mmol, 1 eq)を加え、反応混合物を加熱して、65 °C にて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3×3 mL)、Et₂O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.120 g, 55%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.72 (s, 2H, NCH₂), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.54 (br d, 1H, J = 1.2 Hz, チアゾール 5-H), 8.15 (s, 1H, ピリジン 6-H), 9.04 (d, 1H, J = 1.7 Hz, チアゾール 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.83 min - 398/400 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン, 100%].

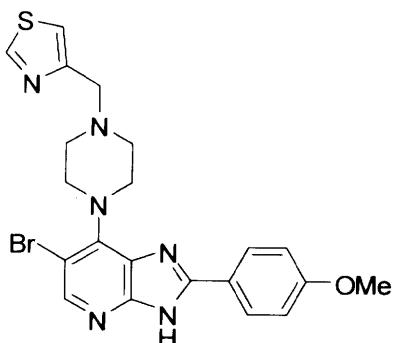
20

〔 0 5 4 5 〕

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール

【化 2 5 7】

30



40

【 0 5 4 6 】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.045 g, 0.11 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.017 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.33 mL, 0.33 mmol)を加えた。反応混合物を、85 °C にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v 96:4)で溶出して、表題化合物を、白色固体として得た(0.026 g, 49%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 2.64-2.72 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61-3.70 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.77 (br s, 2H, NCH₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.58 (d, J = 2.0 Hz,

50

1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, チアゾール 2-H), 13.33 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.07 min - 485/487 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 485.0759, $C_{21}H_{22}BrN_6OS$ について算出 (M+H)⁺: 485.0742.

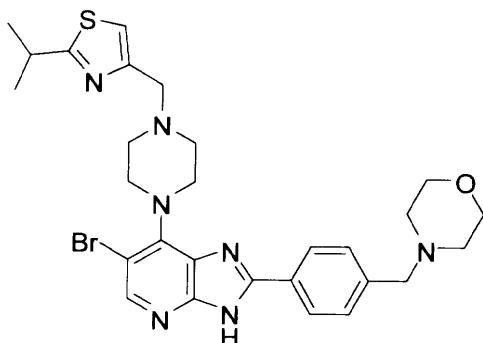
【0547】

実施例155

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化258】

10



20

【0548】

5-ブロモ-4-(4-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.066 g, 0.15 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.034 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を、85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物を固体として得た(0.035 g, 39%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, ⁱPr-CH₃), 2.34-2.42 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.62-3.70 (m, 6H), 7.35 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.55 min - 596/598 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 596.18.07, $C_{28}H_{35}BrN_7OS$ について算出 (M+H)⁺: 596.1793.

30

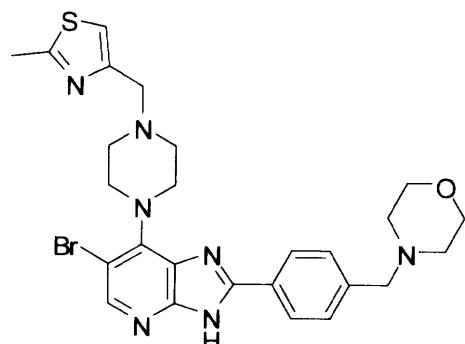
【0549】

実施例156

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化259】

40



50

【0550】

5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.062 g, 0.15 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.034 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.024 g, 29%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.33-2.42 (m, 4H), 2.62-2.71 (m, 7H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.62-3.74 (m, 6H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.51 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.12 min - 568/570 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 568.1504, C₂₆H₃₁N₇BrOSについて算出 (M+H)⁺: 568.1494.

【0551】

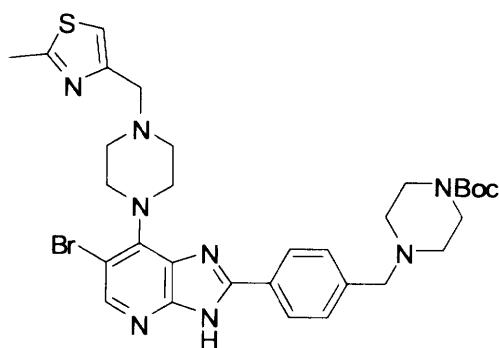
実施例157

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化260】

10

20



【0552】

30

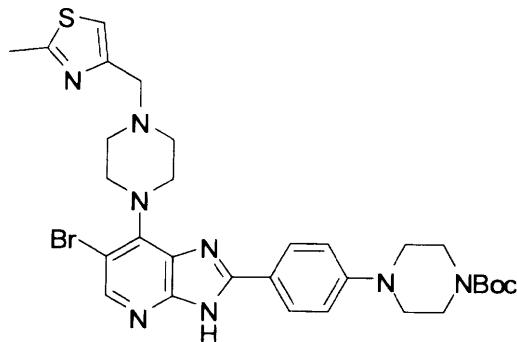
5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.062 g, 0.15 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、tert-ブチル-4-(4-ホルミルベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.050 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物を固体として得た(0.033 g, 33%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.72 (m, 7H), 3.28-3.36 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.67 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.76 min - 667/669 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 667.2190, C₃₁H₄₀BrN₈O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 667.2178.

【0553】

実施例158

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化261】



10

【0554】

5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.062 g, 0.15 mmol)の、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)中の混合物に、tert-ブチル 4-(4-ホルミルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.044 g, 0.165 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v 96:4)で溶出し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.043 g, 47%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.61-2.70 (m, 7H), 3.22-3.31 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.22 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 4.01 min - 653/655 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 653.2022, C₃₀H₃₈BrN₈O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 653.2019.

20

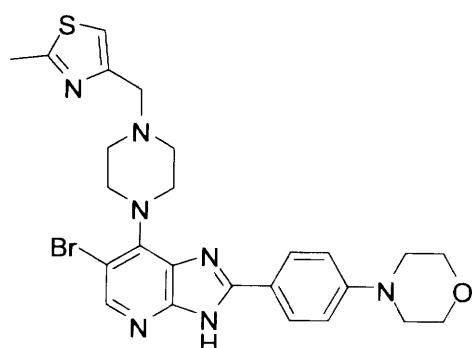
【0555】

実施例159

4-(4-(6-ブロモ-7-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)モルホリン

30

【化262】



40

【0556】

5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.041 g, 0.10 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-モルホリン-4-イル-ベンズアルデヒド(0.021 g, 0.11 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.30 mL, 0.3 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物を固体として得た(0.017 g, 30%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.63-2.70 (m, 7H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 3.76 (m, 4H), 7.07 (d,

50

$J = 9.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.31 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.22 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.29 min - 554/556 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 554.1345, $C_{25}H_{29}BrN_7OS$ について算出 (M+H)⁺: 554.1338.

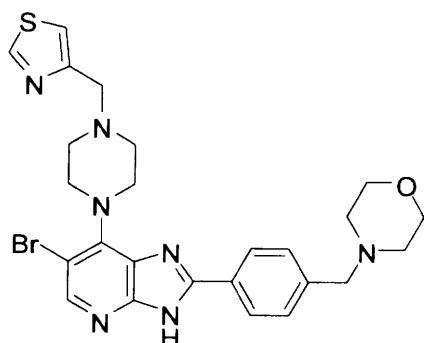
【0557】

実施例160

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化263】

10



20

【0558】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.045 g, 0.11 mmol)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.12 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.33 mL, 0.33 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.012 g, 20%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.33 - 2.43 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, チアゾール 2-H), 13.46 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 1.95 min - 554/556 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 554.1338, $C_{25}H_{29}N_7OSBr$ について算出 (M+H)⁺: 554.1339.

【0559】

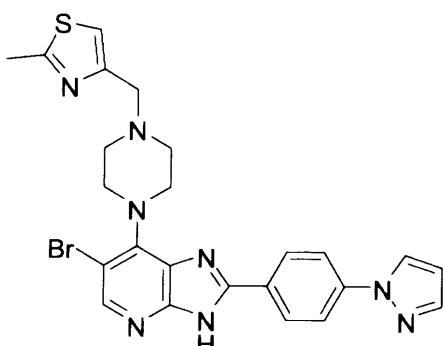
実施例161

4-((4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化264】

30

40



50

【0560】

5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.050 g, 0.12 mmol)、EtOH (2.3 mL)及びDMF (0.2 mL)の混合物に、4-(1H-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(0.023 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.36 mL, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH v/v 96:4で溶出して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.016 g, 25%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.63-2.71 (m, 7H), 3.65 (s, 2H, NCH₂), 3.66-3.72 (m, 4H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.33 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.25 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 13.54 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.41 min - 535/537 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 535.1028, C₂₄H₂₄BrN₈Sについて算出 (M+H)⁺: 535.1039.

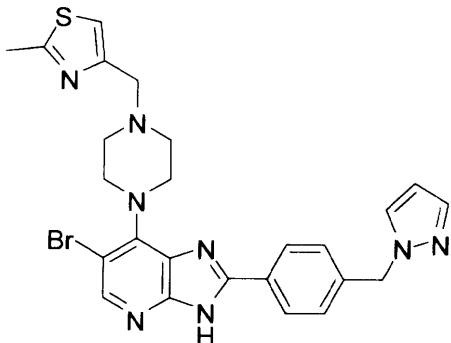
【0561】

実施例162

4-((4-(2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化265】

20



30

【0562】

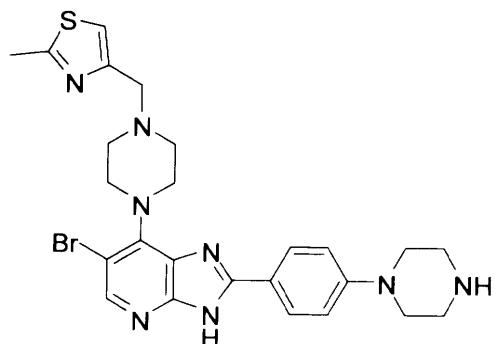
5-ブロモ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.050 g, 0.12 mmol)、EtOH (2.3 mL)及びDMF (0.2 mL)の混合物に、4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンズアルデヒド(0.025 g, 0.13 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.36 mL, 0.36 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 96:4)で溶出した。表題化合物を、エーテルでの粉碎後に、白色固体として得た(0.033 g, 49%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.62-2.70 (m, 7H), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.65-3.70 (m, 4H), 5.42 (s, 2H, NCH₂), 6.30 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.49 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.17 min - 549/551 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 549.1176, C₂₅H₂₆N₈SBrについて算出 (M+H)⁺: 549.1185.

【0563】

実施例163

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化266】



10

【0564】

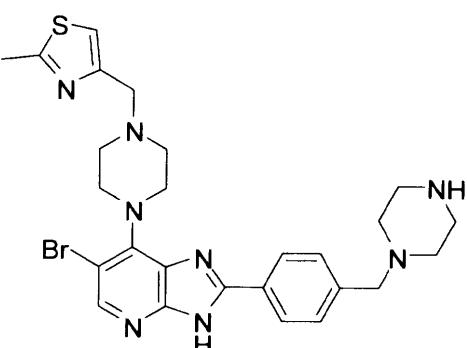
tert-ブチル-4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.022 g, 0.033 mmol)を、DCM (2.0 mL)に懸濁し、混合物を氷浴で冷却した。TFA (0.5 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物をSCXカラム(5 g)に通し、ろ液を回収し、溶媒を真空除去して、表題化合物を固体として得た(0.016 g, 86%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.61-2.70 (m, 7H), 2.81-2.89 (m, 4H), 3.15-3.22 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 6H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.17 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.23 min - 553/555 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 553.1522, C₂₅H₃₀BrN₈Sについて算出 (M+H)⁺: 553.1498.

20

【0565】

実施例164
4-((4-(6-ブロモ-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化267】



30

【0566】

tert-ブチル-4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.022 g, 0.033 mmol)を、DCM (2.0 mL)に懸濁し、混合物を氷浴で冷却した。TFA (0.5 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物をSCXカラム(5 g)に通し、メタノールで洗浄し、次いで、メタノール中のアンモニア(0.2M)で溶出した。ろ液を回収し、溶媒を真空除去して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.017 g, 91%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.26-2.36 (m, 4H), 2.61-2.75 (m, 11H), 3.50 (s, 2H, NCH₂), 3.61-3.70 (m, 6H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.13 (d, J = 8.05 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.19 min - 567/569 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 567.1634, C₂₆H₃₂N₈SBrについて算出 (M+H)⁺: 567.1654.

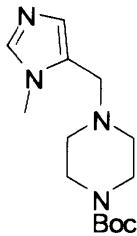
40

【0567】

50

実施例165

tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート
【化268】



10

【0568】

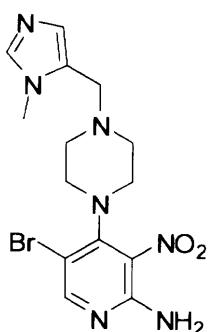
N-Boc-ピペラジン(0.930 g, 5.0 mmol, 1.1 eq)を、1,2-DCE(14 mL)に溶解した。この溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサルデヒド(0.500 g, 4.54 mmol, 1 eq)を加え、続いて、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.35 g, 6.36 mmol, 1.4 eq)を少しづつ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去した。混合物を、18 mLのDCMに再溶解し、PS-イソシアネート(2 g, ローディング: 1.58 mmol / g)の存在下で一晩、穏やかに攪拌した。混合物をろ過し、樹脂をDCM(2 × 10 mL)で洗浄した。溶媒を真空除去し、得られた混合物を、ジクロロメタン中のメタノール(2~10%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(0.280 g, 22%)を得た; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.28-2.40 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.38 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.44 (s, 2H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.87 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 7.40 (s, 1H, イミダゾール 2-H); GC-MS (Cl, m/z): Rt = 4.89 min - 281 [(M+H)⁺, 100%].

20

【0569】

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化269】



30

【0570】

tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.150 g, 0.54 mmol, 1.1 eq)を、DCM(1.7 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA(1.7 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続し、溶媒を真空除去した。得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。得られた1-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン(おそらく0.097 g, 0.54 mmol, 1 eq)を、¹PrOH(1.6 mL)及びDIPEA(0.42 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.120 g, 0.49 mmol, 1 eq)を加え、混合物を加熱し、65 °Cにて17時間攪拌した。混合物をろ過し、¹PrOH(3 × 3 mL)、Et₂O(2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.070 g, 33%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 3.03 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.49 (s, 2H, NCH₂), 3.62 (s, 3H, イミダゾール

40

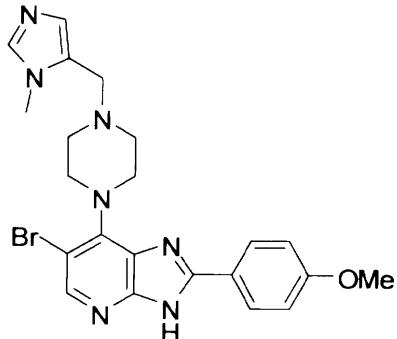
50

Me), 6.76 (s, 1H, イミダゾール H-4), 6.96 (s, 2H, NH₂), 7.54 (s, 1H, イミダゾール H-2), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.56 min - 396/398 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

【0571】

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化270】



10

【0572】

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.030 g, 0.076 mmol, 1 eq)、EtOH (1.95 mL) 及びDMF (0.29 mL) の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.011 g, 0.083 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.23 mL, 0.23 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94: 6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、固体として得た(0.009 g, 23%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.55-2.62 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.60-3.66 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.68 (s, 3H, イミダゾール Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.80 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.35 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.78 min - 482/484 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 482.1295, C₂₂H₂₅BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 482.1304.

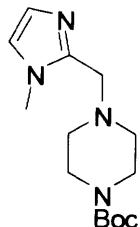
20

【0573】

実施例166

tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化271】



40

【0574】

N-Boc-ピペラジン(0.930 g, 5.0 mmol, 1.1 eq)を、1,2-DCE (14 mL)に溶解した。この溶液に、1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド(0.50 g, 4.54 mmol, 1 eq)を加え、続いて、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.350 g, 6.36 mmol, 1.4 eq)を少しづつ加えた。混合物を、室温にて4時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。

50

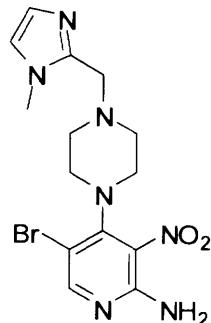
有機層を乾燥し($MgSO_4$)、溶媒を真空除去した。粗混合物を、18 mLのDCMに再溶解し、PS-イソシアネート(2 g, ローディング: 1.58 mmol/g)の存在下で一晩、穏やかに攪拌した。混合物をろ過し、樹脂をDCM (2×10 mL)で洗浄した。溶媒を真空除去し、得られた混合物を、ジクロロメタン中のメタノール(1~8%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を、オフホワイトの固体として得た(0.450 g, 32%); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.30-2.40 (m, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.30-3.38 (m, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.66 (s, 2H, NCH_2), 3.67 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.81 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 6.90 (s, 1H, イミダゾール 5-H); GC-MS (ESI, m/z): R_t = 4.62 min, 281.1 - [($M+H$)⁺, 100%].

【0575】

10

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化272】



20

【0576】

tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.500 g, 1.78 mmol, 1.1 eq)を、DCM (5.6 mL)に溶解し、混合物を、氷水浴で冷却した後に、TFA (5.6 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。

得られた1-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン(おそらく0.320 g, 1.78 mmol, 1 eq)を、 iPrOH (5.4 mL)及びDIPEA (1.4 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.400 g, 1.62 mmol, 1 eq)を加え、混合物を加熱し、65 °Cにて17時間攪拌した。混合物をろ過し、 iPrOH (3×6 mL)、 Et_2O (2×6 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を、明黄色の粉末として得た(0.370 g, 51%); 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): 2.97-3.08 (br s, 4H, ピペラジン $N(CH_2)_2$), 3.57 (s, 2H, NCH_2), 3.66 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.75 (s, 1H, イミダゾール H-4), 6.96 (s, 2H, NH_2), 7.08 (s, 1H, イミダゾール H-5), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): R_t = 2.07 min - 396/398 [($M+H$)⁺], Br 同位体パターン, 100%].

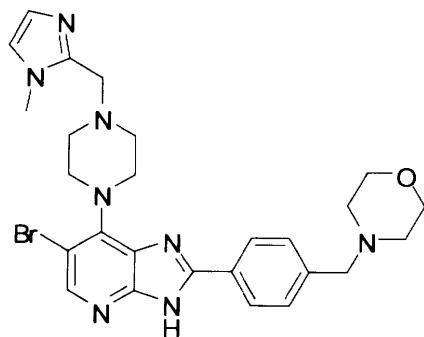
【0577】

30

4-(4-(6-ブロモ-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

40

【化273】



10

【0578】

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.105 g, 0.26 mmol, 1 eq)の、EtOH (6 mL)及びDMF (0.9 mL)中の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.060 g, 0.29 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.78 mL, 0.78 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に固体として得た(0.027 g, 18%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.34-2.42 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 4H), 3.53 (s, 2H, モルホリノ N(CH₂)₂), 3.56-3.68 (m, 10H), 3.72 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H, イミダゾール 4-H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H, イミダゾール 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.23 min - 551/553 [(M+H⁺), B^r 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 551.1884, C₂₆H₃₂BrN₈Oについて算出 (M+H)⁺: 551.1882.

20

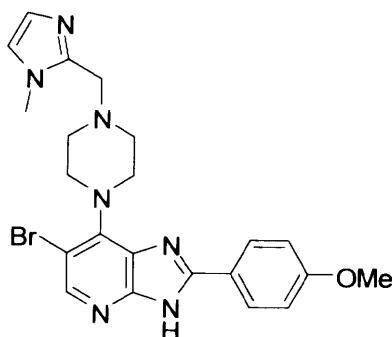
【0579】

実施例167

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

30

【化274】



40

【0580】

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.035 g, 0.088 mmol, 1 eq)、EtOH (2 mL)及びDMF (0.3 mL)の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.013 g, 0.097 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.26 mL, 0.26 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、暗黄色の固体として得

50

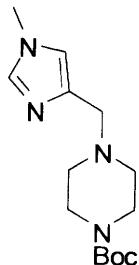
た(0.009 g, 21%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.55-2.63 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.58-3.67 (m, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂及びNCH₂), 3.72 (s, 3H, イミダゾール Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 6.77 (d, 1H, J = 1.0 Hz, イミダゾール 4-H), 7.07-7.13 (m, 3H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.34 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.33 m in - 482/484 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 482.1297, C₂₂H₂₅BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 482.1304.

【0581】

実施例168

tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート 10

【化275】



20

【0582】

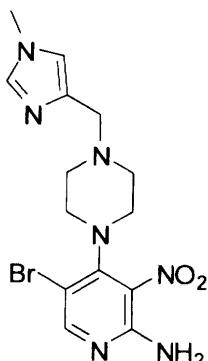
N-Boc-ピペラジン(0.470 g, 2.50 mmol, 1.1 eq)を、DCM (6.2 mL)に溶解した。この溶液に、1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサルデヒド(0.250 g, 2.27 mmol, 1 eq)、続いて、クロロチタニウムトリイソプロポキシド(1.19 mL, 5.0 mmol, 2.2 eq)を加えた。得られた溶液を、室温にて10分間攪拌した後に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(2.40 g, 11.3 mmol, 5 eq)を加えた。混合物を、室温にて17時間攪拌し、EtOAc (12 mL)で希釈した。次いで、これをアンモニア(35%水溶液, 6 mL)に加え、得られた混合物をろ過し、EtOAcで洗浄した。有機層をH₂Oで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去した。粗物質を、ジクロロメタン中のメタノール(1~8%)で溶出するBiotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を、透明な油として得た(0.390 g, 62%); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.48 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.52 (s, 2H, NCH₂), 3.66 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.80 (s, 1H, イミダゾール 5-H), 7.38 (s, 1H, イミダゾール 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 281 [(M+H⁺)].

30

【0583】

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化276】



40

【0584】

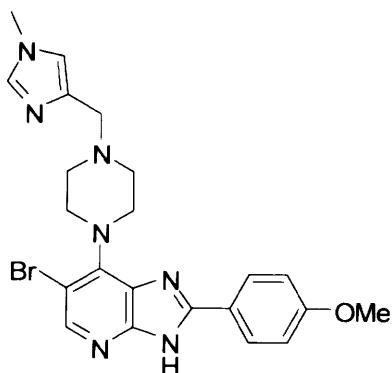
50

tert-ブチル 4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.130 g, 0.46 mmol, 1.1 eq)を、DCM (1.45 mL)に溶解し、混合物を氷水浴で冷却した後に、TFA (1.45 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。得られた1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン(おそらく0.083 g, 0.46 mmol, 1 eq)を、¹PrOH (1.4 mL)及びDIPEA (0.35 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.100 g, 0.42 mmol, 1 eq)を加え、混合物を加熱し、65 °Cにて17時間攪拌した。混合物をろ過し、¹PrOH (3×3 mL)、Et₂O (2×3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を、明黄色の粉末として得た(0.085 g, 47 %); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.50-2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.03 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.39 (s, 2H, NCH₂), 3.60 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.95 (s)及び6.97 (s), (3H, NH₂及び6-H), 7.46 (s, 1H), 8.14 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.25 min - 396/398 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

【0585】

6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化277】



【0586】

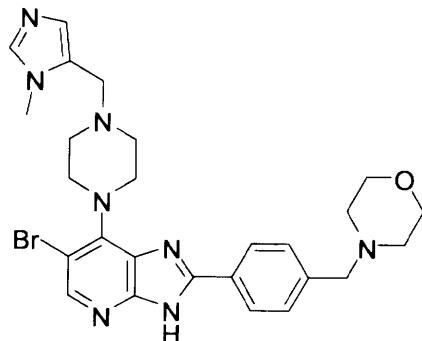
5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.035 g, 0.088 mmol, 1 eq)、EtOH (2 mL)及びDMF (0.3 mL)の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.013 g, 0.097 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.26 mL, 0.26 mmol)を加えた。反応混合物を65 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、固体として得た(0.011 g, 26%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.59-2.68 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.43 (s, 2H, NCH₂), 3.60-3.66 (m, 7H, ピペラジン N(CH₂)₂及びイミダゾール Me), 3.84 (s, 3H, OMe), 7.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H, イミダゾール 5-H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H, イミダゾール 2-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.19 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.34 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.87 min - 482/484 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]; ESI-HRMS: 実測: 482.1300, C₂₂H₂₅BrN₇Oについて算出 (M+H)⁺: 482.1304.

【0587】

実施例169

4-(4-(6-ブロモ-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化278】



10

【0588】

5-ブロモ-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.030 g, 0.076 mmol, 1 eq)、EtOH (1.95 mL) 及びDMF (0.29 mL) の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド(0.017 g, 0.083 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.23 mL, 0.23 mmol)を加えた。反応混合物を85 °C にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.005 g, 14.7%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.35-2.41 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 4H), 3.52-3.55 (2s, 4H, 2NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.62-3.67 (m, 4H), 3.68 (m, 3H, イミダゾール Me), 6.80 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.79 min - 551/553 [(M+H)⁺]、Br 同位体パターン, 100%; ESI-HRMS: 実測: 551.1882, C₂₆H₃₂N₈OBr について算出 (M+H)⁺: 551.1882.

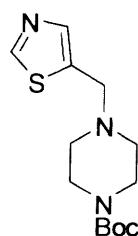
【0589】

実施例170

tert-ブチル 4-(チアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【化279】



【0590】

N-Boc-ピペラジン(0.900 g, 4.86 mmol, 1.1 eq)を、1,2-DCE (12 mL) に溶解した。この溶液に、1,2-DCE (2 mL) 中の5-チアゾールカルボキサルデヒド(0.500 g, 4.42 mmol, 1 eq)を加え、続いて、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.310 g, 6.19 mmol, 1.4 eq)を少しずつ加えた。反応混合物を、室温にて17時間攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空除去し、粗生成物を、Biotage SP1システムでのカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc; v/v 1:1)で精製して、表題化合物を淡黄色の油として得た(0.640 g, 51%); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.43 (t, J = 4.5 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 7.72 (s, 1H, チアゾール 4-H), 8.76 (s, 1H, チアゾール 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.04 min - 284 [(M+H)⁺, 100%].

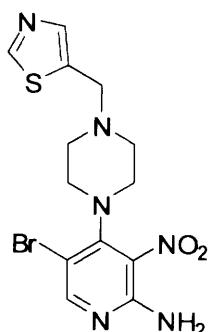
40

【0591】

50

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化280】



10

【0592】

tert-ブチル 4-(チアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.350 g, 1.23 mmol, 1.1 eq)を、DCM (3.9 mL)に溶解し、混合物を、氷水浴で冷却した後に、TFA (3.9 mL)を滴下した。攪拌を、この温度で1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。得られた5-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール(おそらく0.230 g, 1.23 mmol, 1 eq)を、ⁱPrOH (2.4 mL)及びDIPEA (0.70 mL)に懸濁した。この溶液に、5-ブロモ-4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.280 g, 1.12 mmol, 1 eq)を加え、混合物を加熱し、65 °Cにて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3 × 3 mL)、Et₂O (2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.330 g, 67 %); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.51-2.58 (br s, 4H, ピペラジン N(C₂H₅)₂), 3.01-3.10 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.82 (s, 2H, NCH₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.78 (s, 1H, チアゾール 4-H), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H), 9.03 (s, 1H, チアゾール 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.17 min - 399/401 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

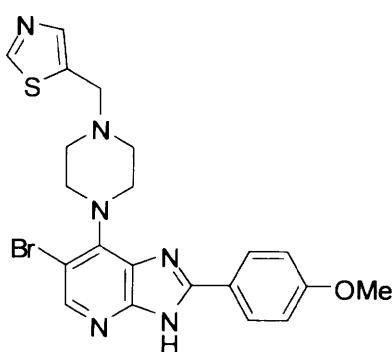
20

【0593】

5-((4-(6-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール

30

【化281】



40

【0594】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.060 g, 0.15 mmol, 1 eq)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、p-アニスアルデヒド(0.022 g, 0.165 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、オフホワイトの固体として得た(0.02 g, 27%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.61-2.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.61-3.69 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.98 (s, 2H, NH₂), 7.78 (s, 1H, チアゾール 4-H), 8.16 (s, 1H, ピリジン 6-H), 9.03 (s, 1H, チアゾール 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.17 min - 399/401 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%].

50

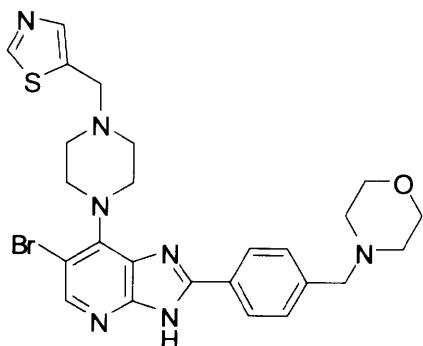
.67 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 2H, NCH₂), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.82 (s, 1H, チアゾール 4-H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.20 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.05 (s, 1H, チアゾール 2-H), 13.20-13.50 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 3.34 min - 485/487 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 485.0760, C₂₁H₂₂BrN₆OSについて算出 (M+H)⁺: 485.0759.

【0595】

実施例171

4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(チアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン 10

【化282】



10

20

【0596】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (0.030 g, 0.076 mmol, 1 eq)、EtOH (1.95 mL) 及びDMF (0.29 mL) の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド (0.017 g, 0.083 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.23 mL, 0.23 mmol) を加えた。反応混合物を 85 にて 24 時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM 及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6) で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、固体として得た (0.022 g, 26%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.35-2.41 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 4H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.87 (s, 2H, NCH₂), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.82 (s, 1H, チアゾール H-4), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.24 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.05 (s, 1H, チアゾール H-2), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.10 min - 554/556 [(M+H⁺), Br 同位体パターン, 100%]. ESI-HRMS: 実測: 554.1342, C₂₅H₂₉BrN₇OSについて算出 (M+H)⁺: 554.1338.

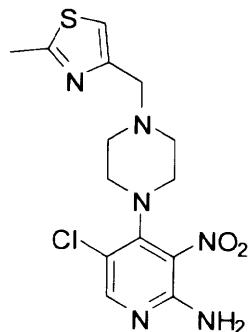
30

【0597】

実施例172

5-クロロ-4-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン 40

【化283】



10

【0598】

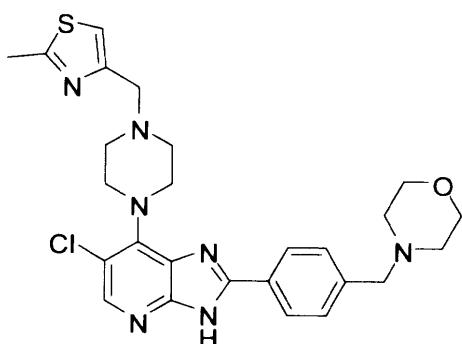
tert-ブチル 4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.380 g, 1.28 mmol, 1.1 eq)を、DCM (4 mL)に溶解し、混合物を、氷水浴で冷却した後に、TFA (4 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。2-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール (おそらく0.250 g, 1.28 mmol, 1.1 eq)を、ⁱPrOH (3.9 mL)及びDIPEA (1 mL)に懸濁した。この溶液に、4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン (0.240 g, 1.16 mmol, 1 eq)を加え、混合物を加熱し、65 °Cにて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3 × 3 mL)、Et₂O (2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を、明黄色の粉末として得た (0.210 g, 44%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.52-2.59 (m, 4H, ピペラジン N(C₂H₅)₂), 2.63 (s, 3H, チアゾール Me), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.59 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (s, 2H, NH₂), 7.28 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.05 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.06 min - 369/371 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン].

20

【0599】

4-(4-(6-クロロ-7-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化284】



30

【0600】

5-クロロ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン (0.06 g, 0.19 mmol, 1 eq)、EtOH (3.3 mL)及びDMF (0.44 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)-ベンズアルデヒド (0.043 g, 0.21 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液 (1M; 0.57 mL, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た (0.018 g, 18%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.35-2.42 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 7H), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.68-3.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.10

40

50

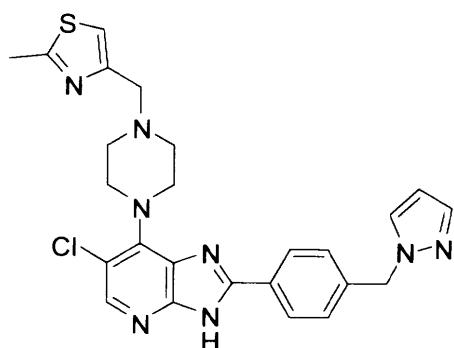
(s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 13.43 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.25 min - 524/526 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 524.1999, $C_{26}H_{31}ClN_7$ OSについて算出 (M+H)⁺: 524.1999;

【0601】

実施例173

4-((4-((2-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化285】



10

【0602】

5-クロロ-4-((4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.060 g, 0.19 mmol)、EtOH (3.3 mL)及びDMF (0.44 mL)の混合物に、4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンズアルデヒド(0.039 g, 0.21 mmol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.57 mL, 0.57 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、オフホワイトの固体として得た(0.036 g, 37%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.62-2.69 (m, 7H), 3.63 (s, 2H, NCH₂), 3.66-3.74 (m, 4H), 5.42 (s, 2H, NCH₂), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 3H, 2ArH及びイミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 13.46 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.16 min - 505/507 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 505.1687, $C_{25}H_{26}N_8SCl$ について算出 (M+H)⁺: 505.1690.

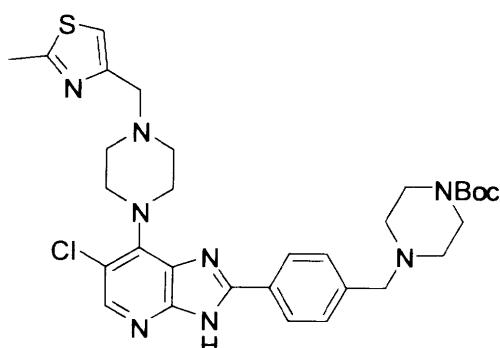
20

【0603】

実施例174

tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-7-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化286】



30

【0604】

40

50

5-クロロ-4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.028 g, 0.076 mmol)、EtOH (1.3 mL) 及びDMF (0.18 mL) の混合物に、tert-ブチル-4-(4-ホルミルベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.025 g, 0.083 mol)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.23 mL, 0.23 mmol)を加えた。反応混合物を85 °C にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出して、表題化合物を、固体として得た(0.009 g, 18 %); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.70 (m, 7H), 3.29-3.35 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.67-3.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.10 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 13.44 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.66 min - 623/625 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 623.2680, C₃₁H₄₀CIN₈O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 623.2683.

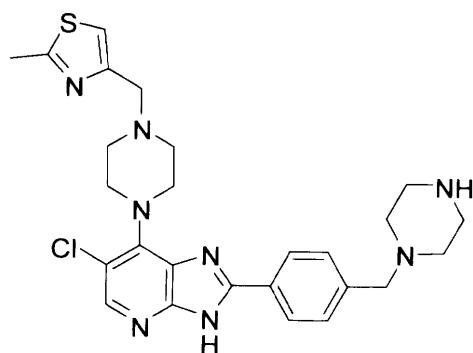
【0605】

実施例175

4-((4-(6-クロロ-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)-2-メチルチアゾール

【化287】

10



20

【0606】

30

tert-ブチル 4-((4-(6-クロロ-2-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.009 g, 0.036 mmol)を、DCM (1.0 mL) に懸濁し、混合物を氷浴で冷却した。TFA (0.3 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を、SCXカラム(2 g)に通し、メタノールで洗浄し、さらにアンモニア(35%水溶液, 0.2M)で溶出した。ろ液を回収し、溶媒を真空除去して、表題化合物を固体として得た(0.004 g, 21%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.41-2.49 (m, 4H), 2.62-2.70 (m, 7H), 2.87-2.94 (m, 4H), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.64 (s, 2H, NCH₂), 3.67-3.74 (m, 4H), 7.32 (s, 1H, チアゾール 5-H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.11 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.09 min - 523/525 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 523.2155, C₂₆H₃₂CIN₈Sについて算出 (M+H)⁺: 523.2159;

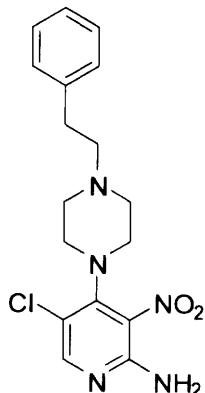
40

【0607】

実施例176

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化288】



10

【0608】

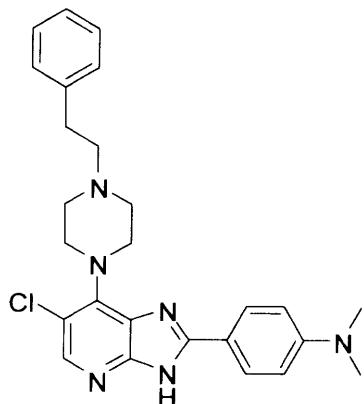
1-フェネチルピペラジン(0.100 g, 0.52 mmol, 1.1 eq)を、ⁱPrOH (1 mL)に懸濁した。DIPEA (0.13 mL, 0.79 mmol, 1.5 eq)、続いて4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.099 g, 0.48 mmol, 1 eq)を加えた。混合物を加熱し、65 °C にて一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、ろ過した。明黄色の固体を、ⁱPrOH (3 × 2 mL)、Et₂O (2 × 2 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を、明黄色の固体として得た(0.112 g, 64%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.53-2.63 (m, 6H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.06 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 6.95 (s, 2H, NH₂), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 8.06 (s, 1H, ピリジン 6-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 2.31 min - 362/364 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン].

20

【0609】

4-(6-クロロ-7-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルアニリン

【化289】



30

【0610】

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.058 g, 0.16 mmol)の、EtOH (2.8 mL)及びDMF (0.37 mL)中の混合物に、4-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド(0.026 g, 0.18 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.48 mL, 0.48 mmol)を加えた。反応混合物を85 °C にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 99:1)で溶出して、表題化合物を固体として得た(0.0012 g, 16%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.57-2.64 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.77-2.83 (m, 2H), 3.00 (s, 6H, NMe₂), 3.65-3.70 (m, 4H ピペラジン N(CH₂)₂), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.16-7.22 (m, 1H, ArH, C₆H₅), 7.25-7.32 (m, 4H, ArH), 7.98-8.04 (m, 3H, イミダゾ[4,5-b]

40

50

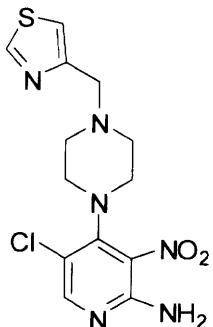
ピリジン 5-H及びArH), 13.09 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B)- MS (ESI, m/z): Rt = 3.59 min - 461/463 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 461.2214, C₂₆H₃₀CIN₆について算出 (M+H)⁺: 461.2220;

【0611】

実施例177

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン

【化290】



10

【0612】

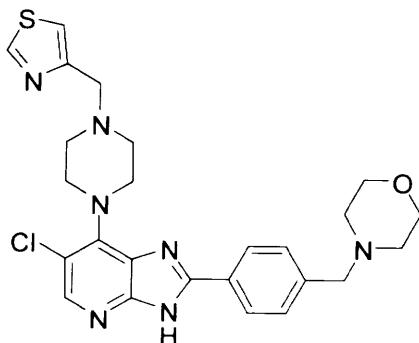
tert-ブチル 4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.220 g, 0.79 mmol, 1.1 eq)を、DCM (2 mL)に溶解し、混合物を、氷水浴で冷却した後に、TFA (2 mL)を滴下した。攪拌を、この温度にて1時間継続した。溶媒を真空除去し、得られた粗物質をトルエンと共に沸させ、乾燥した。4-(ピペラジン-1-イルメチル)チアゾール(おそらく0.140 g, 0.79 mmol, 1.1 eq)を、ⁱPrOH (0.8 mL)及びDIPEA (0.3 mL)に懸濁した。この溶液に、4,5-ジクロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(0.15 g, 0.72 mmol, 1 eq)を加え、混合物を加熱し、65 °Cにて17時間攪拌した。混合物をろ過し、ⁱPrOH (3 × 3 mL), Et₂O (2 × 3 mL)で洗浄し、乾燥して、表題化合物を明黄色の粉末として得た(0.080 g, 27%); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2.52-2.60 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.07 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.72 (s, 2H, NCH₂), 6.94 (s, 2H, NH₂), 7.54 (s, 1H, チアゾール 5-H), 8.05 (s, 1H, ピリジン 6-H), 9.04 (s, 1H, チアゾール 2-H); LC (方法B)- MS (ESI, m/z): Rt = 1.71 min - 355/357 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

20

【0613】

4-(4-(6-クロロ-7-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)モルホリン

【化291】



30

【0614】

5-クロロ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.076 g, 0.21 mmol)、EtOH (3.6 mL)及びDMF (0.49 mL)の混合物に、4-(モルホリノメチル)ベンズアルデヒド(0.047 g, 0.23 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したN_aS₂O₄水溶液(1M; 0.64 mL, 0.64 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、

40

50

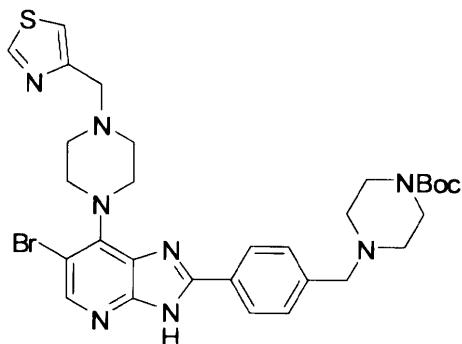
次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、固体として得た(0.045 g, 42%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.38 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.53 (s, 2H, NCH₂), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.76 (s, 2H, NCH₂), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 8.10 (s, 1H, ピリジン 6-H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 2-H), 13.44 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): Rt = 1.85 min - 510/512 [(M+H)⁺, Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 510.1866, C₂₅H₂₉CIN₇OSについて算出 (M+H)⁺: 510.1843. 10

【0615】

実施例178

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化292】



【0616】

5-ブロモ-3-ニトロ-4-(4-(チアゾール-4-イルメチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(0.054 g, 0.13 mmol)、EtOH (2.3 mL)及びDMF (0.31 mL)の混合物に、tert-ブチル-4-(4-ホルミルベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.045 g, 0.15 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.40 mL, 0.40 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、固体として得た(0.031 g, 35%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.34 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 3.68 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH₂), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 2-H), 13.47 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z): 2.50 min - 653/655 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 653.2023, C₃₀H₃₈BrN₈O₂Sについて算出 (M+H)⁺: 653.2022. 30

【0617】

実施例179

4-((4-(6-ブロモ-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール

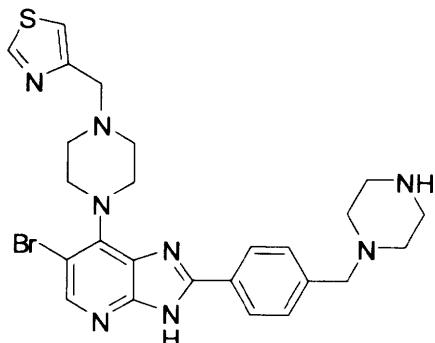
10

20

30

40

【化 2 9 3】



10

[0 6 1 8]

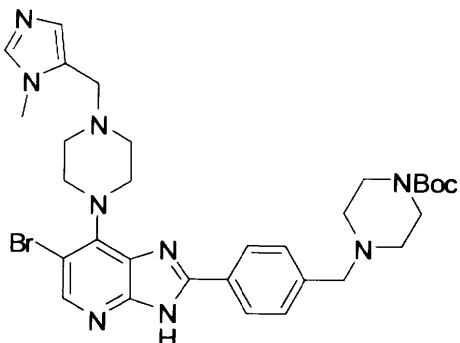
4-((4-(6-ブロモ-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール(0.025 g, 0.038 mmol)を、DCM (2 mL)に懸濁し、混合物を氷浴で冷却した。TFA (0.5 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を、SCXカラム (2 g)に通し、メタノールで洗浄し、アンモニア(35%水溶液, 0.2M)でさらに溶出した。ろ液を回収し、溶媒を真空除去し、表題化合物を黄色固体として得た(0.020 g, 95%); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): 2.40-2.46 (m, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 2.88 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H, NCH_2), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.77 (s, 2H, NCH_2), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 5-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C_6H_4), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, チアゾール 2-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 1.91 min - 553/555 [(M+H) $^+$], Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 553.1500, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{SBr}$ について算出 (M+H) $^+$: 553.1498.

【 0 6 1 9 】

実施例180

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 2 9 4】



30

[0.6301]

(s, 2H, NCH₂), 3.61-3.66 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, CH₃), 6.80 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.33 min - 650/652 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 650.2565, C₃₁H₄₁BrN₉O₂について算出 (M+H)⁺: 650.2567.

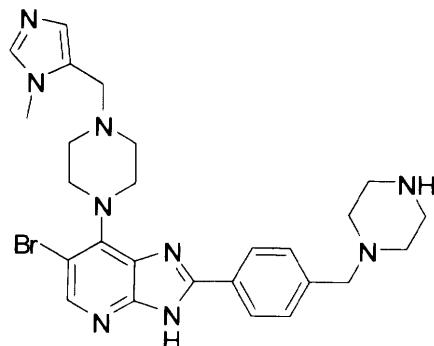
【0621】

実施例181

6-ブロモ-7-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化295】

10



20

【0622】

tert-ブチル 4-(4-(6-ブロモ-7-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.028 g, 0.043 mmol)を、DCM (2.3 mL)に懸濁し、混合物を、氷浴で冷却した。TFA (0.56 mL)を加え、得られた溶液を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を、SCX カラム (2 g)に通し、ろ液を回収し、溶媒を真空除去して、表題化合物を、オフホワイトの固体として得た(0.021 g, 89%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.27-2.36 (m, 4H), 2.55-2.62 (m, 4H), 2.72 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.50 (s, 2H, NCH₂), 3.54 (s, 2H, NCH₂), 3.61-3.66 (m, 4H), 3.68 (s, 3H, イミダゾール Me), 6.80 (s, 1H, イミダゾール 4-H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.57 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 1.66 min - 550/552 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン]; ESI-HRMS: 実測: 550.2044, C₂₆H₃₃Br N₉について算出 (M+H)⁺: 550.2042.

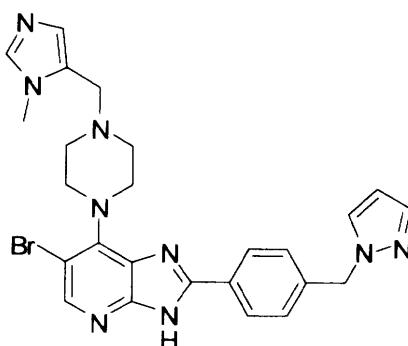
30

【0623】

実施例182

2-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-6-ブロモ-7-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化296】



40

【0624】

5-ブロモ-4-(4-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-ニ

50

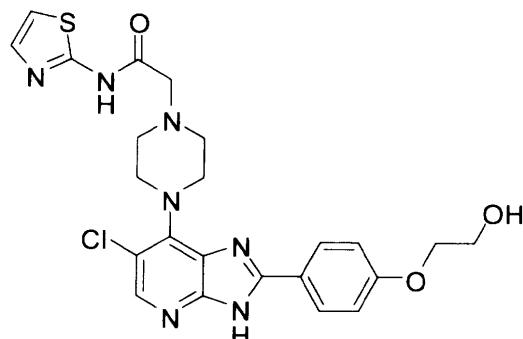
トロピリジン-2-アミン(0.050 g, 0.126 mmol, 1 eq)、EtOH (2.2 mL) 及びDMF (0.3 mL) の混合物に、4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-ベンズアルデヒド(0.026 g, 0.14 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.38 mL, 0.38 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、固体として得た(0.008 g, 12%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.55-2.62 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.53 (s, 2H, NCH₂), 3.61-3.67 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.68 (s, 3H, イミダゾール Me), 5.41 (s, 2H, NCH₂), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール H-4), 6.81 (s, 1H, イミダゾール H-4), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H, ピラゾール H-3), 7.58 (s, 1H, イミダゾール 2-H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ピラゾール H-3), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.23 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.71 min - 532/534 [(M+H)⁺], Br 同位体パターン]. ESI-HRMS: 実測: 532.1567, C₂₅H₂₇BrN₉について算出 (M+H)⁺: 532.1573. 10

【0625】

実施例183

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド 20

【化297】



30

【0626】

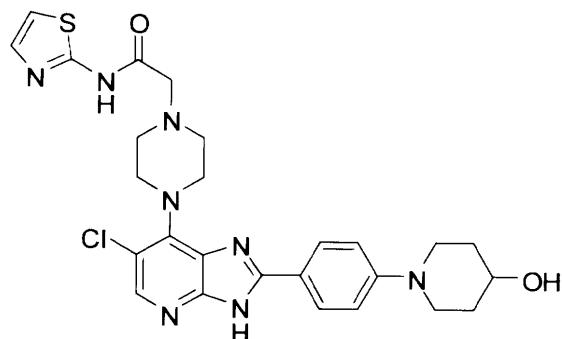
2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.060 g, 0.15 mmol, 1 eq)、EtOH (2.6 mL) 及びDMF (0.35 mL) の混合物に、4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド(0.028 g, 0.17 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 にて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、オフホワイトの固体として得た(0.021 g, 27%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.74-2.81 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂), 3.69-3.79 (m, 6H, ピペラジン N(CH₂)₂ 及びOCH₂), 4.07 (t, J = 5.0 Hz, 2H, OCH₂), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H) 及び7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H) (チアゾール H-4, H-5), 8.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH, C₆H₄); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.69 min - 514/516 [(M+H)⁺], Cl 同位体パターン]. 40

【0627】

実施例184

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化298】



10

【0628】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.060 g, 0.15 mmol, 1 eq)、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)の混合物に、4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド(0.034 g, 0.17 mmol, 1.1 eq)、次いで、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、黄色固体として得た(0.011 g, 13%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.40-1.50 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.60-2.92 (brs, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 7H), 4.61-4.75 (brs, 1H, CHOH), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar H, C₆H₄), 7.24-7.29 (m, 1H)及び7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H) チアゾール H-4, H-5), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH, C₆H₄), 8.07 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.69 min - 514/516 [(M+H)⁺, Cl 同位体パターン].

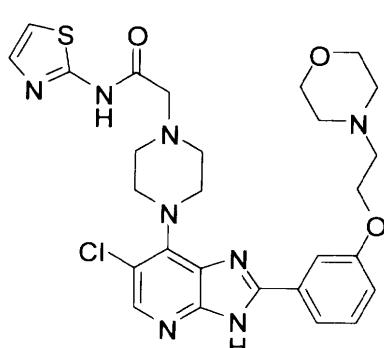
20

【0629】

実施例185
2-(4-(6-クロロ-2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化299】

30



40

【0630】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.060 g, 0.15 mmol, 1 eq)の、EtOH (2.6 mL)及びDMF (0.35 mL)中の混合物に、3-(2-モルホリノ-4-イルエトキシ)ベンズアルデヒド(0.039 g, 0.17 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.45 mL, 0.45 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 94:6)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.018 g, 21%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.68-2.85 (m, 6H), 3.41 (s, 2H, NCH₂CO), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.12-4.18 (m, 4H).

50

.25 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H, チアゾール H-5又はチアゾールH-4), 7.40-7.50 (m, 2H, チアゾール H-4又はチアゾール H-4及びArH), 7.75-7.82 (m, 2H, ArH), 8.13 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H), 11.70-12.10 (brs, 1H, NHCO), 13.18 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.62 min - 583/585 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

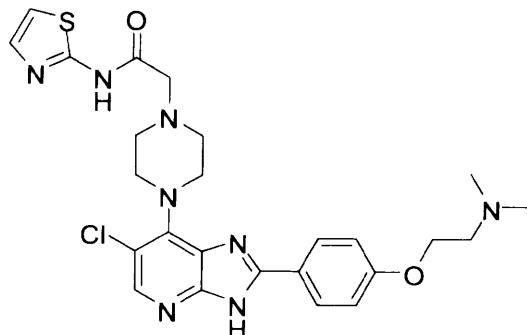
【0631】

実施例186

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化300】

10



20

【0632】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.050 g, 0.13 mmol, 1 eq)、EtOH (2.2 mL)及びDMF (0.29 mL)の混合物に、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズアルデヒド(0.027 g, 0.14 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.38 mL, 0.38 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v; 92:8)で溶出した。表題化合物を、ジエチルエーテルでの粉碎の後に、淡黄色の固体として得た(0.010 g, 15%); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆): 2.24 (s, 6H, NMe₂), 2.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂NMe₂), 2.75-2.80 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂), 3.40 (s, 2H, NCH₂CO), 3.70-3.76 (m, 4H), 4.13 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH₂O), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH C₆H₄), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H)及び7.49 (d, J = 3.50 Hz, 1H) (チアゾール H-4, H-5), 8.04-8.11 (m, 3H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H及びArH C₆H₄), 11.88 (brs, 1H, NHCO), 13.24 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H); LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 3.63 min - 587/589 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

30

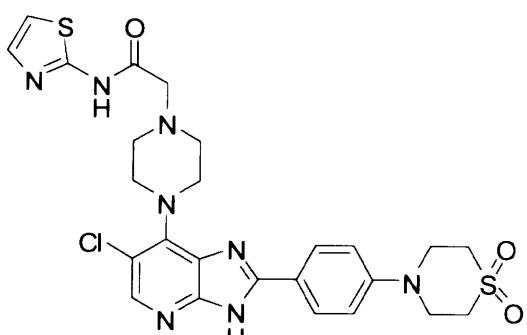
【0633】

実施例187

2-(4-(6-クロロ-2-(4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)フェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【化301】

40



50

【0634】

2-(4-(2-アミノ-5-クロロ-3-ニトロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(0.050 g, 0.13 mmol, 1 eq)、EtOH (2.2 mL)及びDMF (0.29 mL)の混合物に、4-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)ベンズアルデヒド(0.033 g, 0.14 mmol, 1.1 eq)、続いて、新しく調製したNa₂S₂O₄水溶液(1M; 0.38 mL, 0.38 mmol)を加えた。反応混合物を85 °Cにて24時間加熱し、次いで、室温まで冷却させ、DCM及び数滴のNH₃水溶液で、完全な溶解が観察されるまで希釈した。この溶液を、2枚の分取シリカTLCプレートに堆積させ、DCM/MeOH (v/v, 92:8)で溶出し、DCM/MeOH (1mL, 1/1)で洗浄して、表題化合物を淡黄色の固体として得た(0.010 g, 13%)；¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆)：2.72-2.83 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂)，3.08-3.17 (m, 4H, ピペラジン N(CH₂)₂)，3.40 (s, 2H, NC H₂CO)，3.66-3.77 (m, 4H, ジチオキソモルホリノ SO₂(CH₂)₂)，3.85-3.95 (m, 4H, ジチオキソモルホリノ SO₂(CH₂)₂)，7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH C₆H₄)，7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H)及び7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H) (チアゾール H-4, H-5)，8.08 (s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン 5-H)，8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H, ArH, C₆H₄)，11.88 (brs, 1H, NHCO)，13.31 (br s, 1H, イミダゾ[4,5-b]ピリジン N-H)；LC (方法B) - MS (ESI, m/z) 2.47 min - 541/543 [(M+H)⁺, CI 同位体パターン].

【0635】

上記の実施例の化合物を、以下に記載するアッセイにおいて試験し、オーロラ-A及び/又はオーロラ-B及び/又はオーロラ-C阻害活性を有することが示された。

【0636】

オーロラ-A阻害剤の同定及び評価のためのFlashplate (登録商標)アッセイ

このアッセイにおいて、384ウェルのBasic Flashplate (登録商標) (SMP400E, PerkinElmer)を、固体アッセイプラットフォームとして用いた。プレートを、4 °Cにて、一晩、PBSバッファー中に100 μg/mlのジチオスレイトール(DTT) (M1891, SIGMA)を用いて被覆し、PBSで2回洗浄した後に用いた。2% DMSO中の5 μlの化合物、続いて、15 μlのキナーゼバッファーのマスターミックス(50 mM Tris pH 7.5, 10 mM NaCl, 2.5 mM MgCl₂, 1 mM ミエリノン塩基性タンパク質(MBP), 20 μM ATP, 及び0.025 μCi / μl ³³P-ATP)を各ウェルに加えた。最後に、ウェルあたり250 ngのオーロラ-A酵素を加えた。プレートを、平面床プレート振とう器(Wellmix, Denley, UK)上で約2分間振とうし、室温にて2時間インキュベートした。反応を、プレートを2回、16-ピンウォッシュ(ELX50 BioTek Instruments Ltd., Northstar, Bedford, UK)で、10 mMピロリン酸ナトリウムで洗浄することにより停止した。次いで、プレートを、TopCount-NXTTM (PerkinElmer Life Sciences UK Ltd., Hounslow, UK)で読み取った。

【0637】

オーロラ-B及びオーロラ-C阻害剤の同定及び評価のためのFlashplate (登録商標)アッセイ

オーロラ-B又はオーロラ-Cに対する阻害活性を決定するために、オーロラ-B又はオーロラ-C酵素を用いてアッセイを同じ条件で行った。

【0638】

オーロラ-A阻害剤の同定及び評価のためのフィルタプレートアッセイ

40 μlのキナーゼバッファーのマスターミックス(50 mM Tris pH 7.5, 10 mM NaCl, 2.5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 20 μM ATP, 0.025 μCi / μl ³³P-ATP, 及び100 μg/ml MBP)を、96ウェルプレートに加え、続いて、ウェルごとに250 ngのオーロラ-A酵素を加えた。プレートを、平面床プレート振とう器(Wellmix, Denley, UK)上で約2分間振とうし、室温にて2時間インキュベートした。反応を、30 μlの2%オルトリノン酸の添加により停止した。反応混合物を、次いで、ウェルあたり50 μlの0.5%オルトリノン酸で前処理した96-ウェルMulti-Screening Filter Plate (MATAHOP00, MILLIPORE)に移してろ過した。プレートを、200 μlの0.5%オルトリノン酸で洗浄し、吸引乾燥した。ウェルあたり25 μlのシンチラント(Microscint TM20, PerkinElmer)を加え、プレートを10分間振とうした。最後に、プレートをTopSeal Aで再び密閉し、フィルタに結合した成分からのシグナルを、TopCount-NXTTM (PerkinElmer)で読み取った。

inElmer Life Sciences UK Ltd., Hounslow, UK)で読み取った。

【0639】

オーロラ-B及びオーロラ-C阻害剤の同定及び評価のためのフィルタプレートアッセイ
オーロラ-B又はオーロラ-Cに対する阻害活性の決定のために、オーロラ-B又はオーロラ-C酵素を用いて、同じ条件でアッセイを行った。

【0640】

結果

例示のためにのみ、上記の実施例の化合物の2つのオーロラ-A、オーロラ-B及びオーロラ-Cに対するIC₅₀値(nM)は、以下のとおりであった。

化合物	オーロラ-A*	オーロラ-B**	オーロラ-C**	10
実施例2	70	410	530	
実施例1	80	110	362	

* フィルタプレートアッセイ

** Flashplateアッセイ

【0641】

細胞生存性アッセイ：MTTアッセイを用いる、HCT116細胞株でのオーロラ阻害剤のIC₅₀の決定

細胞増殖に対する実施例の化合物の影響を、製造業者の指示書(Sigma)に従って、MTTアッセイを用いて決定した。簡単に、ヒト結腸腫瘍細胞HCT116を、96ウェルプレートに、2500細胞/ウェルで3重に、24時間播種した後に、一連の濃度のオーロラ阻害剤(0~50 μM)で処理した。72時間後に、15 μl/ウェルの0.5% 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)を細胞に、37 ℃にて4時間加え、色素で染色された生存細胞を、150 μl/ウェルのジメチルスルホキシド(DMSO)の添加により抽出した。光学密度を570 nmにて、Wallac VICTOR²TM 1420 Multilabel Counter (PerkinElmer)を用いて測定した。IC₅₀は、Prismソフトウェアを用いて算出した。

【0642】

以下の表に、上記のFlashplateオーロラA酵素阻害アッセイ、及び細胞生存アッセイにおける、本発明の試験化合物の結果をまとめた。

【0643】

IC₅₀の結果は、以下の3つの範囲に割り当てた：

30

範囲A: IC₅₀ < 500 nM,

範囲B: IC₅₀ が 500 nM から 2000 nM まで、

範囲C: 酵素阻害アッセイについて IC₅₀ > 2000 nM から 10000、そして細胞生存アッセイについて 2000 nM から 50000 nm。

【0644】

【表1-1】

結果の表

実施例番号	オーロラ-A 阻害	HCT116 細胞成長阻害
1	A	A
2	A	A
3	A	C
4	A	B
5	A	C
6	B	試験せず
7	A	B
8	A	B
9	A	試験せず
10	B	C
11	A	B
12	A	C
13	A	B
14	試験せず	試験せず
15	A	試験せず
16	B	試験せず
17	A	B
18	C	試験せず
19	A	B
20	A	B
21	A	B
22	A	C
23	A	B
24	A	C
25	A	C
26	A	A
27	A	B
28	A	B
29	A	B
30	A	C
31	A	B

10

20

30

40

【表1-2】

32	A	B
33	試験せず	試験せず
34	A	C
35	A	B
36	A	A
37	A	C
38	A	B
39	A	試験せず
40	試験せず	試験せず
41	A	試験せず
42	A	C
43	A	試験せず
44	A	B
45	B	試験せず
46	B	C
47	B	試験せず
48	A	試験せず
49	A	B
50	A	B
51	試験せず	試験せず
52	A	B
53	A	B
54	A	A
55	B	試験せず
56	A	C
57	A	C
58	A	B
59	A	C
60	A	B
61	A	B
62	A	B
63	A	B
64	A	B
65	A	A

10

20

30

40

【0646】

【表1-3】

66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	B
70	A	B
71	A	A
72	A	A
73	B	B
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	B
81	A	B
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	B
88	A	試験せず
89	A	A
90	A	B
91	A	試験せず
92	A	B
94	A	C
95	A	B
96	A	B
97	A	C
98	C	C
99	C	C
100	C	C

10

20

30

【0647】

40

【表1-4】

101	A	B
102	A	A
103	A	試験せず
104	A	A
105	A	B
106	A	A
107	A	B
108	A	B
109	A	B
110	A	B
111	A	A
112	A	B
113	A	A
114	A	A
115	A	B
116	A	B
117	A	B
118	A	A
119	A	A
120	A	C
121	A	A
122	A	A
123	A	B
124	A	B
125	A	A
126	A	試験せず
127	A	B
128	A	A
129	A	A
130	A	B
131	A	A
132	A	C
133	A	B
134	A	A
135	A	B

10

20

30

40

【0648】

【表1-5】

136	B	C
137	A	B
138	A	B
139	A	B
140	A	A
141	A	B
142	A	A
143	A	A
144	A	A
145	A	A
146	A	試験せず
147	A	C
148	A	B
149	A	A
150	A	A
151	A	試験せず
152	A	B
153	A	試験せず
154	A	A
155	A	C
156	A	A
157	A	試験せず
158	A	試験せず
159	A	B
160	A	A
161	A	C
162	A	A
163	A	A
164	A	A
165	A	B
166	A	B
167	A	B
168	A	C
169	A	B
170	A	B

10

20

30

40

【0649】

【表1-6】

171	A	B
172	A	B
173	A	A
174	試験せず	試験せず
175	A	A
176	B	C
177	A	B
178	試験せず	試験せず
179	A	B
180	試験せず	試験せず
181	A	C
182	A	B
183	A	B
184	A	B
185	A	A
186	A	A
187	A	B

10

20

【0650】

実施例65、75、77、106、122及び162の化合物を、上記のフィルタプレートアッセイにおいて試験した。全てが、オーロラ-Cについて範囲AのIC₅₀を有していた。実施例75、77及び122は、オーロラ-Bについて範囲AのIC₅₀を有し、実施例65、106及び162は、オーロラ-Bについて範囲BのIC₅₀を有していた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/551 (2006.01)	A 61K 31/541
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61K 31/551
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 37/06 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 37/06
	A 61P 43/00 105
	A 61P 43/00 111

(72)発明者 マクドナルド, エドワード

イギリス、サリー エスエム2 5エヌジー、サットン、コットウォルド ロード 15、ジ イ
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 リナードプロス, スピリドン

イギリス、サリー エスエム2 5エヌジー、サットン、コットウォルド ロード 15、ジ イ
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ

審査官 中西 聰

(56)参考文献 國際公開第2004/016611 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D 471/04
 A 61K 31/33 - 31/80
 A 61P 1/00 - 43/00
 R E G I S T R Y (S T N)
 C A p l u s (S T N)